|  |
| --- |
| Dan id-dokument fih l-informazzjoni dwar il-prodott approvata għall- Eylea, bil-bidliet li saru mill-aħħar proċedura li affettwat l-informazzjoni dwar il-prodott (EMA/VR/0000249440) qed jiġu immarkati.  Għal aktar informazzjoni, ara s-sit web tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini:  <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/eylea> |

**ANNESS I**

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

**1.** **ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Eylea 40 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni f’siringa mimlija għal-lest.

**2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

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

Siringa mimlija għal-lest waħda fiha volum li jista’ jista’ jiġi estratt ta’ mill-inqas 0.09 mL, ekwivalenti għal mill-inqas 3.6 mg aflibercept. Dan jipprovdi ammont li jista’ jintuża biex tingħata doża waħda ta’ 0.05 mL li fiha 2 mg aflibercept lil pazjenti adulti jew doża waħda ta’ 0.01 mL li fiha 0.4 mg aflibercept lil trabi prematuri.

\*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 polysorbate 20 (E 432).

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

**3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA**

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni)

Is-soluzzjoni hija ċara, bla kulur sa isfar ċar u iso-osmotika.

**4. TAGĦRIF KLINIKU**

**4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi**

Eylea huwa indikat għall-adulti għat-trattament ta’

* deġenerazzjoni 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 dijabetika (DME - *diabetic macular oedema*) (ara sezzjoni 5.1),
* indeboliment fil-vista kkawżat minn neovaskularizzazzjoni korojdali mijopika (CNV mijopika - *myopic choroidal neovascularisation*) (ara sezzjoni 5.1).

EYLEA huwa indikat fi trabi prematuri għat-trattament ta’

* retinopatija tal-prematurità (ROP, *retinopathy of prematurity*) b’marda ta’ żona I (stadju 1+, 2+, 3 jew 3+), żona II (stadju 2+ jew 3+) jew marda AP-ROP (ROP posterjuri aggressiva).
  1. **Pożoloġija u metodu ta’ kif għandu jingħata**

Eylea huwa għall-injezzjoni ġol-vitriju biss.

Eylea għandu jingħata biss minn tabib ikkwalifikat b’esperjenza fl-għoti ta’ injezzjonijiet ġol-vitriju.

Pożoloġija

*AMD imxarrba*

Id-doża rakkomandata għal Eylea hija ta’ 2 mg aflibercept, ekwivalenti għal 0.05 mL.

Trattament b’Eylea jinbeda b’injezzjoni waħda kull xahar għal tliet dożi 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 erba’ 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’ Eylea hija ta’ 2 mg aflibercept ekwivalenti għal 0.05 mL.

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

Jekk riżultati viżivi u anatomiċi jindikaw li l-pazjent ma jkunx qed jibbenefika minn trattament kontinwu, Eylea 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 dijabetika*

Id-doża rakkomandata għal Eylea hija ta’ 2 mg aflibercept ekwivalenti għal 0.05 mL.

Trattament b’Eylea jinbeda b’injezzjoni waħda kull xahar għal ħames dożi 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 ġimgħat 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, Eylea għandhu jitwaqqaf.

*Neovaskularizzazzjoni korojdali* *mijopika*

Id-doża rakkomandata għal Eylea hija injezzjoni waħda ġol-vitriju ta’ 2 mg aflibercept ekwivalenti għal 0.05 mL.

Jistgħu jingħataw dożi 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 dożi m’għandux ikun iqsar minn xahar.

*Retinopatija tal-prematurità (ROP,* retinopathy of prematurity*)*

Id-doża rakkomandata għal Eylea hija ta’ injezzjoni waħda ġol-vitriju ta’ 0.4 mg aflibercept ekwivalenti għal 0.01 mL.

It-trattament ta’ ROP jibda b’injezzjoni waħda għal kull għajn u jista’ jingħata fiż-żewġ għajnejn fl-istess jum. B’kollox, jistgħu jingħataw sa 2 injezzjonijiet għal kull għajn fi żmien 6 xhur mill-bidu tat-trattament jekk ikun hemm sinjali ta’ attività tal-marda. L-intervall tat-trattament bejn iż-2 dożi injettati fl-istess għajn għandu jkun ta’ mill-inqas 4 ġimgħat.

Popolazzjonijiet speċjali

*Indeboliment epatiku u/jew renali*

Ma sarux studji speċifiċi b’Eylea f’pazjenti b’indeboliment epatiku u/jew renali.

Dejta disponibbli ma tissuġġerixxix il-bżonn ta’ aġġustament fid-doża b’Eylea 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’ Eylea fi tfal u adolexxenti b’età ta’ inqas minn 18-il sena għal indikazzjonijiet oħra minbarra ROP ma ġewx determinati (ara sezzjoni 4.4). M’hemm l-ebda użu rilevanti ta’ Eylea 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 ikkwalifikat b’esperjenza fl-għoti 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-għajn, il-kappell tal-għajn u s-superfiċje tal-għajn). Disinfezzjoni kirurġika tal-idejn, ingwanti sterili, għata sterili, u spekulum sterili tal-kappell tal-għajn (jew ekwivalenti) huma rakkomandati.

Immedjatament wara l-injezzjoni ġol-vitriju, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għall żieda tal-pressjoni fl-għajn. 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 adulti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jirrappurtaw kwalunkwe sintomi li jissuġġerixxu endoftalmite (eż. uġigħ fl-għajn, ħmura fl-għajn, fotofobija, vista mċajpra) mingħajr dewmien.

Pazjenti b’ROP għandhom jiġu osservati mill-professjonisti tal-kura tas-saħħa għal kwalunkwe sinjali li jissuġġerixxu endoftalmite (eż. ħmura/irritazzjoni tal-għajn, tnixxija mill-għajn, nefħa tal-kappell tal-għajn, fotofobija).

Il-ġenituri u l-persuni li jieħdu ħsieb lill-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex josservaw u jirrappurtaw kwalunkwe sinjali li jissuġġerixxu endoftalmite mingħajr dewmien.

Kull siringa mimlija għal-lest għandha tintuża għat-trattament ta’ għajn waħda biss. L-estrazzjoni ta’ dożi multipli minn siringa mimlija għal-lest tista’ żżid ir-riskju ta’ kontaminazzjoni u ta’ infezzjoni sussegwenti.

*Adulti*

Is-siringa mimlija għal-lest fiha aktar mid-doża rakkomandata ta’ 2 mg aflibercept (ekwivalenti għal 0.05 mL ta’ soluzzjoni għall-injezzjoni). Il-volum li jista’ jiġi estratt tas-siringa huwa l-ammont li jista’ jitneħħa mis-siringa u m’għandux jintuża kollu. Għas-siringa mimlija għal-lest ta’ Eylea, il-volum li jista’ jiġi estratt huwa mill-inqas 0.09 mL. **Il-volum żejjed irid jitneħħa qabel ma tiġi** **injettata d-doża rakkomandata** (ara sezzjoni 6.6).

Injezzjoni tal-volum kollu tas-siringa mimlija għal-lest jista’ jwassal għal doża eċċessiva. Biex tneħħi l-bżieżaq tal-arja u l-prodott mediċinali żejjed, agħfas il-planġer bil-mod **biex iġġib il-bażi** **tal-parti forma ta’ koppla tal-planġer (mhux il-ponta tal-parti forma ta’ koppla) mal-linja tad-dożaġġ fuq is-siringa** (ekwivalenti għal 0.05 mL, jiġifieri 2 mg ta’ aflibercept) (ara sezzjonijiet 4.9 u 6.6).

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

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

*Popolazzjoni pedjatrika*

Għat-trattament ta’ trabi prematuri, l-apparat tad-dożaġġ pedjatriku PICLEO flimkien mas-siringa mimlija għal-lest irid jintuża għall-għoti ta’ doża waħda ta’ 0.4 mg aflibercept (ekwivalenti għal 0.01 mL ta’ soluzzjoni għall-injezzjoni) (ara sezzjoni 6.6).

Il-labra tal-injezzjoni għandha tiddaħħal fl-għajn 1.0 sa 2.0 mm mil-limbus bil-labra tipponta lejn in-nerv ottiku.

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 aflibercept jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

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

Infjammazzjoni severa attiva fl-għajn.

**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’Eylea, kienu assoċjati ma’ endoftalmite, infjammazzjoni ġewwa l-għajn, qlugħ regmatoġenuż tar-retina, tiċrita tar-retina u katarretti trawmatiċi jatroġeniċi (ara sezzjoni 4.8). Meta jingħata Eylea dejjem għandhom jintużaw tekniki asettiċi 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.

Pazjenti adulti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jirrappurtaw kwalunkwe sintomi li jissuġġerixxu endoftalmite jew kwalunkwe mill-avvenimenti msemmija hawn fuq mingħajr dewmien.

Pazjenti b’ROP għandhom jiġu osservati minn professjonisti tal-kura tas-saħħa għal kwalunkwe sinjali li jissuġġerixxu endoftalmite (eż. ħmura/irritazzjoni tal-għajn, tnixxija mill-għajnejn, nefħa ta’ tebqet il-għajn, fotofobija).

Il-ġenituri u l-persuni li jieħdu ħsieb lill-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex josservaw u jirrappurtaw kwalunkwe sinjali li jissuġġerixxu endoftalmite mingħajr dewmien.

Is-siringa mimlija għal-lest fiha aktar mid-doża rakkomandata ta’ 2 mg aflibercept (ekwivalenti għal 0.05 mL) għal pazjenti adulti. Il-volum żejjed għandu jitneħħa qabel l-għoti (ara sezzjonijiet 4.2 u 6.6).

Is-siringa mimlija għal-lest fiha aktar mid-doża rakkomandata ta’ 0.4 mg (ekwivalenti għal 0.01 mL) għal trabi prematuri (ara sezzjoni 6.6). Is-siringa mimlija għal-lest għandha tintuża flimkien mal-apparat tad-dożaġġ pedjatriku PICLEO biex jiġi evitat volum ogħla minn dak rakkomandat li jista’ jwassal għal żieda tal-pressjoni ġewwa l-għajn (ara sezzjonijiet 4.9 u 6.6).

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

Immunoġeniċità  
Peress li din hija proteina terapewtika, hemm potenzjal ta’ immunoġeniċità b’Eylea (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jirrappurtaw kwalunkwe sinjali jew sintomi ta’ infjammazzjoni fl-għajn, eż. uġigħ, fotofobija, jew ħmura, li jistgħu jkunu sinjal kliniku li jista’ jiġi attribwit għal sensittività eċċessiva.

Effetti sistemiċi

Avvenimenti avversi sistemiċi li jinkludu emorraġiji mhux okulari u avvenimenti trombo-emboliċi arterjali kienu rrappurtati 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 mijokardijaku 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’Eylea 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 żieda fl-esponiment sistemiku, li jista’ jżid ir-riskju ta’ avvenimenti sistemiċi avversi.
* Użu flimkien ma’ sustanza oħra kontra VEGF (fattur tat-tkabbir tal-endotelju vaskulari)  
  M’hemm l-ebda dejta disponibbli dwar l-użu ta’ Eylea flimkien ma’ prodotti mediċinali oħra kontra VEGF (sistemiċi 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 qlugħ kbir u/jew il-fuq tal-epitilju tal-pigment tar-retina. Meta tinbeda terapija b’Eylea, għandu jkun hemm attenzjoni f’pazjenti b’dawn il-fatturi ta’ riskju għal tiċrit tal-epitilju tal-pigment tar-retina.
* It-trattament għandu jinżamm milli tingħata f’pazjenti bi qlugħ regmatoġenuż 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’ ≥30 ittra mqabbel mal-aħħar valutazzjoni tal-akutezza viżiva;
  + emorraġija taħt ir-retina li tinvolvi iċ-ċentru tal-fovea, jew, jekk id-daqs tal-emorraġija hija ≥50%, tal-erja totali tal-ferita.
* Id-doża għandha tinżamm għal 28 jum qabel jew wara f’każ ta’ kirurġija imwettqa jew ippjanata fl-għajn.
* Eylea 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.

Popolazzjoni pedjatrika

It-twissijiet u l-prekawzjonijiet għall-adulti japplikaw ukoll għal trabi prematuri b’ROP. Il-profil tas-sigurtà fit-tul fi trabi prematuri ma ġiex stabbilit.

Popolazzjonijiet b’*data* limitata

Hemm biss esperjenza limitata fit-trattament ta’ individwi b’DME ikkawżata minn dijabete tat-tip I jew f’pazjenti dijabetiċi b’HbA1c ta’ aktar minn 12% jew b’retinopatija dijabetika proliferattiva.

Eylea ma ġiex studjat f’pazjenti b’infezzjonijiet sistemiċi attivi jew f’pazjenti b’kondizzjonijiet oħra fl-istess waqt fl-għajnejn bħal qlugħ tar-retina jew toqba fil-makula. Ma hemm l-ebda esperjenza ta’ trattament b’Eylea f’pazjenti dijabetiċi 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’Eylea fit-trattament ta’ pazjenti li mhumiex Asjatiċi, pazjenti li rċevew trattament minn qabel għal CNV mijopika, u pazjenti b’leżjonijiet ekstrafoveali.

Informazzjoni dwar l-eċċipjenti

Dan il-prodott fih

* anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f’kull unità ta’ dożaġġ, jiġifieri essenzjalment ‘ħieles mis-sodium’.
* 0.003 mg ta’ polysorbate 20 f’kull doża ta’ 0.01 ml jew 0.015 mg ta’ polysorbate 20 f’kull doża ta’ 0.05 ml li huwa ekwivalenti għal 0.3 mg/ml. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allerġiċi.

**4.5 Interazzjoni ma’ prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta’ interazzjoni**

Ma twettaq l-ebda studju ta’ interazzjoni.

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

Popolazzjoni pedjatrika

Ma twettaq l-ebda studju ta’ interazzjoni.

**4.6 Fertilità, tqala u treddigħ**

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, Eylea m’għandux jintuża waqt it-tqala sakemm il-benefiċċju potenzjali ma jkunx akbar mir-riskju potenzjali għall-fetu.

Treddigħ

Abbażi ta’ *data* limitata ħafna mill-bniedem, aflibercept jista’ jiġi eliminat fil-ħalib 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 mredda’ mhumiex magħrufa.

Bħala miżura ta’ prekawzjoni, it-treddigħ mhux rakkomandat waqt l-użu ta’ Eylea.

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 mhumiex mistennija wara għoti fl-għajnejn b’esponiment sistemiku baxx ħafna.

**4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni**

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

* 1. **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-għajnejn fl-għajn taħt studju relatati mal-proċedura tal-injezzjoni seħħew f’inqas minn injezzjoni waħda minn 1,900 injezzjoni ta’ Eylea fil-vitriju u kienu jinkludu telf tal-vista, endoftalmite, qlugħ tar-retina, katarretta trawmatika, katarretta, emorraġija fil-vitriju, qlugħ tal-vitriju, u żieda fil-pressjoni ta’ ġol-għajn (ara sezzjoni 4.4).

Ir-reazzjonijiet avversi osservati bl-aktar mod frekwenti (f’mill-inqas 5% tal-pazjenti kkurati b’Eylea) kienu emorraġija fil-konġuntiva (25%), emorraġija fir-retina (11%), akutezza viżiva mnaqqsa (11%), uġigħ fl-għajn (10%), katarretta (8%), żieda fil-pressjoni ta’ ġol-għajn (8%), qlugħ tal-vitriju (7%), u materjal fil-vitriju (7%).

Lista ta’ reazzjonijiet avversi f’tabella

Id-dejta dwar is-sigurtà deskritta hawn taħt 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 (≥1/10), komuni (≥1/100 sa <1/10), mhux komuni (≥1/1,000 sa <1/100), rari (≥1/10,000 sa <1/1,000), mhux magħrufa (ma tistax tittieħed stima mid-*data* disponibbli).

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

**Tabella 1:** Ir-reazzjonijiet avversi tal-mediċina 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** | **Frekwenza** | **Reazzjoni avversa** |
| **Disturbi fis-sistema immuni** | Mhux komuni | Sensittività eċċessiva\*\*\* |
| **Disturbi fl-għajnejn** | Komuni ħafna | Akutezza viżiva imnaqqsa, Emorraġija fir-retina, Emorraġija fil-konġuntiva, Uġigħ fl-għajn |
| Komuni | Tiċrita fl-epitelju tal-pigment tar-retina\*, Qlugħ tal-epitelju tal-pigment tar-retina, Deġenerazzjoni tar-retina, Emorraġija fil-vitriju, Katarretta, Katarretta kortikali, Katarretta nukleari, Katarretta subkapsulari, Taħfir tal-kornea, Barxa fil-kornea, Żieda fil-pressjoni ta’ ġol-għajn, Vista mċajpra, Materjal fil-vitriju, Qlugħ tal-vitriju, Uġigħ fis-sit tal-injezzjoni, Sensazzjoni ta’ oġġett barrani fl-għajnejn, Żieda fid-dmugħ, Edima fil-kappell tal-għajn, Emorraġija fis-sit tal-injezzjoni, Keratite bil-ponot, Iperimija fil-konġuntiva, Iperimija fl-għajn |
| Mhux komuni | Endoftalmite\*\*, Qlugħ 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-għajn, Irritazzjoni tal-kappell tal-għajn, Infjammazzjoni tal-kompartament anterjuri, Edima fil-kornea |
| Rari | Telf tal-vista, Katarretta trawmatika, Vitrite, Ipopijon |
| Mhux magħrufa | Sklerite\*\*\*\* |

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

\*\* Endoftalmite b’koltura pożittiva u b’koltura 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.

\*\*\*\* Minn rappurtar ta’ wara t-tqegħid fis-suq.

*Deskrizzjoni ta’ reazzjonijiet avversi magħżula*

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

Avvenimenti tromboemboliċi fl-arterji (ATEs - arterial thromboembolic events) huma avvenimenti avversi potenzjalment relatati mal-inibizzjoni sistemika ta’ VEGF. Hemm riskju teoretiku ta’ avvenimenti tromboemboliċi fl-arterji, inklużi puplesija u infart mijokardijaku, wara l-użu ta’ inibituri ta’ VEGF ġol-vitriju.

Kienet osservata rata baxxa ta’ inċidenza ta’ avvenimenti tromboemboliċi fl-arterji fil-provi kliniċi b’Eylea f’pazjenti b’AMD, DME, RVO, CNV mijopika u ROP. Tul l-indikazzjonijiet ma kienet osservata l-ebda differenza notevoli bejn il-gruppi ttrattati b’aflibercept u l-gruppi rispettivi ta’ paragun.

Bħal ma bil-proteini terapewtiċi kollha, hemm potenzjal ta’ immunoġeniċità b’Eylea.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà ta’ Eylea għat-trattament ta’ ROP ġiet evalwata fi studju ta’ fażi III li dam 6 xhur, li kien jinkludi 75 tarbija prematura ttrattati b’aflibercept 0.4 mg fil-linja bażi. Il-profil tas-sigurtà fit-tul fi trabi prematuri ma ġiex stabbilit.

Ir-reazzjonijiet avversi rrappurtati f’aktar minn pazjent wieħed ittrattat b’aflibercept 0.4 mg kienu qlugħ tar-retina, emorraġija fir-retina, emorraġija fil-konġuntiva, emorraġija fis-sit tal-injezzjoni, żieda fil-pressjoni ġewwa l-għajn u edima tal-kappell tal-għajn.

Ir-reazzjonijiet avversi stabbiliti għal indikazzjonijiet għall-adulti huma kkunsidrati applikabbli għal trabi prematuri b’ROP, għalkemm mhux kollha kienu osservati fl-istudju ta’ fażi III.

Rappurtar ta’ reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**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-pressjoni fl-għajn. Għalhekk, f’każ ta’ doża eċċessiva, il-pressjoni fl-għajn 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 ekstraċellulari 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 jeħel ma’ VEGF-A u PlGF b’affinità ogħla mir-riċetturi naturali tagħhom, u b’hekk jista’ jinibixxi l-irbit u l-attivazzjoni ta’ dawn ir-riċetturi ta’ VEGF li jixxiebhu.

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 jeħel 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’ jaħdem flimkien ma’ VEGF-A f’dawn il-proċessi, u huwa magħruf ukoll li jippromwovi infiltrazzjoni tal-lewkoċiti u infjammazzjoni vaskulari.

Effetti farmakodinamiċi

*AMD imxarrba*

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

F’pazjenti kkurati b’Eylea (injezzjoni waħda kull xahar għal tliet 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’ġimgħa 52 għall-gruppi ta’ studju ta’ Eylea 2 mg kull xahrejn u ranibizumab 0.5 mg kull xahar, rispettivament). Barra dan fil-punt ta’ żmien ta’ 52 ġimgħa, fl-istudju VIEW2 kien hemm tnaqqis medju f’CRT fuq OCT (-149 u -139 mikroni għall-gruppi ta’ studju ta’ Eylea 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-istudji.

L-istudju ALTAIR twettaq fuq pazjenti Ġappuniżi b’AMD imxarrba li qatt ma rċevew trattament qabel, li juri riżultati simili għall-istudji VIEW bl-użu ta’ 3 injezzjonijiet inizjali ta’ Eylea 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 ġimgħat) sa intervall massimu ta’ 16-il ġimgħa skont kriterji speċifikati minn qabel. Fil-ġimgħa 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 ġimgħat, rispettivament. Il-proporzjon ta’ pazjenti mingħajr fluwidu fuq OCT fil-ġimgħa 52 kien ta’ 68.3% u 69.1% fil-gruppi ta’ aġġustament ta’ 2 u 4 ġimgħat, 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’ Eylea 2 mg mibdi immedjatament wara l-għoti 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 jeħtieġu dożaġġ aktar frekwenti minn Q8 mill-inqas darba matul il-kors tal-istudju, is-CRT baqgħet ogħla, iżda t-tnaqqis medju fis-CRT mil-linja bażi sa ġimgħa 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-għaqdiet 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’ Eylea 2 mg għal sitt xhur konsekuttivi, kien osservat rispons morfoloġiku konsistenti, rapidu u robust (kif imkejjel permezz ta’ titjib f’CRT medja). F’ġimgħa 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 ġimgħa 100 f’COPERNICUS, ġimgħa 76 f’GALILEO, u ġimgħa 52 f’VIBRANT.

*Edima* *makulari* *dijabetika*

Edima makulari dijabetika hija konsegwenza ta’ retinopatija dijabetika u hija kkaratterizzata minn żieda fil-vasopermeabilità u ħsara lill-kapillari tar-retina li jistgħu jwasslu għal telf tal-akutezza viżiva.

F’pazjenti kkurati b’Eylea, li l-maġġoranza tagħhom kienu kklassifikati bħala li għandhom dijabete tat-Tip II, kien osservat rispons rapidu u robust fil-morfoloġija (CRT, livell DRSS).

Fl-istudji VIVIDDME u VISTADME, kien osservat tnaqqis medju statistikament sinifikanti akbar f’CRT mil-linja bażi sa ġimgħa 52 f’pazjenti ttrattati b’Eylea milli fil-grupp ta’ kontroll li fih il-pazjenti rċevew il-lejżer, -192.4 u ‑183.1 mikroni għall-gruppi ta’ Eylea 2Q8 u -66.2 u ‑73.3 mikroni għall-gruppi tal-kontroll, rispettivament. F’ġimgħa 100, it-tnaqqis inżamm b’‑195.8 u ‑191.1 mikroni għall-gruppi ta’ Eylea 2Q8, u ‑85.7 u ‑83.9 mikroni għall-gruppi tal-kontroll, fl-istudji VIVIDDME u VISTADME, rispettivament.

Titjib ta’ ≥ 2 passi f’DRSS ġie evalwat b’mod speċifikat minn qabel f’VIVIDDME u VISTADME. Il-punteġġ DRSS seta’ jiġi ggradat fi 73.7% tal-pazjenti f’VIVIDDME u 98.3% tal-pazjenti f’VISTADME. F’ġimgħa 52, 27.7% u 29.1% tal-gruppi ta’ Eylea 2Q8, u 7.5% u 14.3% tal-gruppi tal-kontroll, kellhom titjib ta’ ≥2 passi fid-DRSS. F’ġimgħa 100, il-perċentwali rispettivi kienu ta’ 32.6% u 37.1% tal-gruppi ta’ Eylea 2Q8, u ta’ 8.2% u 15.6% tal-gruppi tal-kontroll.

L-istudju VIOLET qabbel tliet korsijiet ta’ dożaġġ differenti ta’ Eylea 2 mg għat-trattament ta’ DME wara mill-inqas sena ta’ trattament f’intervalli fissi, fejn it-trattament inbeda b’5 dożi konsekuttivi ta’ kull xahar segwiti b’dożaġġ kull xahrejn. F’ġimgħa 52 u ġimgħa 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’ġimgħa 52, u 2.3, -13.9 u -15.5 mikroni f’ġimgħa 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 Eylea 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 Eylea f’ġimgħa 24 (-79 mikroni u -4 mikroni għall-grupp ta’ trattament ta’ Eylea 2 mg u l-grupp ta’ kontroll, rispettivament), li nżammet matul ġimgħa 48.

Minbarra dan, id-daqs medju tal-leżjoni ta’ CNV naqas.

Effikaċja klinika u sigurtà

*AMD imxarrba*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta’ Eylea 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’Eylea). 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’Eylea 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) Eylea mogħti b’doża ta’ 2 mg kull 8 ġimgħat wara 3 dożi inizjali ta’ darba kull xahar (Eylea 2Q8);

2) Eylea mogħti b’doża ta’ 2 mg kull 4 ġimgħat (Eylea 2Q4);

3) Eylea mogħti b’doża ta’ 0.5 mg kull 4 ġimgħat (Eylea 0.5Q4), u

4) ranibizumab mogħti b’doża ta’ 0.5 mg kull 4 ġimgħat (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 ġimgħa.

Fiż-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’ġimgħa 52 mil-linja bażi.

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

Riżultati dettaljati mill-analiżi kkombinata taż-żewġ studji huma murija f’Tabella 2 u Figura 1 hawn taħt.

**Tabella 2**: Riżultati tal-effikaċja f’ġimgħa 52 (analiżi primarja) u ġimgħa 96; dejta kkombinata mill-istudji VIEW1 u VIEW2B)

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

A) BCVA - *Best Corrected Visual Acuity*: L-Aħjar 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’ Analiżi Sħiħa (FAS - *Full Analysis Set*), L-Aħħar Osservazzjoni Trasferita ’l Quddiem (LOCF - *Last Observation Carried Forward*) għall-analiżi kollha minbarra l-proporzjon ta’ pazjenti li żammew l-akutezza viżiva f’ġimgħa 52 li huwa PPS

Ċ) Id-differenza hija l-valur tal-grupp ta’ Eylea nieqes il-valur tal-grupp ta’ ranibizumab. Valur pożittiv jiffavorixxi Eylea.

D) Intervall ta’ kunfidenza (CI - *confidence interval*) ikkalkulat b’approssimazzjoni normali

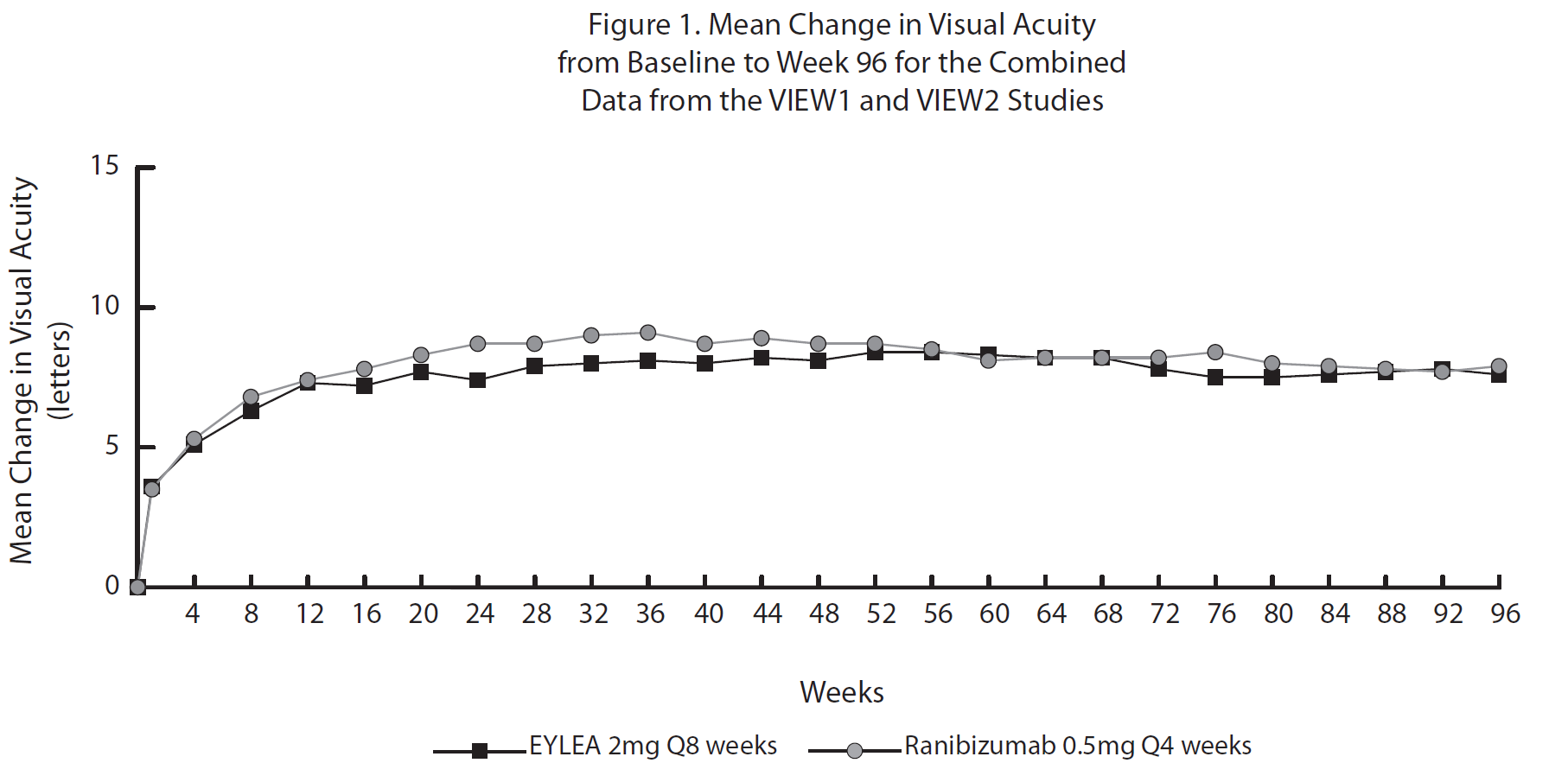
E) Wara l-bidu tat-trattament bi tliet dożi ta’ darba fix-xahar

F) Intervall ta’ kunfidenza li qiegħed sew ’l fuq minn -10% jindika nuqqas ta’ inferjorità ta’ Eylea għal ranibizumab

**Figura 1.** Bidla Medja fl-Akutezza Viżiva

mil-Linja Bażi sa Ġimgħa 96 għad-Dejta Kombinata mill-Istudji

View1 u View2



Ġimgħat

Ġimgħat ta’

ta’ EYLEA 2 mg\* Q8

Ġimgħat ta’ Ranibizumab 0.5 mg\*

Bidla Medja fl-Akutezza Viżiva (ittri)

F’analiżi ta’ dejta kkombinata ta’ VIEW1 u VIEW2, Eylea 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 żieda 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-analiżi 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 rċevew trattament qabel, maħsub biex jevalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta’ Eylea wara żewġ intervalli ta’ aġġustament differenti (ġimagħtejn u 4 ġimgħat) ta’ kors ta’ dożaġġ ta’ ittratta u estendi.

Il-pazjenti kollha rċevew dożi ta’ kull xahar ta’ Eylea 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) Eylea ittratta u estendi b’aġġustamenti ta’ ġimagħtejn u 2) Eylea 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 għaż-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 ≥15-il ittra u l-proporzjon ta’ pazjenti li kisbu mill-inqas 15-il ittri ta’ BCVA mil-linja bażi sa ġimgħa 52.

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

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

Il-profili ta’ sigurtà okulari u sistemiċi kienu simili għas-sigurtà osservata fl-istudji pivotali VIEW 1 u VIEW 2.

ARIES kien studju ta’ 104 ġimgħat b’aktar minn ċentru wieħed, *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 dożi 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 jeħtieġu trattament aktar frekwenti minn kull 8 ġimgħat abbażi tad-deċiżjoni tal-investigatur. Mill-269 pazjent 62 pazjent irċevew dożaġġ aktar frekwenti mill-inqas darba matul il-kors tal-istudju. Dawn il-pazjenti baqgħu fl-istudju u rċevew trattament skont l-aħjar ġudizzju kliniku tal-investigatur iżda mhux aktar frekwenti minn kull 4 ġimgħat 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 ġimgħat. BCVA f’ġimgħa 104 kienet aktar baxxa f’pazjenti li kienu jeħtieġu trattament aktar intensiv mill-inqas darba matul il-kors tal-istudju meta mqabbla ma’ pazjenti li ma kinux jeħtieġu dan u l-bidla medja fil-BCVA mil-linja bażi sat-tmiem tal-istudju kienet ta’ +2.3 ± 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 ġimgħat kien komparabbli mad-*data* tas-sigurtà fi VIEW 1 u VIEW 2.

*Edima makulari sekondarja għal CRVO*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta’ Eylea kienu evalwati f’żewġ studji randomised, b’aktar minn ċentru wieħed, *double-masked* u kkontrollati b’kura mingħajr mediċina 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’Eylea). 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’Eylea 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 jirċievu 2 mg Eylea 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, ħlief 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.

Fiż-żewġ studji, il-punt finali primarju tal-effikaċja kien il-proporzjon ta’ pazjenti li żiedu 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 Eylea fiż-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’ġimgħa 24, ġimgħa 52 u ġimgħa 76/100 (Sett ta’ Analiżi Sħiħa b’LOCFĊ)) fl-istudji COPERNICUS u GALILEO

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Riżultati tal-Effikaċja | COPERNICUS | | | | | | GALILEO | | | | | |
| Ġimgħa 24 | | Ġimgħa 52 | | Ġimgħa 100 | | Ġimgħa 24 | | Ġimgħa 52 | | Ġimgħa 76 | |
| Eylea  2 mg Q4  **(N = 114)** | **Kontroll**  **(N= 73)** | Eylea  2 mg  **(N = 114)** | **KontrollE)**  **(N =73)** | Eylea F)  2 mg  **(N= 114)** | **Kontroll E,F)**  (**N=73)** | Eylea  2 mg Q4  **(N = 103)** | **Kontroll**  **(N = 68)** | Eylea  2 mg  **(N = 103)** | **Kontroll**  **(N = 68)** | Eylea Ġ)  2 mg  **(N = 103)** | **Kontroll Ġ)**  **(N = 68)** |
| Proporzjon ta’ pazjenti b’żieda ta’ ≥15-il ittra mil-linja bażi | 56% | 12% | 55% | 30% | 49.1% | 23.3% | 60% | 22% | 60% | 32% | 57.3% | 29.4% |
| Differenza miżunaA,B,E)  (CI ta’ 95%) | 44.8% (33.0, 56.6) |  | 25.9% (11.8, 40.1) |  | 26.7% (13.1, 40.3) |  | 38.3% (24.4, 52.1) |  | 27.9% (13.0, 42.7) |  | 28.0% (13.3, 42.6) |  |
| valur p | p < 0.0001 |  | p = 0.0006 |  | p=0.0003 |  | p < 0.0001 |  | p = 0.0004 |  | p=0.0004 |  |
| Bidla medja f’BCVAC) kif imkejjel mill-punteġġ ta’ ittri minn ETDRSĊ) mil-linja bażi (SD) | 17.3 (12.8) | ‑4.0 (18.0) | 16.2 (17.4) | 3.8 (17.1) | 13.0 (17.7) | 1.5 (17.7) | 18.0 (12.2) | 3.3 (14.1) | 16.9 (14.8) | 3.8 (18.1) | 13.7 (17.8) | 6.2 (17.7) |
| Differenza fil-medja ta’ LSA,Ċ,D,E) (CI ta’ 95%) | 21.7 (17.4, 26.0) |  | 12.7 (7.7, 17.7) |  | 11.8 (6.7, 17.0) |  | 14.7 (10.8, 18.7) |  | 13.2 (8.2, 18.2) |  | 7.6 (2.1, 13.1) |  |
| valur p | p < 0.0001 |  | p < 0.0001 |  | p < 0.0001 |  | p < 0.0001 |  | p < 0.0001 |  | p=0.0070 |  |

A) Id-differenza hi Eylea 2 mg Q4 ġimgħat 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 COPERNICUS u l-Ewropa kontra l-Asja/Paċifiku għal GALILEO) u għall-kategorija ta’ BCVA fil-linja bażi (> 20/200 u ≤ 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

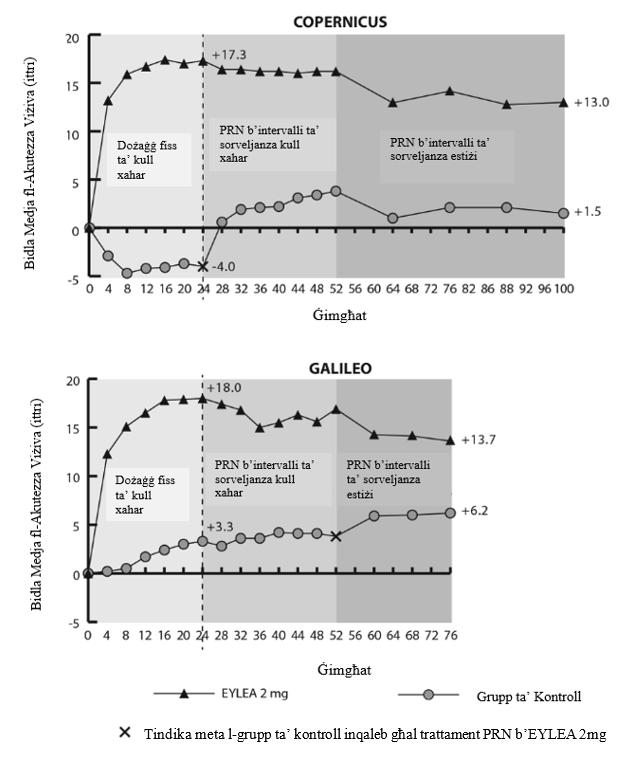
D) Differenza medja ta’ LS u intervall ta’ kunfidenza bbażati fuq mudell ANCOVA bi grupp ta’ trattament ta’ fatturi, reġjun (l-Amerika kontra l-bqija tad-dinja għal COPERNICUS u l-Ewropa kontra l-Asja/Paċifiku għal GALILEO) u għall-kategorija ta’ BCVA fil-linja bażi (> 20/200 u ≤ 20/200)

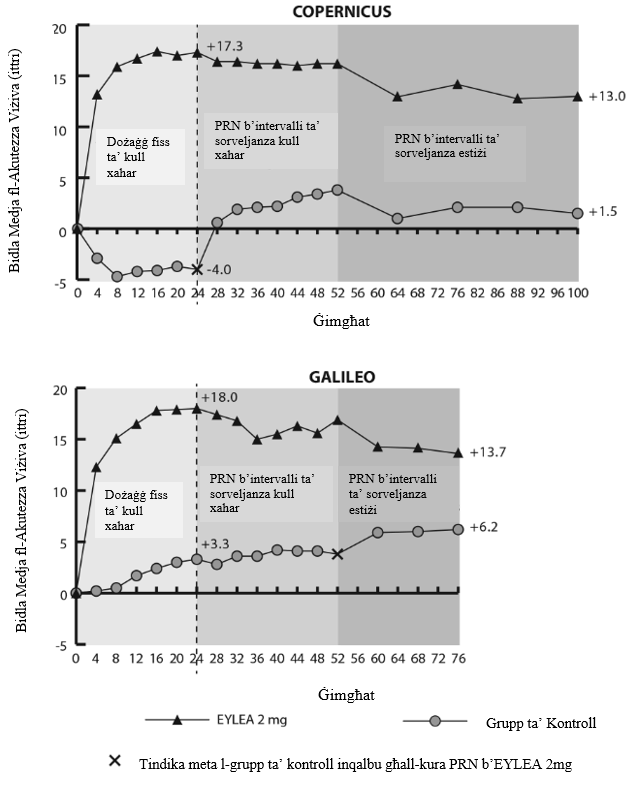
E) Fl-istudju COPERNICUS, il-pazjenti tal-grupp ta’ kontroll setgħu jirċievu Eylea fuq bażi skont il-bżonn bi frekwenza sa kull 4 ġimgħat matul ġimgħa 24 sa ġimgħa 52; il-pazjenti kellhom visti kull 4 ġimgħat.

F) Fl-istudju COPERNICUS, il-pazjenti fil-grupp ta’ kontroll kif ukoll dawk ta’ Eylea 2 mg irċevew Eylea 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.

Ġ) Fl-istudju GALILEO, il-pazjenti fil-grupp ta’ kontroll kif ukoll dawk ta’ Eylea 2 mg irċevew Eylea 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 Ġimgħa 76/100 fl-Akutezza Viżiva skont il-Grupp ta’ Trattament għall-Istudji COPERNICUS u GALILEO (Sett ta’ Analiżi Sħiħa)



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

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

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

Fl-analiżi tad-dejta kkombinata ta’ GALILEO u COPERNICUS, Eylea 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 jikkorrispondi 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’ Eylea 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 Okklużjoni tal-Vina Hemi tar-Retina. Kienu kkurati u setgħu jiġu evalwati għall-effikaċja total ta’ 181 pazjent (91 b’Eylea). 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’Eylea 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 Eylea 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 rċevew il-lejżer). Pazjenti fil-grupp ta’ kontroll li fih irċevew il-lejżer setgħu jirċievu fotokoagulazzjoni bil-lejżer addizzjonali (imsejħa ‘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’Eylea 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’ Eylea kien superjuri għall-grupp ta’ kontroll li fih il-pazjenti rċevew 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 Eylea 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 irċevew trattament ta’ salvataġġ b’Eylea b’bidu f’ġimgħa 24 (grupp ta’ Kontroll Attiv/Eylea 2 mg), li wassal għal titjib fl-akutezza viżiva b’madwar 5 ittri minn ġimgħa 24 sa ġimgħa 52.

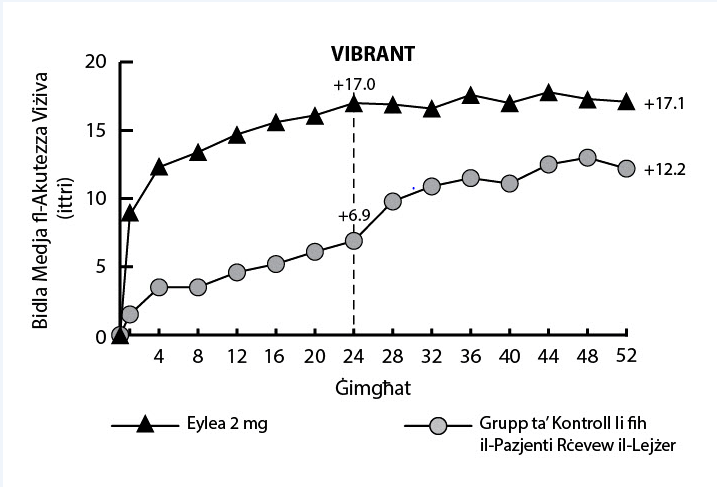
Riżultati dettaljati mill-analiżi tal-istudju VIBRANT huma murija f’Tabella 4 u Figura 3 hawn taħt.

**Tabella 4:**  Riżultati tal-Effikaċja f’ġimgħa 24 u ġimgħa 52 (Sett ta’ Analiżi Sħiħa b’LOCF) fl-Istudju VIBRANT

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

1. Id-differenza hi Eylea 2 mg Q4 ġimgħat mingħajr il-Kontroll fejn il-pazjenti rċevew il-Lejżer
2. Id-differenza u CI ta’ 95% huma kkalkulati permezz tal-iskema ta’ kejl Mantel-Haenszel aġġustata skont ir-reġjun (Amerika ta’ Fuq vs. il-Ġappun) u l-kategorija ta’ BCVA fil-linja bażi (> 20/200 u ≤ 20/200)
3. 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 ≤ 20/200) u r-reġjun (Amerika ta’ Fuq vs. il-Ġappun) bħala effetti fissi, u BCVA fil-linja bażi bħala kovarjabbli.
4. Minn ġimgħa 24 ’il quddiem l-intervall bejn it-trattament fil-grupp ta’ trattament b’Eylea kien estiż għall-individwi kollha minn 4 ġimgħat għal 8 ġimgħat sa ġimgħa 48.
5. B’bidu f’ġimgħa 24 individwi fil-grupp ta’ trattament bil-lejżer setgħu jirċievu trattament ta’ salvataġġ b’Eylea, jekk jilħqu għall-inqas kriterju ta’ eliġibilità wieħed speċifikat minn qabel. Total ta’ 67 individwu f’dan il-grupp irċevew trattament ta’ salvataġġ b’Eylea. Il-kors fiss għal trattament ta’ salvataġġ b’Eylea kien ta’ Eylea 2 mg kull 4 ġimgħat għal tliet darbiet segwit minn injezzjonijiet kull 8 ġimgħat.
6. Valur p nominali

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



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

*Edima makulari dijabetika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta’ Eylea kienu evalwati f’żewġ studji randomised, b’aktar minn ċentru wieħed, *double-masked* u kkontrollati b’mod attiv f’pazjenti b’DME (VIVIDDME u VISTADME). Total ta’ 862 pazjent kienu kkurati u setgħu jiġu evalwati għall-effikaċja, 576 b’Eylea. 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’Eylea 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) Eylea mogħti b’doża ta’ 2 mg kull 8 ġimgħat wara 5 injezzjonijiet inizjali ta’ darba kull xahar (Eylea 2Q8);

2) Eylea mogħti b’doża ta’ 2 mg kull 4 ġimgħat (Eylea 2Q4); u

3) fotokoagulazzjoni tal-makula bil-lejżer (kontroll attiv).

Minn ġimgħa 24, pazjenti li jilħqu l-limitu speċifikat minn qabel ta’ telf tal-vista kienu eliġibbli biex jirċievu trattament addizzjonali: pazjenti fil-gruppi ta’ Eylea setgħu jirċievu lejżer u pazjenti fil-grupp tal-kontroll setgħu jirċievu Eylea.

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

Riżultati dettaljati mill-analiżi tal-istudji VIVIDDME u VISTADME huma murija f’Tabella 5 u Figura 4 hawn taħt.

**Tabella 5:** Riżultati tal-effikaċja f’ġimgħa 52 u ġimgħa 100 (Sett ta’ Analiżi Sħiħa b’LOCF) fl-istudji VIVIDDME u VISTADME

| **Riżultati tal-Effikaċja** | **VIVIDDME** | | | | | | **VISTADME** | | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Ġimgħa 52** | | | **Ġimgħa 100** | | | **Ġimgħa 52** | | | **Ġimgħa 100** | | |
| **Eylea**  **2 mg Q8** A  **(N = 135)** | **Eylea**  **2 mg Q4**  **(N = 136)** | **Kontroll Attiv**  **(lejżer)**  **(N = 132)** | **Eylea**  **2 mg Q8** A  **(N = 135)** | **Eylea**  **2 mg Q4**  **(N = 136)** | **Kontroll Attiv**  **(lejżer)**  **(N = 132)** | **Eylea**  **2 mg Q8** A  **(N = 151)** | **Eylea**  **2 mg Q4**  **(N = 154)** | **Kontroll Attiv**  **(lejżer)**  **(N = 154)** | **Eylea**  **2 mg Q8** A  **(N = 151)** | **Eylea**  **2 mg Q4**  **(N = 154)** | **Kontroll Attiv**  **(lejżer)**  **(N = 154)** |
| Bidla medja f’BCVA kif imkejjel mill-punteġġ ta’ ittri minn ETDRS E 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’ LSB,Ċ,E (CI ta’ 97.5%) | 9.1(6.3, 11.8) | 9.3(6.5, 12.0) |  | 8.2(5.2, 11.3) | 10.7(7.6, 13.8) |  | 10.45(7.7, 13.2) | 12.19(9.4, 15.0) |  | 10.1(7.0, 13.3) | 10.6(7.1, 14.2) |  |
| 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 Aġġustatta D,Ċ,E (CI ta’ 97.5%) | 24% (13.5, 34.9) | 23% (12.6, 33.9) |  | 19.0% (8.0, 29.9) | 26.1% (14.8, 37.5) |  | 23% (13.5, 33.1) | 34% (24.1, 44.4) |  | 20.1%  (9.6, 30.6) | 25.8%  (15.1, 36.6) |  |

A Wara trattament inizjali b’5 injezzjonijiet ta’ darba kull xahar

B 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 VIVIDDME, u passat ta’ MI u/jew CVA bħala fattur għal VISTADME

Ċ Id-differenza hi l-grupp ta’ Eylea mingħajr il-grupp ta’ kontroll attiv (lejżer)

D Differenza b’intervall ta’ kunfidenza (CI - *confidence interval*) u test statistiku huma kkalkulati permezz tal-iskema ta’ kejl Mantel-Haenszel aġġustata skont ir-reġjun (Ewropa/Awstralja vs. il-Ġappun) għal VIVIDDME u storja medika ta’ MI jew CVA għal VISTADME

E 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 Imkejjla mill-Punteġġ ta’ Ittri minn ETDRS mil-Linja Bażi sa Ġimgħa 100 fl-Istudji VIVIDDME u VISTADME



Ġimgħat

Ġimgħat

Eylea 2 mg Q8 ġimgħat

Eylea 2 mg Q4 ġimgħat

Kontroll Attiv (lejżer)

Bidla Medja fl-Akutezza Viżiva

(ittri)

Bidla Medja fl-Akutezza Viżiva

(ittri)

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 VIVIDDME u VISTADME, 36 (9%) u 197 (43%) pazjent irċevew terapija kontra VEGF qabel, rispettivament, b’perjodu ta’ 3 xhur jew aktar fejn il-pazjenti ma ħadux mediċina. 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 ħadu inibitur ta’ VEGF.

Pazjenti b’marda fiż-żewġ għajnejn kienu eliġibbli biex jirċievu trattament kontra VEGF fl-għajn l-oħra jekk stmat bħala meħtieġ mit-tabib. Fl-istudju VISTADME, 217 (70.7%) tal-pazjenti ta’ Eylea rċevew injezzjonijiet ta’ Eylea fiż-żewġ għajnejn sa ġimgħa 100; fl-istudju VIVIDDME, 97 (35.8%) tal-pazjenti ta’ Eylea rċevew trattament kontra VEGF differenti fl-għajn 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’ġimgħa 52, dan il-kors ta’ trattament irriżulta f’pazjenti li rċevew medja ta’ 9.2 injezzjonijiet, li huwa simili għan-numru ta’ dożi mogħtija fil-grupp ta’ Eylea 2Q8 f’VIVIDDME u VISTADME, filwaqt li l-effikaċja globali tal-grupp ta’ trattament ta’ aflibercept fi Protokoll T kien komparabbli mal-grupp ta’ Eylea 2Q8 f’VIVIDDME u VISTADME. 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 ġimgħa, b’aktar minn ċentru wieħed, *randomised*, *open-label*, ikkontrollat b’sustanza attiva f’pazjenti b’DME qabbel tliet korsijiet ta’ dożaġġ differenti ta’ Eylea 2 mg għat-trattament ta’ DME wara mill-inqas sena waħda ta’ trattament f’intervalli fissi, fejn it-trattament inbeda b’5 dożi konsekuttivi ta’ kull xahar segwiti b’dożaġġ kull xahrejn. L-istudju evalwa n-nuqqas ta’ inferjorità ta’ Eylea 2 mg iddożat skont kors ta’ ittratta u estendi (2T&E fejn l-intervalli bejn l-injezzjonijiet inżammu għal minimu ta’ 8 ġimgħat u ġew estiżi gradwalment abbażi ta’ riżultati kliniċi u anatomiċi) u Eylea 2 mg iddożat kif meħtieġ (2PRN fejn il-pazjenti ġew osservati kull 4 ġimgħat u injettati meta meħtieġ abbażi ta’ riżultati kliniċi u anatomiċi), imqabbla ma’ Eylea 2 mg iddożat kull 8 ġimgħat (2Q8) għat-tieni u t-tielet sena ta’ trattament.

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

Il-profili tas-sigurtà okulari u sistemiċi fit-3 gruppi ta’ trattament kollha kienu simili għal dawk osservati fl-istudji pivitali 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’ Eylea kienu evalwati fi studju randomised, b’aktar minn ċentru wieħed, *double-masked*, ikkontrollat bi trattament mingħajr mediċina, 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’Eylea). 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’Eylea kellhom età ta’ 65 sena jew aktar, u madwar 10% (9/91) kellhom età ta’ 75 sena jew aktar.

Il-pazjenti kienu assenjati b’mod randomised fi proporzjon ta’ 3:1 biex jirċievu 2 mg Eylea fil-vitriju jew injezzjonijiet mingħajr mediċina mogħtija darba fil-bidu tal-istudju b’aktar injezzjonijiet mogħtija kull xahar f’każ ta’ persistenza tal-marda jew rikorrenza sa ġimgħa 24, meta l-punt finali primarju kien evalwat. F’ġimgħa 24, pazjenti li inizjalment kienu randomised għal trattament mingħajr mediċina kienu eliġibbli biex jirċievu l-ewwel doża ta’ Eylea. 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 Eylea 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’ġimgħa 24 meta mqabbla mal-linja bażi. Differenzi għaż-żewġ punti finali inżammu tul ġimgħa 48.

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

**Tabella 6:** Riżultati tal-effikaċja f’ġimgħa 24 (analiżi primarja) u ġimgħa 48 fl-istudju MYRROR (Sett ta’ Analiżi Sħiħa b’LOCFA))

| **Riżultati tal-Effikaċja** | **MYRROR** | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Ġimgħa 24** | | **Ġimgħa 48** | |
| **Eylea 2 mg**  **(N = 90)** | **Trattament mingħajr mediċina**  **(N = 31)** | **Eylea 2 mg**  **(N = 90)** | **Trattament mingħajr mediċina/ Eylea 2 mg**  **(N = 31)** |
| Bidla medja f’BCVA B) kif imkejjel mill-punteġġ ta’ ittri tal-ETDRS mil-linja bażi (SD) B) | 12.1  (8.3) | -2.0  (9.7) | 13.5 (8.8) | 3.9  (14.3) |
| Differenza fil-medja ta’ LS Ċ,D,E)  (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 D, F)  (CI ta’ 95%) | 29.2%  (14.4, 44.0) |  | 21.0%  (1.9, 40.1) |  |

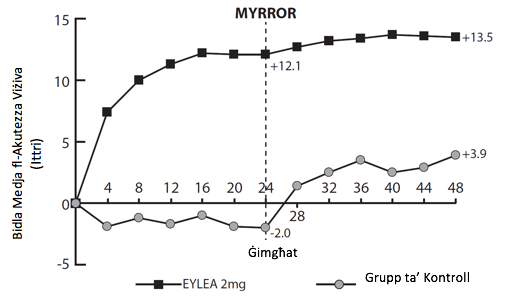
1. LOCF - *Last Observation Carried Forward*: L-Aħħar Osservazzjoni Trasferita ’l quddiem
2. BCVA - *Best Corrected Visual Acuity*: L-Aħjar Akutezza Viżiva Kkoreġuta

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

SD - *Standard deviation*: Devjazzjoni standard

1. Medja ta’ LS: Medja ta’ *least squares* derivata minn mudell ANCOVA
2. CI - *Confidence Interval*: Intervall ta’ Kunfidenza
3. 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 kovarjant.
4. Differenza u CI ta’ 95% huma kkalkulati permezz tat-test Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) aġġustat għall-pajjiż (country designations)

**Figura 5**: Bidla Medja mil-Linja Bażi sa Ġimgħa 48 fl-Akutezza Viżiva skont il-Grupp ta’ Trattament għall-Istudju MYRROR (Sett ta’ Analiżi Sħiħa, LOCF)



Popolazzjoni pedjatrika

*Retinopatija tal-prematurità (ROP,* retinopathy of prematurity*)*

L-effikaċja, is-sigurtà u t-tollerabilità ta’ Eylea 0.4 mg għat-trattament ta’ ROP fi trabi prematuri kienu evalwati abbażi tad-*data* ta’ 6 xhur mill-istudju b’aktar minn ċentru wieħed, randomised, b’żewġ gruppi, *open-label* u bi grupp parallel FIREFLEYE, li ġie ddisinjat biex jiġi evalwat Eylea 0.4 mg mogħti bħala injezzjoni ġol-vitriju f’paragun mat-terapija tal-fotokoagulazzjoni bil-laser (laser). Pazjenti eliġibbli kellhom ROP li qatt ma rċevew trattament għaliha fil-passat ikklassifikata skont il-Klassifikazzjoni Internazzjonali għar-Retinopatija tal-Prematurità f’mill-inqas għajn waħda b’waħda mis-sejbiet fir-retina li ġejjin:

* ROP Żona I Stadju 1+, 2+, 3 jew 3+, jew
* ROP Żona II Stadju 2+ jew 3+, jew
* AP-ROP (ROP posterjuri aggressiva)

Il-pazjenti eliġibbli kellhom età tal-ġestazzjoni massima mat-twelid ta’ 32 ġimgħa jew piż tat-twelid massimu ta’ 1,500 g. Il-pazjenti kienu jiżnu > 800 g fil-jum tat-trattament.

Il-pazjenti kienu randomised fi proporzjon ta’ 2:1 biex jirċievu Eylea 0.4 mg ġol-vitriju jew terapija bil-laser. Il-113-il pazjent ittrattati fil-linja bażi (Eylea 0.4 mg n=75; laser n=38) ġew evalwati għall-analiżi tal-effikaċja primarja.

Is-suċċess tat-trattament kien iddefinit bħala n-nuqqas ta’ ROP attiva u riżultati strutturali mhux favorevoli fiż-żewġ għajnejn wara 24 ġimgħa mill-bidu tat-trattament tal-istudju. Il-kriterju ta’ suċċess (nuqqas ta’ inferjorità ta’ terapija b’Eylea 0.4 mg imqabbla ma’ terapija konvenzjonali bil-laser) statistikament ma ntlaħaqx, għalkemm is-suċċess tat-trattament kien numerikament kemmxejn ogħla b’Eylea 0.4 mg (85.5%) meta mqabbel mal-laser (82.1%) wara 24 ġimgħa. Madankollu, *data* disponibbli minn trabi b’età ta’ sentejn fl-istudju ta’ estensjoni FIREFLEYE NEXT (54 tarbija: 36 fil-grupp ta’ Eylea 0.4 mg u 18 fil-grupp tal-laser) għandha tendenza li tikkonferma l-effikaċja fit-tul ta’ Eylea 0.4 mg.

Il-maġġoranza tal-pazjenti ttrattati b’Eylea 0.4 mg irċevew injezzjoni waħda f’kull għajn (78.7%) u kienu ttrattati fiż-żewġ għajnejn (94.7%). L-ebda pazjent ma rċieva aktar minn 2 injezzjonijiet f’kull għajn.

**Tabella 7: Riżultati f’ġimgħa 24 (FIREFLEYE)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Suċċess tat-trattament | |  | | |
| Trattament | Probabbiltà stmata tar-rispons1 | CI ta’ 90%2 | Paragun | Differenza fit-trattament1 | CI ta’ 90%2, 3 |
| Eylea 0.4 mg (N=75) | 85.5% | (78.0%, 91.3%) | Eylea 0.4 mg vs laser | 3.4% | (-8%, 16.2%) |
| Laser  (N=38) | 82.1% | (70.5%, 90.8%) |  |  |  |

Ir-riżultati bbażati fuq analiżi Bayesian bl-użu ta’ distribuzzjonijiet preċedenti mhux informattivi.

1 Medjan ta’ distribuzzjoni posterjuri

2 CI: *Credible interval* (Intervall kredibbli)

3 Kriterju ta’ suċċess: Limitu l-aktar baxx ta’ CI ta’ 90% ’il fuq minn -5%

Matul l-24 ġimgħa tal-istudju, kien hemm proporzjon aktar baxx ta’ pazjenti fil-grupp ta’ Eylea 0.4 mg li qaleb għal modalità ta’ trattament oħra minħabba nuqqas ta’ rispons meta mqabbel mal-grupp tal-laser (10.7% vs. 13.2%).

Riżultati strutturali mhux favorevoli kienu rrappurtati fi proporzjon simili ta’ pazjenti fil-grupp ta’ Eylea 0.4 mg (6 pazjenti, 8%) meta mqabbel mal-laser (3 pazjenti, 7.9%).

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat l-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b’Eylea 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). Barra minn hekk, l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini rrinunzjat l-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b’Eylea fil-gruppi tal-popolazzjoni pedjatrika li ġejjin f’ROP: trabi tat-twelid li twieldu fi żmienhom, trabi, tfal u adolexxenti.

**5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

Eylea jingħata direttament fil-vitriju biex jeżerċita effetti lokali fl-għajn.

Assorbiment / Distribuzzjoni

Wara għoti ġol-vitriju Aflibercept jiġi assorbit bil-mod mill-għajn fiċ-ċirkolazzjoni sistemika u fil-biċċa l-kbira huwa osservat fiċ-ċirkolazzjoni sistemika bħala kumpless inattiv u stabbli ma’ VEGF; madankollu “aflibercept ħieles” biss huwa kapaċi jeħel ma’ VEGF endoġenu.

F’sottostudju dwar il-farmakokinetika f’6 pazjenti b’AMD neovaskulari imxarrba b’teħid frekwenti ta’ kampjuni, il-konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma ta’ aflibercept ħieles (Cmax 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 jingħata ġol-vitriju kull 4 ġimgħat.

Il-konċentrazzjoni massima medja fil-plażma ta’ aflibercept ħieles 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-pressjoni tad-demm kienu osservati wara li il-livelli fiċ-ċirkolazzjoni ta’ aflibercept ħieles 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 ħieles 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-pressjoni tad-demm mhumiex probabbli.

F’sottostudji farmakokinetiċi f’pazjenti b’CRVO, BRVO, DME jew CNV mijopika Cmax medja ta’ aflibercept ħieles fil-plażma kienet simili b’valuri fil-firxa ta’ 0.03 sa 0.05 mikrogrammi/mL u valuri individwali li ma qabżux 0.14-il mikrogramma/mL. Wara dan, il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta’ aflibercept ħieles naqsu għal valuri taħt jew qrib il-limitu l-aktar baxx ta’ kwantifikazzjoni ġeneralment fi żmien ġimgħa; konċentrazzjonijiet li ma setgħux jiġu osservati intlaħqu qabel l-għoti li jmiss wara 4 ġimgħat fil-pazjenti kollha.

Eliminazzjoni

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

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

Indeboliment renali

Ma sarux studji speċjali b’Eylea f’pazjenti b’indeboliment renali.

Analiżi 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 tal-mediċina attiva wara għoti ġol-vitriju kull 4 jew 8 ġimgħat.

Riżultati simili kienu osservati f’pazjenti b’CRVO fl-istudju GALILEO, f’pazjenti b’DME fl-istudju VIVIDDME u f’pazjenti b’CNV mijopika fl-istudju MYRROR.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-proprjetajiet farmakokinetiċi ta’ aflibercept ġew evalwati fi trabi prematuri b’ROP b’doża ta’ 0.4 mg aflibercept (għal kull għajn). Wara injezzjoni ġol-vitriju, il-konċentrazzjonijiet ta’ aflibercept ħieles u marbut kienu ogħla minn dawk osservati f’pazjenti adulti b’AMD imxarrba li kienu qed jirċievu 2 mg (f’għajn waħda) iżda aktar baxxi minn wara għoti ġol-vini tad-doża massima ttollerata ta’ 1 mg/kg f’pazjenti adulti. Il-konċentrazzjonijiet medji ta’ aflibercept ħieles niżlu għal madwar 0.13 mikrogramma/mL f’ġimgħa 4 wara d-dożaġġ. Il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta’ aflibercept ħieles niżlu għal valuri taħt jew qrib il-limitu l-aktar baxx tal-kwantifikazzjoni fi żmien madwar 8 ġimgħat. Il-konċentrazzjonijiet medji ta’ aflibercept marbut aġġustat żdiedu sa 1.34 mikrogramma/mL f’ġimgħa 4 u niżlu minn hemm ’il quddiem.

Analiżi PK/PD esploratorja wriet li m’hemm l-ebda relazzjoni bejn il-konċentrazzjonijiet sistemiċi ta’ aflibercept u l-effetti farmakodinamiċi bħal bidliet fil-pressjoni tad-demm.

**5.3 Tagħrif ta’ qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Effetti fi studji mhux kliniċi dwar l-effett tossiku minn dożi 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-imnieħer f’xadini kkurati b’aflibercept ġol-vitriju kienu osservati b’esponimenti sistemiċi li jaqbżu l-esponiment massimu fil-bniedem. Fil-Livell tal-Ebda Effett Avvers Osservat (NOAEL - *No Observed Adverse Effect Level*) ta’ 0.5 mg/għajn fix-xadini l-esponiment sistemiku għal aflibercept ħieles kien 42 u 56 darba ogħla bbażat fuq Cmax u l-AUC meta mqabbel mal-valuri korrispondenti osservati f’pazjenti adulti, u darbtejn ogħla bbażat fuq Cmax meta mqabbel mal-valuri korrispondenti osservati fi trabi prematuri.

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 sistemiċi għal aflibercept ħieles ibbażati fuq Cmax u l-AUC kumulattiv kienu madwar 17 u 10 darbiet ogħla, 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’dożi li varjaw minn 3 sa 30 mg/kg. Mestrwazzjoni assenti jew irregolari assoċjata ma’ bidliet fil-livelli tal-ormoni femminili riproduttivi u bidliet fil-morfoloġija u l-motilità tal-isperma kienu osservati fil-livelli kollha tad-doża. Ibbażat fuq Cmax u l-AUC għal aflibercept ħieles osservati bid-doża ta’ 3 mg/kg fil-vini, l-esponimenti sistemiċi kienu madwar 4,900 darba u 1,500 darba ogħla, rispettivament, mill-esponiment osservat fil-bnedmin wara doża ġol-vitriju ta’ 2 mg. Il-bidliet kollha kienu riversibbli.

**6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU**

**6.1 Lista ta’ eċċipjenti**

Polysorbate 20 (E 432)

Sodium dihydrogen phosphate, monohydrate (għall-aġġustament tal-pH)

Disodium hydrogen phosphate, heptahydrate (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 jitħallat ma’ prodotti mediċinali oħrajn.

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

Sentejn.

* 1. **Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Aħżen fi friġġ (2 °C sa 8 °C).

Tagħmlux fil-friża.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa’ mid-dawl.

Il-folja mhux miftuħa tista’ tinħażen barra mill-friġġ f’temperatura taħt 25 °C sa 24 siegħa. Wara l-ftuħ tal-folja, ipproċedi f’kondizzjonijiet asettiċi

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

Soluzzjoni f’siringa mimlija għal-lest (ħġieġ tat-tip I) immarkata b’linja tad-dożaġġ, b’tapp tal-planġer (lasktu elastomeriku) u adattatur Luer lock b’għata għat-tarf (lasktu elastomeriku). Kull siringa mimlija għal-lest fiha volum li jista’ jiġi estratt ta’ mill-inqas 0.09 mL. Daqs tal-pakket ta’ siringa mimlija għal-lest waħda.

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

Is-siringa mimlija għal-lest hija għall-użu ta’ darba f’għajn waħda biss. L-estrazzjoni ta’ dożi multipli minn siringa mimlija għal-lest tista’ żżid ir-riskju ta’ kontaminazzjoni u infezzjoni sussegwenti.

Tiftaħx il-folja tas-siringa mimlija għal-lest sterili barra mill-kamra nadifa fejn se tingħata. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa’ wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

Is-siringa mimlija għal-lest fiha aktar mid-doża rakkomandata ta’ 2 mg aflibercept (ekwivalenti għal 0.05 mL) għal pazjenti adulti u 0.4 mg aflibercept (ekwivalenti għal 0.01 mL) għal trabi prematuri. Ara s-sezzjonijiet li ġejjin “Użu fil-popolazzjoni adulta” u “Użu fil-popolazzjoni pedjatrika”.

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

Għall-injezzjoni ġol-vitriju għandha tintuża labra tal-injezzjoni ta’ 30 G x ½ pulzier.

***Istruzzjonijiet dwar l-użu tas-siringa mimlija għal-lest:***

*Użu fil-popolazzjoni pedjatrika*

Biex tipprepara s-siringa mimlija għal-lest għall-għoti lil trabi prematuri, segwi l-passi 1 u 2 li ġejjin hawn taħt, u mbagħad segwi l-istruzzjonijiet għall-użu inklużi fil-pakkett tal-apparat tad-dożaġġ pedjatriku PICLEO.

Użu fil-popolazzjoni adulta

Biex tipprepara s-siringa mimlija għal-lest għall-għoti lill-adulti, segwi l-passi kollha t’hawn taħt.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 1. | Meta lest għall-għoti ta’ Eylea, iftaħ il-kartuna u neħħi l-folja sterilizzata. B’attenzjoni iftaħ il-folja billi tqaxxar waqt li tiżgura l-isterilità tal-kontenut tagħha. Żomm is-siringa fit-trej sterili sakemm tkun lest għall-immuntar. | |
| 2. | Bl-użu ta’ teknika asettika, neħħi s-siringa mill-folja sterilizzata. | |
| 3. | Biex tneħħi l-għatu tas-siringa, żomm is-siringa f’id waħda waqt li tuża’ l-id l-oħra biex taqbad l-għatu tas-siringa bis-sebgħa l-kbir u s-sebgħa werrej. Jekk jogħġbok innota: Għandek tneħħi l-għatu tas-siringa billi ddawwru sakemm jinqata’ (tqaċċatx b’daqqa ta’ saba). |  |
| 4. | Biex tevita li tikkomprometti l-isterilità tal-prodott, tiġbidx il-planġer lura. | |
| 5. | Bl-użu ta’ teknika asettika, waħħal billi ddawwar b’mod sod il-labra tal-injezzjoni fuq il-ponta Luer-lock tas-siringa. |  |
| 6. | Waqt li żżomm is-siringa bil-labra tipponta ’l fuq, iċċekkja s-siringa għall-bżieżaq. Jekk ikun hemm xi bżieżaq, tektek is-siringa bil-mod b’subgħajk sakemm il-bżieżaq jitilgħu ’l fuq. |  |
| 7. | Il-volum eċċessiv irid jintrema qabel l-għoti. Elimina l-bżieżaq kollha u **neħħi prodott mediċinali żejjed billi tgħafas il-plunġer l-isfel bil-mod biex** **iġġib il-bażi** **tal-parti forma ta’ koppla** **tal-planġer (mhux il-ponta tal-parti forma ta’ koppla) mal-linja tad-dożaġġ fuq is-siringa** (ekwivalenti għal 0.05 mL, jiġifieri 2 mg ta’ aflibercept).  **Nota:** Dan it-tqegħid preċiż tal-planġer huwa importanti ħafna, minħabba li tqegħid mhux tajjeb tal-planġer jista’ jwassal biex titwassal aktar jew inqas mid-doża ttikkettjata.   |  |  | | --- | --- | |  |  | | |
| 8. | Injetta waqt li tagħfas il-planġer b’attenzjoni u bi pressjoni kostanti. Tapplikax pressjoni addizzjonali ladarba l-planġer ikun laħaq il-qiegħ tas-siringa. **Tagħtix is-soluzzjoni residwa osservata fis-siringa.** | |
| 9. | Is-siringa mimlija għal-lest hija għall-użu ta’ darba biss. L-estrazzjoni ta’ dożi multipli minn siringa mimlija għal lest tista’ żżid ir-riskju ta’ kontaminazzjoni u ta’ 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-liġijiet lokali. | |

**7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Bayer AG

51368 Leverkusen

Il-Ġermanja

**8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/12/797/001

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 22 ta’ Novembru 2012

Data tal-aħħar tiġdid: 13 ta’ Lulju 2017

**10. DATA TA’ REVIŻJONI TAT-TEST**

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

**1.** **ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Eylea 40 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni f’kunjett.

**2. GĦAMLA 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 jipprovdi 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 polysorbate 20 (E 432).

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

**3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA**

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni)

Is-soluzzjoni hija ċara, bla kulur sa isfar ċar u iso-osmotika.

**4. TAGĦRIF KLINIKU**

**4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi**

Eylea huwa indikat għall-adulti għat-trattament ta’

* deġenerazzjoni 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 dijabetika (DME - *diabetic macular oedema*) (ara sezzjoni 5.1),
* indeboliment fil-vista kkawżat minn neovaskularizzazzjoni korojdali mijopika (CNV mijopika - *myopic choroidal neovascularisation*) (ara sezzjoni 5.1).
  1. **Pożoloġija u metodu ta’ kif għandu jingħata**

Eylea huwa għall-injezzjoni ġol-vitriju biss.

Eylea għandu jingħata biss minn tabib ikkwalifikat b’esperjenza fl-għoti ta’ injezzjonijiet ġol-vitriju.

Pożoloġija

*AMD imxarrba*

Id-doża rakkomandata għal Eylea hija ta’ 2 mg aflibercept, ekwivalenti għal 0.05 mL.

Trattament b’Eylea jinbeda b’injezzjoni waħda kull xahar għal tliet dożi 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 erba’ 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’ Eylea hija ta’ 2 mg aflibercept ekwivalenti għal 0.05 mL.

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

Jekk riżultati viżivi u anatomiċi jindikaw li l-pazjent ma jkunx qed jibbenefika minn trattament kontinwu, Eylea 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 dijabetika*

Id-doża rakkomandata għal Eylea hija ta’ 2 mg aflibercept ekwivalenti għal 0.05 mL.

Trattament b’Eylea jinbeda b’injezzjoni waħda kull xahar għal ħames dożi 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 ġimgħat 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, Eylea għandhu jitwaqqaf.

*Neovaskularizzazzjoni korojdali mijopika*

Id-doża rakkomandata għal Eylea hija injezzjoni waħda ġol-vitriju ta’ 2 mg aflibercept ekwivalenti għal 0.05 mL.

Jistgħu jingħataw dożi 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 dożi m’għandux ikun iqsar minn xahar.

Popolazzjonijiet speċjali

*Indeboliment epatiku u/jew renali*

Ma sarux studji speċifiċi b’Eylea f’pazjenti b’indeboliment epatiku u/jew renali.

Dejta disponibbli ma tissuġġerixxix il-bżonn ta’ aġġustament fid-doża b’Eylea 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’ Eylea ma ġewx determinati fi tfal u adolexxenti. M’hemm l-ebda użu rilevanti ta’ Eylea 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 ikkwalifikat b’esperjenza fl-għoti 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-għajn, il-kappell tal-għajn u s-superfiċje tal-għajn). Disinfezzjoni kirurġika tal-idejn, ingwanti sterili, għata sterili, u spekulum sterili tal-kappell tal-għajn (jew ekwivalenti) huma rakkomandati.

Il-labra tal-injezzjoni għandha tiddaħħal 3.5-4.0 mm wara l-limbus fil-ħofra 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-għajn. 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. uġigħ fl-għajn, ħmura fl-għajn, fotofobija, vista mċajpra) mingħajr dewmien.

Kull kunjett għandu jintuża għat-trattament ta’ għajn waħda biss. L-estrazzjoni ta’ dożi multipli minn kunjett wieħed 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’ Eylea, 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-bżieżaq tal-arja u l-prodott mediċinali żejjed, agħfas il-planġer bil-mod biex it-tarf ċatt tal-planġer 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 aflibercept jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

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

Infjammazzjoni severa attiva fl-għajn.

**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’Eylea, kienu assoċjati ma’ endoftalmite, infjammazzjoni ġewwa l-għajn, qlugħ regmatoġenuż tar-retina, tiċrita tar-retina u katarretti trawmatiċi jatroġeniċi (ara sezzjoni 4.8). Meta jingħata Eylea dejjem għandhom jintużaw tekniki asettiċi 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-għoti (ara sezzjonijiet 4.2 u 6.6).

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

Immunoġeniċità  
Peress li din hija proteina terapewtika, hemm potenzjal ta’ immunoġeniċità b’Eylea (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jirrappurtaw kwalunkwe sinjali jew sintomi ta’ infjammazzjoni fl-għajn, eż. uġigħ, fotofobija, jew ħmura, li jistgħu jkunu sinjal kliniku li jista’ jiġi attribwit għal sensittività eċċessiva.

Effetti sistemiċi

Avvenimenti avversi sistemiċi li jinkludu emorraġiji mhux okulari u avvenimenti trombo-emboliċi arterjali kienu rrappurtati 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 mijokardijaku 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’Eylea 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 żieda fl-esponiment sistemiku, li jista’ jżid ir-riskju ta’ avvenimenti sistemiċi avversi.
* Użu flimkien ma’ sustanza oħra kontra VEGF (fattur tat-tkabbir tal-endotelju vaskulari)  
  M’hemm l-ebda dejta disponibbli dwar l-użu ta’ Eylea flimkien ma’ prodotti mediċinali oħra kontra VEGF (sistemiċi 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 qlugħ kbir u/jew il-fuq tal-epitilju tal-pigment tar-retina. Meta tinbeda terapija b’Eylea, għandu jkun hemm attenzjoni f’pazjenti b’dawn il-fatturi ta’ riskju għal tiċrit tal-epitilju tal-pigment tar-retina.
* It-trattament għandu jinżamm milli tingħata f’pazjenti bi qlugħ regmatoġenuż 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’ ≥30 ittra mqabbel mal-aħħar valutazzjoni tal-akutezza viżiva;
  + emorraġija taħt ir-retina li tinvolvi iċ-ċentru tal-fovea, jew, jekk id-daqs tal-emorraġija hija ≥50%, tal-erja totali tal-ferita.
* Id-doża għandha tinżamm għal 28 jum qabel jew wara f’każ ta’ kirurġija imwettqa jew ippjanata fl-għajn.
* Eylea 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 dijabetiċi b’HbA1c ta’ aktar minn 12% jew b’retinopatija dijabetika proliferattiva.

Eylea ma ġiex studjat f’pazjenti b’infezzjonijiet sistemiċi attivi jew f’pazjenti b’kondizzjonijiet oħra fl-istess waqt fl-għajnejn bħal qlugħ tar-retina jew toqba fil-makula. Ma hemm l-ebda esperjenza ta’ trattament b’Eylea f’pazjenti dijabetiċi 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’Eylea fit-trattament ta’ pazjenti li mhumiex Asjatiċi, pazjenti li rċevew trattament minn qabel għal CNV mijopika, u pazjenti b’leżjonijiet ekstrafoveali.

Informazzjoni dwar l-eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih

* anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f’kull unità ta’ dożaġġ, jiġifieri essenzjalment ‘ħieles mis-sodium’
* 0.015 mg ta’ polysorbate 20 f’kull doża ta’ 0.05 ml li huwa ekwivalenti għal 0.3 mg/ml. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allerġiċi.

**4.5 Interazzjoni ma’ prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta’ interazzjoni**

Ma twettaq l-ebda studju ta’ interazzjoni.

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

**4.6 Fertilità, tqala u treddigħ**

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, Eylea m’għandux jintuża waqt it-tqala sakemm il-benefiċċju potenzjali ma jkunx akbar mir-riskju potenzjali għall-fetu.

Treddigħ

Abbażi ta’ *data* limitata ħafna mill-bniedem, aflibercept jista’ jiġi eliminat fil-ħalib 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 mredda’ mhumiex magħrufa.

Bħala miżura ta’ prekawzjoni, it-treddigħ mhux rakkomandat waqt l-użu ta’ Eylea.

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 mhumiex mistennija wara għoti fl-għajnejn b’esponiment sistemiku baxx ħafna.

**4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni**

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

* 1. **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-għajnejn fl-għajn taħt studju relatati mal-proċedura tal-injezzjoni seħħew f’inqas minn injezzjoni waħda minn 1,900 injezzjoni ta’ Eylea fil-vitriju u kienu jinkludu telf tal-vista, endoftalmite, qlugħ tar-retina, katarretta trawmatika, katarretta, emorraġija fil-vitriju, qlugħ tal-vitriju, u żieda fil-pressjoni ta’ ġol-għajn (ara sezzjoni 4.4).

Ir-reazzjonijiet avversi osservati bl-aktar mod frekwenti (f’mill-inqas 5% tal-pazjenti kkurati b’Eylea) kienu emorraġija fil-konġuntiva (25%), emorraġija fir-retina (11%), akutezza viżiva mnaqqsa (11%), uġigħ fl-għajn (10%), katarretta (8%), żieda fil-pressjoni ta’ ġol-għajn (8%), qlugħ tal-vitriju (7%), u materjal fil-vitriju (7%).

Lista ta’ reazzjonijiet avversi f’tabella

Id-dejta dwar is-sigurtà deskritta hawn taħt 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 (≥1/10), komuni (≥1/100 sa <1/10), mhux komuni (≥1/1,000 sa <1/100), rari (≥1/10,000 sa <1/1,000), mhux magħrufa (ma tistax tittieħed stima mid-*data* disponibbli).

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

**Tabella 1:** Ir-reazzjonijiet avversi tal-mediċina 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** | **Frekwenza** | **Reazzjoni avversa** |
| **Disturbi fis-sistema immuni** | Mhux komuni | Sensittività eċċessiva\*\*\* |
| **Disturbi fl-għajnejn** | Komuni ħafna | Akutezza viżiva imnaqqsa, Emorraġija fir-retina,  Emorraġija fil-konġuntiva, Uġigħ fl-għajn |
| Komuni | Tiċrita fl-epitelju tal-pigment tar-retina\*, Qlugħ tal-epitelju tal-pigment tar-retina, Deġenerazzjoni tar-retina, Emorraġija fil-vitriju, Katarretta, Katarretta kortikali, Katarretta nukleari, Katarretta subkapsulari, Taħfir tal-kornea, Barxa fil-kornea, Żieda fil-pressjoni ta’ ġol-għajn, Vista mċajpra, Materjal fil-vitriju, Qlugħ tal-vitriju, Uġigħ fis-sit tal-injezzjoni, Sensazzjoni ta’ oġġett barrani fl-għajnejn, Żieda fid-dmugħ, Edima fil-kappell tal-għajn, Emorraġija fis-sit tal-injezzjoni, Keratite bil-ponot, Iperimija fil-konġuntiva, Iperimija fl-għajn |
| Mhux komuni | Endoftalmite\*\*, Qlugħ 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-għajn, Irritazzjoni tal-kappell tal-għajn, Infjammazzjoni tal-kompartament anterjuri, Edima fil-kornea |
| Rari | Telf tal-vista, Katarretta trawmatika, Vitrite, Ipopijon |
| Mhux magħrufa | Sklerite\*\*\*\* |

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

\*\* Endoftalmite b’koltura pożittiva u b’koltura 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.

\*\*\*\* Minn rappurtar ta’ wara t-tqegħid fis-suq.

*Deskrizzjoni ta’ reazzjonijiet avversi magħżula*

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

Avvenimenti tromboemboliċi fl-arterji (ATEs - arterial thromboembolic events) huma avvenimenti avversi potenzjalment relatati mal-inibizzjoni sistemika ta’ VEGF. Hemm riskju teoretiku ta’ avvenimenti tromboemboliċi fl-arterji, inklużi puplesija u infart mijokardijaku, wara l-użu ta’ inibituri ta’ VEGF ġol-vitriju.

Kienet osservata rata baxxa ta’ inċidenza ta’ avvenimenti tromboemboliċi fl-arterji fil-provi kliniċi b’Eylea f’pazjenti 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’ paragun.

Bħal ma bil-proteini terapewtiċi kollha, hemm potenzjal ta’ immunoġeniċità b’Eylea.

Rappurtar ta’ reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**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-pressjoni fl-għajn. Għalhekk, f’każ ta’ doża eċċessiva, il-pressjoni fl-għajn 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 ekstraċellulari 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 jeħel ma’ VEGF-A u PlGF b’affinità ogħla mir-riċetturi naturali tagħhom, u b’hekk jista’ jinibixxi l-irbit u l-attivazzjoni ta’ dawn ir-riċetturi ta’ VEGF li jixxiebhu.

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 jeħel 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’ jaħdem flimkien ma’ VEGF-A f’dawn il-proċessi, u huwa magħruf ukoll li jippromwovi infiltrazzjoni tal-lewkoċiti u infjammazzjoni vaskulari.

Effetti farmakodinamiċi

*AMD imxarrba*

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

F’pazjenti kkurati b’Eylea (injezzjoni waħda kull xahar għal tliet 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’ġimgħa 52 għall-gruppi ta’ studju ta’ Eylea 2 mg kull xahrejn u ranibizumab 0.5 mg kull xahar, rispettivament). Barra dan fil-punt ta’ żmien ta’ 52 ġimgħa, fl-istudju VIEW2 kien hemm tnaqqis medju f’CRT fuq OCT (-149 u -139 mikroni għall-gruppi ta’ studju ta’ Eylea 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-istudji.

L-istudju ALTAIR twettaq fuq pazjenti Ġappuniżi b’AMD imxarrba li qatt ma rċevew trattament qabel, li juri riżultati simili għall-istudji VIEW bl-użu ta’ 3 injezzjonijiet inizjali ta’ Eylea 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 ġimgħat) sa intervall massimu ta’ 16-il ġimgħa skont kriterji speċifikati minn qabel. Fil-ġimgħa 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 ġimgħat, rispettivament. Il-proporzjon ta’ pazjenti mingħajr fluwidu fuq OCT fil-ġimgħa 52 kien ta’ 68.3% u 69.1% fil-gruppi ta’ aġġustament ta’ 2 u 4 ġimgħat, 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’ Eylea 2 mg mibdi immedjatament wara l-għoti 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 jeħtieġu dożaġġ aktar frekwenti minn Q8 mill-inqas darba matul il-kors tal-istudju, is-CRT baqgħet ogħla, iżda t-tnaqqis medju fis-CRT mil-linja bażi sa ġimgħa 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-għaqdiet 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’ Eylea 2 mg għal sitt xhur konsekuttivi, kien osservat rispons morfoloġiku konsistenti, rapidu u robust (kif imkejjel permezz ta’ titjib f’CRT medja). F’ġimgħa 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 ġimgħa 100 f’COPERNICUS, ġimgħa 76 f’GALILEO, u ġimgħa 52 f’VIBRANT.

*Edima* *makulari* *dijabetika*

Edima makulari dijabetika hija konsegwenza ta’ retinopatija dijabetika u hija kkaratterizzata minn żieda fil-vasopermeabilità u ħsara lill-kapillari tar-retina li jistgħu jwasslu għal telf tal-akutezza viżiva.

F’pazjenti kkurati b’Eylea, li l-maġġoranza tagħhom kienu kklassifikati bħala li għandhom dijabete tat-Tip II, kien osservat rispons rapidu u robust fil-morfoloġija (CRT, livell DRSS).

Fl-istudji VIVIDDME u VISTADME, kien osservat tnaqqis medju statistikament sinifikanti akbar f’CRT mil-linja bażi sa ġimgħa 52 f’pazjenti ttrattati b’Eylea milli fil-grupp ta’ kontroll li fih il-pazjenti rċevew il-lejżer, -192.4 u ‑183.1 mikroni għall-gruppi ta’ Eylea 2Q8 u -66.2 u ‑73.3 mikroni għall-gruppi tal-kontroll, rispettivament. F’ġimgħa 100, it-tnaqqis inżamm b’‑195.8 u ‑191.1 mikroni għall-gruppi ta’ Eylea 2Q8, u ‑85.7 u ‑83.9 mikroni għall-gruppi tal-kontroll, fl-istudji VIVIDDME u VISTADME, rispettivament.

Titjib ta’ ≥ 2 passi f’DRSS ġie evalwat b’mod speċifikat minn qabel f’VIVIDDME u VISTADME. Il-punteġġ DRSS seta’ jiġi ggradat fi 73.7% tal-pazjenti f’VIVIDDME u 98.3% tal-pazjenti f’VISTADME. F’ġimgħa 52, 27.7% u 29.1% tal-gruppi ta’ Eylea 2Q8, u 7.5% u 14.3% tal-gruppi tal-kontroll, kellhom titjib ta’ ≥2 passi fid-DRSS. F’ġimgħa 100, il-perċentwali rispettivi kienu ta’ 32.6% u 37.1% tal-gruppi ta’ Eylea 2Q8, u ta’ 8.2% u 15.6% tal-gruppi tal-kontroll.

L-istudju VIOLET qabbel tliet korsijiet ta’ dożaġġ differenti ta’ Eylea 2 mg għat-trattament ta’ DME wara mill-inqas sena ta’ trattament f’intervalli fissi, fejn it-trattament inbeda b’5 dożi konsekuttivi ta’ kull xahar segwiti b’dożaġġ kull xahrejn. F’ġimgħa 52 u ġimgħa 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’ġimgħa 52, u 2.3, -13.9 u -15.5 mikroni f’ġimgħa 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 Eylea 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 Eylea f’ġimgħa 24 (-79 mikroni u -4 mikroni għall-grupp ta’ trattament ta’ Eylea 2 mg u l-grupp ta’ kontroll, rispettivament), li nżammet matul ġimgħa 48.

Minbarra dan, id-daqs medju tal-leżjoni ta’ CNV naqas.

Effikaċja klinika u sigurtà

*AMD imxarrba*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta’ Eylea 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’Eylea). 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’Eylea 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) Eylea mogħti b’doża ta’ 2 mg kull 8 ġimgħat wara 3 dożi inizjali ta’ darba kull xahar (Eylea 2Q8);

2) Eylea mogħti b’doża ta’ 2 mg kull 4 ġimgħat (Eylea 2Q4);

3) Eylea mogħti b’doża ta’ 0.5 mg kull 4 ġimgħat (Eylea 0.5Q4), u

4) ranibizumab mogħti b’doża ta’ 0.5 mg kull 4 ġimgħat (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 ġimgħa.

Fiż-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’ġimgħa 52 mil-linja bażi.

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

Riżultati dettaljati mill-analiżi kkombinata taż-żewġ studji huma murija f’Tabella 2 u Figura 1 hawn taħt.

**Tabella 2**: Riżultati tal-effikaċja f’ġimgħa 52 (analiżi primarja) u ġimgħa 96; dejta kkombinata mill-istudji VIEW1 u VIEW2B)

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

A) BCVA - *Best Corrected Visual Acuity*: L-Aħjar 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’ Analiżi Sħiħa (FAS - *Full Analysis Set*), L-Aħħar Osservazzjoni Trasferita ’l Quddiem (LOCF - *Last Observation Carried Forward*) għall-analiżi kollha minbarra l-proporzjon ta’ pazjenti li żammew l-akutezza viżiva f’ġimgħa 52 li huwa PPS

Ċ) Id-differenza hija l-valur tal-grupp ta’ Eylea nieqes il-valur tal-grupp ta’ ranibizumab. Valur pożittiv jiffavorixxi Eylea.

D) Intervall ta’ kunfidenza (CI - *confidence interval*) ikkalkulat b’approssimazzjoni normali

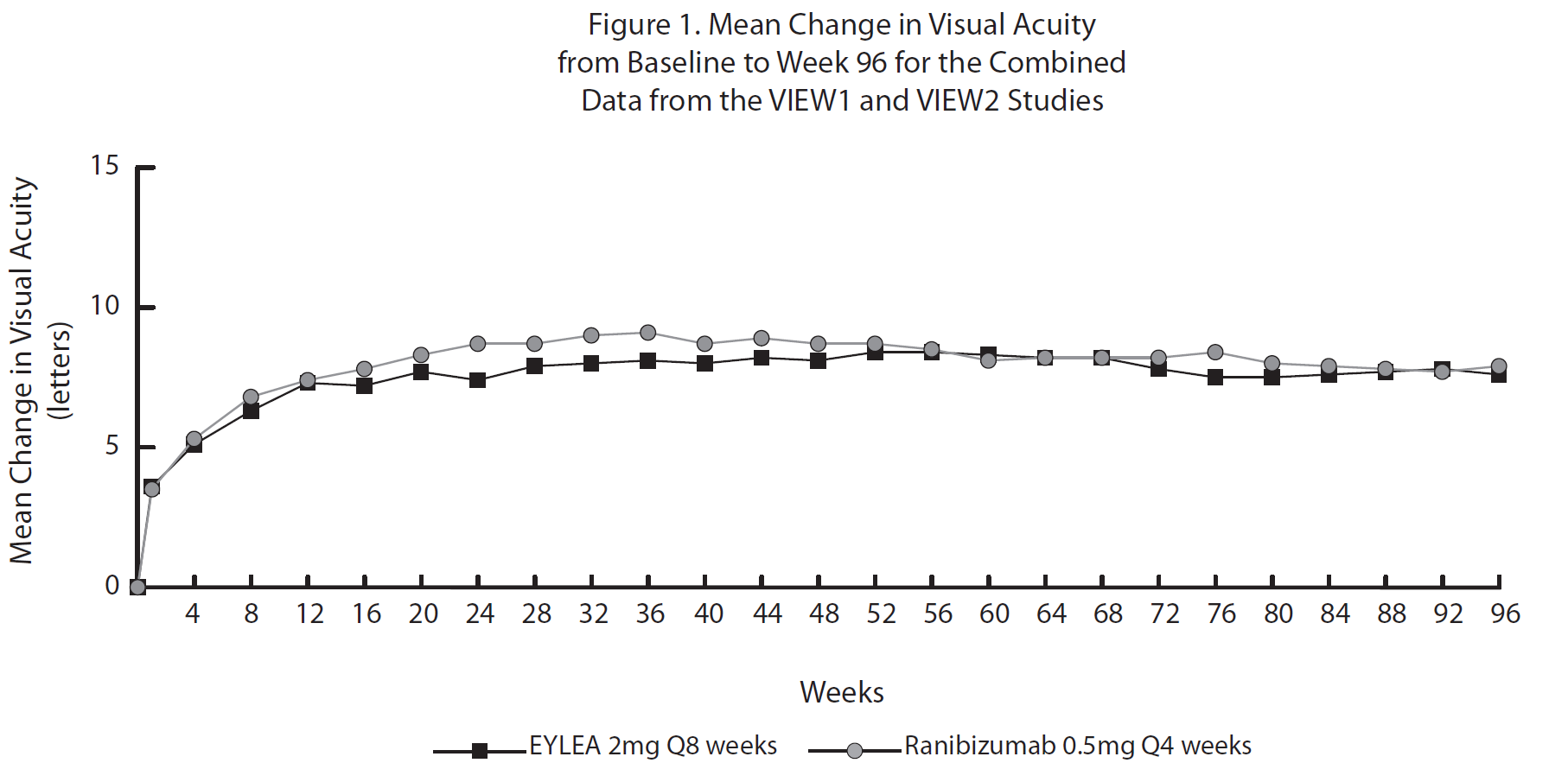
E) Wara l-bidu tat-trattament bi tliet dożi ta’ darba fix-xahar

F) Intervall ta’ kunfidenza li qiegħed sew ’l fuq minn -10% jindika nuqqas ta’ inferjorità ta’ Eylea għal ranibizumab

**Figura 1.** Bidla Medja fl-Akutezza Viżiva

mil-Linja Bażi sa Ġimgħa 96 għad-Dejta Kombinata mill-Istudji

View1 u View2



Ġimgħat

Ġimgħat

ta’ EYLEA 2 mg\* Q8

Ġimgħat ta’ Ranibizumab 0.5 mg\* Q4

Bidla Medja fl-Akutezza Viżiva (ittri)

F’analiżi ta’ dejta kkombinata ta’ VIEW1 u VIEW2, Eylea 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 żieda 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-analiżi 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 rċevew trattament qabel, maħsub biex jevalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta’ Eylea wara żewġ intervalli ta’ aġġustament differenti (ġimagħtejn u 4 ġimgħat) ta’ kors ta’ dożaġġ ta’ ittratta u estendi.

Il-pazjenti kollha rċevew dożi ta’ kull xahar ta’ Eylea 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) Eylea ittratta u estendi b’aġġustamenti ta’ ġimagħtejn u 2) Eylea 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 għaż-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 ≥15-il ittra u l-proporzjon ta’ pazjenti li kisbu mill-inqas 15-il ittri ta’ BCVA mil-linja bażi sa ġimgħa 52.

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

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

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

ARIES kien studju ta’ 104 ġimgħat b’aktar minn ċentru wieħed, *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 dożi 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 jeħtieġu trattament aktar frekwenti minn kull 8 ġimgħat abbażi tad-deċiżjoni tal-investigatur. Mill-269 pazjent 62 pazjent irċevew dożaġġ aktar frekwenti mill-inqas darba matul il-kors tal-istudju. Dawn il-pazjenti baqgħu fl-istudju u rċevew trattament skont l-aħjar ġudizzju kliniku tal-investigatur iżda mhux aktar frekwenti minn kull 4 ġimgħat 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 ġimgħat. BCVA f’ġimgħa 104 kienet aktar baxxa f’pazjenti li kienu jeħtieġu trattament aktar intensiv mill-inqas darba matul il-kors tal-istudju meta mqabbla ma’ pazjenti li ma kinux jeħtieġu dan u l-bidla medja fil-BCVA mil-linja bażi sat-tmiem tal-istudju kienet ta’ +2.3 ± 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 ġimgħat kien komparabbli mad-*data* tas-sigurtà fi VIEW 1 u VIEW 2.

*Edima makulari sekondarja għal CRVO*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta’ Eylea kienu evalwati f’żewġ studji randomised, b’aktar minn ċentru wieħed, *double-masked* u kkontrollati b’kura mingħajr mediċina 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’Eylea). 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’Eylea 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 jirċievu 2 mg Eylea 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, ħlief 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.

Fiż-żewġ studji, il-punt finali primarju tal-effikaċja kien il-proporzjon ta’ pazjenti li żiedu 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 Eylea fiż-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’ġimgħa 24, ġimgħa 52 u ġimgħa 76/100 (Sett ta’ Analiżi Sħiħa b’LOCFĊ)) fl-istudji COPERNICUS u GALILEO

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Riżultati tal-Effikaċja | COPERNICUS | | | | | | GALILEO | | | | | |
| Ġimgħa 24 | | Ġimgħa 52 | | Ġimgħa 100 | | Ġimgħa 24 | | Ġimgħa 52 | | Ġimgħa 76 | |
| Eylea  2 mg Q4  **(N = 114)** | **Kontroll**  **(N= 73)** | Eylea  2 mg  **(N = 114)** | **KontrollE)**  **(N =73)** | Eylea F)  2 mg  **(N= 114)** | **Kontroll E,F)**  (**N=73)** | Eylea  2 mg Q4  **(N = 103)** | **Kontroll**  **(N = 68)** | Eylea  2 mg  **(N = 103)** | **Kontroll**  **(N = 68)** | Eylea Ġ)  2 mg  **(N = 103)** | **Kontroll Ġ)**  **(N = 68)** |
| Proporzjon ta’ pazjenti b’żieda ta’ ≥15-il ittra mil-linja bażi | 56% | 12% | 55% | 30% | 49.1% | 23.3% | 60% | 22% | 60% | 32% | 57.3% | 29.4% |
| Differenza miżunaA,B,E)  (CI ta’ 95%) | 44.8% (33.0, 56.6) |  | 25.9% (11.8, 40.1) |  | 26.7% (13.1, 40.3) |  | 38.3% (24.4, 52.1) |  | 27.9% (13.0, 42.7) |  | 28.0% (13.3, 42.6) |  |
| valur p | p < 0.0001 |  | p = 0.0006 |  | p=0.0003 |  | p < 0.0001 |  | p = 0.0004 |  | p=0.0004 |  |
| Bidla medja f’BCVAC) kif imkejjel mill-punteġġ ta’ ittri minn ETDRSĊ) mil-linja bażi (SD) | 17.3 (12.8) | ‑4.0 (18.0) | 16.2 (17.4) | 3.8 (17.1) | 13.0 (17.7) | 1.5 (17.7) | 18.0 (12.2) | 3.3 (14.1) | 16.9 (14.8) | 3.8 (18.1) | 13.7 (17.8) | 6.2 (17.7) |
| Differenza fil-medja ta’ LSA,Ċ,D,E) (CI ta’ 95%) | 21.7 (17.4, 26.0) |  | 12.7 (7.7, 17.7) |  | 11.8 (6.7, 17.0) |  | 14.7 (10.8, 18.7) |  | 13.2 (8.2, 18.2) |  | 7.6 (2.1, 13.1) |  |
| valur p | p < 0.0001 |  | p < 0.0001 |  | p < 0.0001 |  | p < 0.0001 |  | p < 0.0001 |  | p=0.0070 |  |

A) Id-differenza hi Eylea 2 mg Q4 ġimgħat 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 COPERNICUS u l-Ewropa kontra l-Asja/Paċifiku għal GALILEO) u għall-kategorija ta’ BCVA fil-linja bażi (> 20/200 u ≤ 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

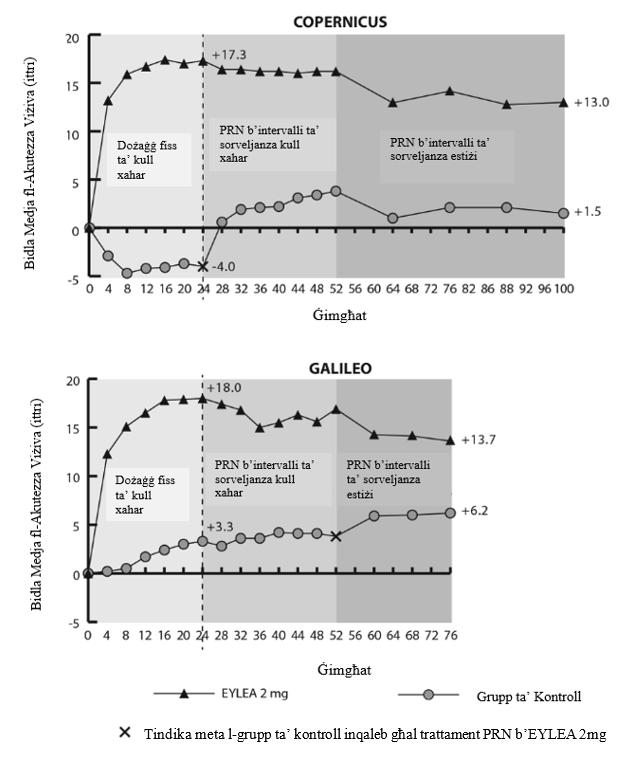
D) Differenza medja ta’ LS u intervall ta’ kunfidenza bbażati fuq mudell ANCOVA bi grupp ta’ trattament ta’ fatturi, reġjun (l-Amerika kontra l-bqija tad-dinja għal COPERNICUS u l-Ewropa kontra l-Asja/Paċifiku għal GALILEO) u għall-kategorija ta’ BCVA fil-linja bażi (> 20/200 u ≤ 20/200)

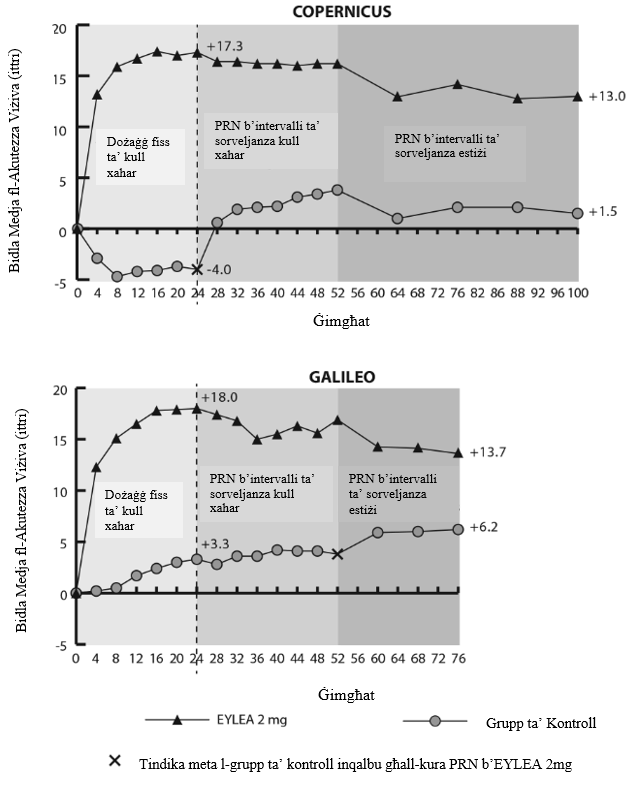
E) Fl-istudju COPERNICUS, il-pazjenti tal-grupp ta’ kontroll setgħu jirċievu Eylea fuq bażi skont il-bżonn bi frekwenza sa kull 4 ġimgħat matul ġimgħa 24 sa ġimgħa 52; il-pazjenti kellhom visti kull 4 ġimgħat.

F) Fl-istudju COPERNICUS, il-pazjenti fil-grupp ta’ kontroll kif ukoll dawk ta’ Eylea 2 mg irċevew Eylea 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.

Ġ) Fl-istudju GALILEO, il-pazjenti fil-grupp ta’ kontroll kif ukoll dawk ta’ Eylea 2 mg irċevew Eylea 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 Ġimgħa 76/100 fl-Akutezza Viżiva skont il-Grupp ta’ Trattament għall-Istudji COPERNICUS u GALILEO (Sett ta’ Analiżi Sħiħa)



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

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

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

Fl-analiżi tad-dejta kkombinata ta’ GALILEO u COPERNICUS, Eylea 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 jikkorrispondi 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’ Eylea 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 Okklużjoni tal-Vina Hemi tar-Retina. Kienu kkurati u setgħu jiġu evalwati għall-effikaċja total ta’ 181 pazjent (91 b’Eylea). 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’Eylea 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 Eylea 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 rċevew il-lejżer). Pazjenti fil-grupp ta’ kontroll li fih irċevew il-lejżer setgħu jirċievu fotokoagulazzjoni bil-lejżer addizzjonali (imsejħa ‘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’Eylea 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’ Eylea kien superjuri għall-grupp ta’ kontroll li fih il-pazjenti rċevew 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 Eylea 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 irċevew trattament ta’ salvataġġ b’Eylea b’bidu f’ġimgħa 24 (grupp ta’ Kontroll Attiv/Eylea 2 mg), li wassal għal titjib fl-akutezza viżiva b’madwar 5 ittri minn ġimgħa 24 sa ġimgħa 52.

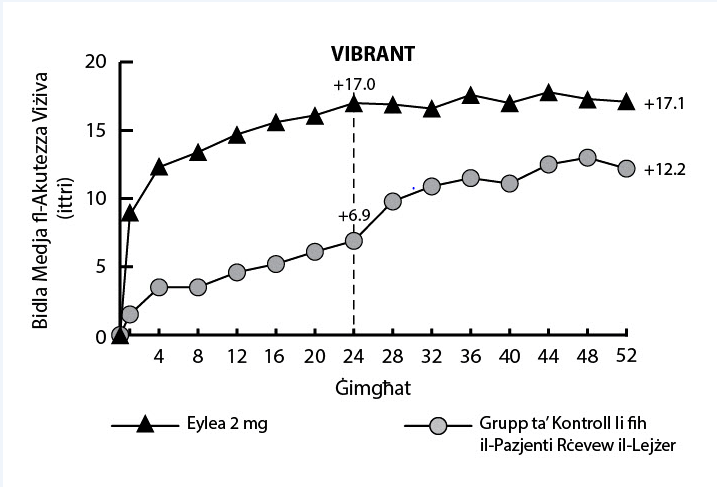
Riżultati dettaljati mill-analiżi tal-istudju VIBRANT huma murija f’Tabella 4 u Figura 3 hawn taħt.

**Tabella 4:**  Riżultati tal-Effikaċja f’ġimgħa 24 u ġimgħa 52 (Sett ta’ Analiżi Sħiħa b’LOCF) fl-Istudju VIBRANT

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

1. Id-differenza hi Eylea 2 mg Q4 ġimgħat mingħajr il-Kontroll fejn il-pazjenti rċevew il-Lejżer
2. Id-differenza u CI ta’ 95% huma kkalkulati permezz tal-iskema ta’ kejl Mantel-Haenszel aġġustata skont ir-reġjun (Amerika ta’ Fuq vs. il-Ġappun) u l-kategorija ta’ BCVA fil-linja bażi (> 20/200 u ≤ 20/200)
3. 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 ≤ 20/200) u r-reġjun (Amerika ta’ Fuq vs. il-Ġappun) bħala effetti fissi, u BCVA fil-linja bażi bħala kovarjabbli.
4. Minn ġimgħa 24 ’il quddiem l-intervall bejn it-trattament fil-grupp ta’ trattament b’Eylea kien estiż għall-individwi kollha minn 4 ġimgħat għal 8 ġimgħat sa ġimgħa 48.
5. B’bidu f’ġimgħa 24 individwi fil-grupp ta’ trattament bil-lejżer setgħu jirċievu trattament ta’ salvataġġ b’Eylea, jekk jilħqu għall-inqas kriterju ta’ eliġibilità wieħed speċifikat minn qabel. Total ta’ 67 individwu f’dan il-grupp irċevew trattament ta’ salvataġġ b’Eylea. Il-kors fiss għal trattament ta’ salvataġġ b’Eylea kien ta’ Eylea 2 mg kull 4 ġimgħat għal tliet darbiet segwit minn injezzjonijiet kull 8 ġimgħat.
6. Valur p nominali

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



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

*Edima makulari dijabetika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta’ Eylea kienu evalwati f’żewġ studji randomised, b’aktar minn ċentru wieħed, *double-masked* u kkontrollati b’mod attiv f’pazjenti b’DME (VIVIDDME u VISTADME). Total ta’ 862 pazjent kienu kkurati u setgħu jiġu evalwati għall-effikaċja, 576 b’Eylea. 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’Eylea 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) Eylea mogħti b’doża ta’ 2 mg kull 8 ġimgħat wara 5 injezzjonijiet inizjali ta’ darba kull xahar (Eylea 2Q8);

2) Eylea mogħti b’doża ta’ 2 mg kull 4 ġimgħat (Eylea 2Q4); u

3) fotokoagulazzjoni tal-makula bil-lejżer (kontroll attiv).

Minn ġimgħa 24, pazjenti li jilħqu l-limitu speċifikat minn qabel ta’ telf tal-vista kienu eliġibbli biex jirċievu trattament addizzjonali: pazjenti fil-gruppi ta’ Eylea setgħu jirċievu lejżer u pazjenti fil-grupp tal-kontroll setgħu jirċievu Eylea.

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

Riżultati dettaljati mill-analiżi tal-istudji VIVIDDME u VISTADME huma murija f’Tabella 5 u Figura 4 hawn taħt.

**Tabella 5:** Riżultati tal-effikaċja f’ġimgħa 52 u ġimgħa 100 (Sett ta’ Analiżi Sħiħa b’LOCF) fl-istudji VIVIDDME u VISTADME

| **Riżultati tal-Effikaċja** | **VIVIDDME** | | | | | | **VISTADME** | | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Ġimgħa 52** | | | **Ġimgħa 100** | | | **Ġimgħa 52** | | | **Ġimgħa 100** | | |
| **Eylea**  **2 mg Q8** A  **(N = 135)** | **Eylea**  **2 mg Q4**  **(N = 136)** | **Kontroll Attiv**  **(lejżer)**  **(N = 132)** | **Eylea**  **2 mg Q8** A  **(N = 135)** | **Eylea**  **2 mg Q4**  **(N = 136)** | **Kontroll Attiv**  **(lejżer)**  **(N = 132)** | **Eylea**  **2 mg Q8** A  **(N = 151)** | **Eylea**  **2 mg Q4**  **(N = 154)** | **Kontroll Attiv**  **(lejżer)**  **(N = 154)** | **Eylea**  **2 mg Q8** A  **(N = 151)** | **Eylea**  **2 mg Q4**  **(N = 154)** | **Kontroll Attiv**  **(lejżer)**  **(N = 154)** |
| Bidla medja f’BCVA kif imkejjel mill-punteġġ ta’ ittri minn ETDRS E 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’ LSB,Ċ,E (CI ta’ 97.5%) | 9.1(6.3, 11.8) | 9.3(6.5, 12.0) |  | 8.2(5.2, 11.3) | 10.7(7.6, 13.8) |  | 10.45(7.7, 13.2) | 12.19(9.4, 15.0) |  | 10.1(7.0, 13.3) | 10.6(7.1, 14.2) |  |
| 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 Aġġustatta D,Ċ,E (CI ta’ 97.5%) | 24% (13.5, 34.9) | 23% (12.6, 33.9) |  | 19.0% (8.0, 29.9) | 26.1% (14.8, 37.5) |  | 23% (13.5, 33.1) | 34% (24.1, 44.4) |  | 20.1%  (9.6, 30.6) | 25.8%  (15.1, 36.6) |  |

A Wara trattament inizjali b’5 injezzjonijiet ta’ darba kull xahar

B 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 VIVIDDME, u passat ta’ MI u/jew CVA bħala fattur għal VISTADME

Ċ Id-differenza hi l-grupp ta’ Eylea mingħajr il-grupp ta’ kontroll attiv (lejżer)

D Differenza b’intervall ta’ kunfidenza (CI - *confidence interval*) u test statistiku huma kkalkulati permezz tal-iskema ta’ kejl Mantel-Haenszel aġġustata skont ir-reġjun (Ewropa/Awstralja vs. il-Ġappun) għal VIVIDDME u storja medika ta’ MI jew CVA għal VISTADME

E 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 Imkejjla mill-Punteġġ ta’ Ittri minn ETDRS mil-Linja Bażi sa Ġimgħa 100 fl-Istudji VIVIDDME u VISTADME



Ġimgħat

Ġimgħat

Eylea 2 mg Q8 ġimgħat

Eylea 2 mg Q4 ġimgħat

Kontroll Attiv (lejżer)

Bidla Medja fl-Akutezza Viżiva

(ittri)

Bidla Medja fl-Akutezza Viżiva

(ittri)

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 VIVIDDME u VISTADME, 36 (9%) u 197 (43%) pazjent irċevew terapija kontra VEGF qabel, rispettivament, b’perjodu ta’ 3 xhur jew aktar fejn il-pazjenti ma ħadux mediċina. 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 ħadu inibitur ta’ VEGF.

Pazjenti b’marda fiż-żewġ għajnejn kienu eliġibbli biex jirċievu trattament kontra VEGF fl-għajn l-oħra jekk stmat bħala meħtieġ mit-tabib. Fl-istudju VISTADME, 217 (70.7%) tal-pazjenti ta’ Eylea rċevew injezzjonijiet ta’ Eylea fiż-żewġ għajnejn sa ġimgħa 100; fl-istudju VIVIDDME, 97 (35.8%) tal-pazjenti ta’ Eylea rċevew trattament kontra VEGF differenti fl-għajn 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’ġimgħa 52, dan il-kors ta’ trattament irriżulta f’pazjenti li rċevew medja ta’ 9.2 injezzjonijiet, li huwa simili għan-numru ta’ dożi mogħtija fil-grupp ta’ Eylea 2Q8 f’VIVIDDME u VISTADME, filwaqt li l-effikaċja globali tal-grupp ta’ trattament ta’ aflibercept fi Protokoll T kien komparabbli mal-grupp ta’ Eylea 2Q8 f’VIVIDDME u VISTADME. 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 ġimgħa, b’aktar minn ċentru wieħed, *randomised*, *open-label*, ikkontrollat b’sustanza attiva f’pazjenti b’DME qabbel tliet korsijiet ta’ dożaġġ differenti ta’ Eylea 2 mg għat-trattament ta’ DME wara mill-inqas sena waħda ta’ trattament f’intervalli fissi, fejn it-trattament inbeda b’5 dożi konsekuttivi ta’ kull xahar segwiti b’dożaġġ kull xahrejn. L-istudju evalwa n-nuqqas ta’ inferjorità ta’ Eylea 2 mg iddożat skont kors ta’ ittratta u estendi (2T&E fejn l-intervalli bejn l-injezzjonijiet inżammu għal minimu ta’ 8 ġimgħat u ġew estiżi gradwalment abbażi ta’ riżultati kliniċi u anatomiċi) u Eylea 2 mg iddożat kif meħtieġ (2PRN fejn il-pazjenti ġew osservati kull 4 ġimgħat u injettati meta meħtieġ abbażi ta’ riżultati kliniċi u anatomiċi), imqabbla ma’ Eylea 2 mg iddożat kull 8 ġimgħat (2Q8) għat-tieni u t-tielet sena ta’ trattament.

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

Il-profili tas-sigurtà okulari u sistemiċi fit-3 gruppi ta’ trattament kollha kienu simili għal dawk osservati fl-istudji pivitali 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’ Eylea kienu evalwati fi studju randomised, b’aktar minn ċentru wieħed, *double-masked*, ikkontrollat bi trattament mingħajr mediċina, 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’Eylea). 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’Eylea kellhom età ta’ 65 sena jew aktar, u madwar 10% (9/91) kellhom età ta’ 75 sena jew aktar.

Il-pazjenti kienu assenjati b’mod randomised fi proporzjon ta’ 3:1 biex jirċievu 2 mg Eylea fil-vitriju jew injezzjonijiet mingħajr mediċina mogħtija darba fil-bidu tal-istudju b’aktar injezzjonijiet mogħtija kull xahar f’każ ta’ persistenza tal-marda jew rikorrenza sa ġimgħa 24, meta l-punt finali primarju kien evalwat. F’ġimgħa 24, pazjenti li inizjalment kienu randomised għal trattament mingħajr mediċina kienu eliġibbli biex jirċievu l-ewwel doża ta’ Eylea. 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 Eylea 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’ġimgħa 24 meta mqabbla mal-linja bażi. Differenzi għaż-żewġ punti finali inżammu tul ġimgħa 48.

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

**Tabella 6:** Riżultati tal-effikaċja f’ġimgħa 24 (analiżi primarja) u ġimgħa 48 fl-istudju MYRROR (Sett ta’ Analiżi Sħiħa b’LOCFA))

| **Riżultati tal-Effikaċja** | **MYRROR** | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Ġimgħa 24** | | **Ġimgħa 48** | |
| **Eylea 2 mg**  **(N = 90)** | **Trattament mingħajr mediċina**  **(N = 31)** | **Eylea 2 mg**  **(N = 90)** | **Trattament mingħajr mediċina/ Eylea 2 mg**  **(N = 31)** |
| Bidla medja f’BCVA B) kif imkejjel mill-punteġġ ta’ ittri tal-ETDRS mil-linja bażi (SD) B) | 12.1  (8.3) | -2.0  (9.7) | 13.5 (8.8) | 3.9  (14.3) |
| Differenza fil-medja ta’ LS Ċ,D,E)  (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 D, F)  (CI ta’ 95%) | 29.2%  (14.4, 44.0) |  | 21.0%  (1.9, 40.1) |  |

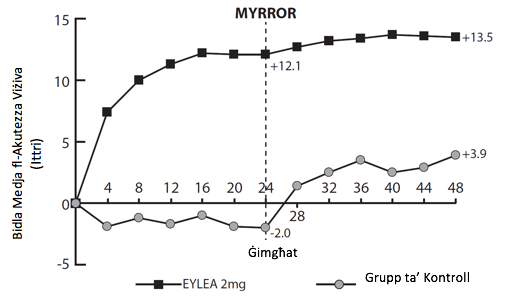
1. LOCF - *Last Observation Carried Forward*: L-Aħħar Osservazzjoni Trasferita ’l quddiem
2. BCVA - *Best Corrected Visual Acuity*: L-Aħjar Akutezza Viżiva Kkoreġuta

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

SD - *Standard deviation*: Devjazzjoni standard

1. Medja ta’ LS: Medja ta’ *least squares* derivata minn mudell ANCOVA
2. CI - *Confidence Interval*: Intervall ta’ Kunfidenza
3. 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 kovarjant.
4. Differenza u CI ta’ 95% huma kkalkulati permezz tat-test Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) aġġustat għall-pajjiż (country designations)

**Figura 5**: Bidla Medja mil-Linja Bażi sa Ġimgħa 48 fl-Akutezza Viżiva skont il-Grupp ta’ Trattament għall-Istudju MYRROR (Sett ta’ Analiżi Sħiħa, LOCF)



Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat l-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b’Eylea 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 Tagħrif farmakokinetiku**

Eylea jingħata direttament fil-vitriju biex jeżerċita effetti lokali fl-għajn.

Assorbiment / Distribuzzjoni

Wara għoti ġol-vitriju Aflibercept jiġi assorbit bil-mod mill-għajn fiċ-ċirkolazzjoni sistemika u fil-biċċa l-kbira huwa osservat fiċ-ċirkolazzjoni sistemika bħala kumpless inattiv u stabbli ma’ VEGF; madankollu “aflibercept ħieles” biss huwa kapaċi jeħel ma’ VEGF endoġenu.

F’sottostudju dwar il-farmakokinetika f’6 pazjenti b’AMD neovaskulari imxarrba b’teħid frekwenti ta’ kampjuni, il-konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma ta’ aflibercept ħieles (Cmax 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 jingħata ġol-vitriju kull 4 ġimgħat.

Il-konċentrazzjoni massima medja fil-plażma ta’ aflibercept ħieles 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-pressjoni tad-demm kienu osservati wara li il-livelli fiċ-ċirkolazzjoni ta’ aflibercept ħieles 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 ħieles 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-pressjoni tad-demm mhumiex probabbli.

F’sottostudji farmakokinetiċi f’pazjenti b’CRVO, BRVO, DME jew CNV mijopika Cmax medja ta’ aflibercept ħieles fil-plażma kienet simili b’valuri fil-firxa ta’ 0.03 sa 0.05 mikrogrammi/mL u valuri individwali li ma qabżux 0.14-il mikrogramma/mL. Wara dan, il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta’ aflibercept ħieles naqsu għal valuri taħt jew qrib il-limitu l-aktar baxx ta’ kwantifikazzjoni ġeneralment fi żmien ġimgħa; konċentrazzjonijiet li ma setgħux jiġu osservati intlaħqu qabel l-għoti li jmiss wara 4 ġimgħat fil-pazjenti kollha.

Eliminazzjoni

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

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

Indeboliment renali

Ma sarux studji speċjali b’Eylea f’pazjenti b’indeboliment renali.

Analiżi 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 tal-mediċina attiva wara għoti ġol-vitriju kull 4 jew 8 ġimgħat.

Riżultati simili kienu osservati f’pazjenti b’CRVO fl-istudju GALILEO, f’pazjenti b’DME fl-istudju VIVIDDME u f’pazjenti b’CNV mijopika fl-istudju MYRROR.

**5.3 Tagħrif ta’ qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Effetti fi studji mhux kliniċi dwar l-effett tossiku minn dożi 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-imnieħer f’xadini kkurati b’aflibercept ġol-vitriju kienu osservati b’esponimenti sistemiċi li jaqbżu l-esponiment massimu fil-bniedem. L-esponiment sistemiku bbażat fuq Cmax u l-AUC għal aflibercept ħieles 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 ogħla bbażat fuq Cmax 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 sistemiċi għal aflibercept ħieles ibbażati fuq Cmax u l-AUC kumulattiv kienu madwar 17 u 10 darbiet ogħla, 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’dożi li varjaw minn 3 sa 30 mg/kg. Mestrwazzjoni assenti jew irregolari assoċjata ma’ bidliet fil-livelli tal-ormoni femminili riproduttivi u bidliet fil-morfoloġija u l-motilità tal-isperma kienu osservati fil-livelli kollha tad-doża. Ibbażat fuq Cmax u l-AUC għal aflibercept ħieles osservati bid-doża ta’ 3 mg/kg fil-vini, l-esponimenti sistemiċi kienu madwar 4,900 darba u 1,500 darba ogħla, rispettivament, mill-esponiment osservat fil-bnedmin wara doża ġol-vitriju ta’ 2 mg. Il-bidliet kollha kienu riversibbli.

**6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU**

**6.1 Lista ta’ eċċipjenti**

Polysorbate 20 (E 432)

Sodium dihydrogen phosphate, monohydrate (għall-aġġustament tal-pH)

Disodium hydrogen phosphate, heptahydrate (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 jitħallat ma’ prodotti mediċinali oħrajn.

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

Sentejn.

**6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Aħżen fi friġġ (2 °C sa 8 °C).

Tagħmlux fil-friża.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa’ mid-dawl.

Il-kunjett mhux miftuħ jista’ jinħażen barra mill-friġġ f’temperatura taħt 25 °C sa 24 siegħa. Wara li jinfetaħ il-kunjett, ipproċedi f’kondizzjonijiet asettiċi.

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

Soluzzjoni f’kunjett (ħġieġ tat-tip I) b’tapp (lasktu elastomeriku) u labra 18 G biex tiffiltra. Kull kunjett fih volum li jista’ jiġi estratt ta’ mill-inqas 0.1 mL. Daqs tal-pakket ta’ kunjett wieħed + labra biex tiffiltra waħda.

**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 tingħata. F’każ li jiġi osservat xi wieħed minn dawn, armi l-prodott mediċinali.

Labra biex tiffiltra:

Labra Spuntata biex Tiffiltra (Timla), mhux għall-injezzjoni tal-ġilda.

Tpoġġix il-Labra Spuntata biex Tiffiltra (Timla) fl-*autoclav*e.

Il-labra biex tiffiltra mhix piroġenika. Tużahiex jekk l-ippakkjar individwali jkollu l-ħsara.

Armi l-Labra Spuntata biex Tiffiltra (Timla) użata f’kontenitur approvat biex fih jinġabru oġġetti li jaqtgħu jew bil-ponta.

Attenzjoni: L-użu mill-ġdid tal-labra biex tiffiltra jista’ jwassal għal infezzjoni jew mard/korriment ieħor.

Għall-injezzjoni ġol-vitriju għandha tintuża labra tal-injezzjoni ta’ 30 G x ½ pulzier.

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 1. | Neħħi l-għatu tal-plastik u ddisinfetta l-parti ta’ barra tat-tapp tal-gomma tal-kunjett. |  |
| 2. | Waħħal il-labra 18 G biex tiffiltra ta’ 5 mikroni fornuta fil-kartuna mas-siringa Luer lock sterili ta’ 1 mL. |  |
| 3. | Imbotta l-labra biex tiffiltra fiċ-ċentru tat-tapp tal-kunjett sakemm il-labra tidħol 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’ Eylea 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. Kompli 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-planġer ikun miġbud biżżejjed lura meta tkun qed tbattal il-kunjett biex tbattal il-labra biex tiffiltra kompletament. | |
| 6. | Neħħi l-labra biex tiffiltra u armiha kif jixraq. Nota: Il-labra biex tiffiltra m’għandhiex tintuża għall-injezzjoni ġol-vitriju. | |
| 7. | Bl-użu ta’ teknika asettika, ilwi b’mod sod il-labra 30 G x ½ pulzier tal-injezzjoni fuq il-ponta Luer-lock tas-siringa |  |
| 8. | Waqt li żżomm is-siringa bil-labra tipponta ’l fuq, iċċekkja s-siringa għall-bżieżaq. Jekk ikun hemm xi bżieżaq, tektek is-siringa bil-mod b’subgħajk sakemm il-bżieżaq jitilgħu ’l fuq. |  |
| 9. | Elimina l-bżieżaq kollha u neħħi prodott mediċinali żejjed billi tgħafas il-plunġer l-isfel bil-mod biex iġġib it-tarf ċatt tal-planġer mal-linja li timmarka 0.05 mL fuq is-siringa. | |
|  |  |  |
| 10. | Il-kunjett huwa għall-użu ta’ darba biss. L-estrazzjoni ta’ dożi multipli minn kunjett wieħed tista’ żżid 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-liġijiet lokali. | |

**7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Bayer AG

51368 Leverkusen

Il-Ġermanja

**8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/12/797/002

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 22 ta’ Novembru 2012

Data tal-aħħar tiġdid: 13 ta’ Lulju 2017

**10. DATA TA’ REVIŻJONI TAT-TEST**

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

**1.** **ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Eylea 114.3 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni

Eylea 114.3 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni f’siringa mimlija għal-lest

**2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

1 mL ta’ soluzzjoni għall-injezzjoni fih 114.3 mg aflibercept\*.

Eylea 114.3 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni

Kull kunjett fih 30.1 mg aflibercept f’soluzzjoni ta’ 0.263 mL. Dan jipprovdi ammont li jista’ jintuża biex tingħata doża waħda ta’ 0.07 mL li fiha 8 mg aflibercept.

Eylea 114.3 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni f’siringa mimlija għal-lest

Kull siringa mimlija għal-lest fiha 21 mg aflibercept f’soluzzjoni ta’ 0.184 mL. Dan jipprovdi ammont li jista’ jintuża biex tingħata doża waħda ta’ 0.07 mL li fiha 8 mg aflibercept.

\* Aflibercept huwa proteina magħmula permezz ta’ fużjoni li tikkonsisti minn porzjonijiet tad-dominji ekstraċellulari tar-riċetturi ta’ VEGF (*vascular endothelial growth factor* - 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 polysorbate 20 (E 432).

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

**3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA**

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni)

Soluzzjoni ċara għal kemxejn opalexxenti, bla kulur għal safra ċara, iso-osmotika, pH 5.8.

**4. TAGĦRIF KLINIKU**

**4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi**

Eylea huwa indikat f’adulti għat-trattament ta’

* deġenerazzjoni makulari relatata mal-età neovaskulari (imxarrba) (nAMD - *neovascular (wet) age-related macular degeneration*) (ara sezzjoni 5.1)
* indeboliment fil-vista kkawżat minn edima makulari dijabetika (DME - *diabetic macular oedema*) (ara sezzjoni 5.1),
  1. **Pożoloġija u metodu ta’ kif għandu jingħata**

Eylea għandu jingħata biss minn tabib ikkwalifikat b’esperjenza ta’ injezzjonijiet ġol-vitriju.

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata hija ta’ 8 mg aflibercept, ekwivalenti għal soluzzjoni ta’ 0.07 mL. Il-pożoloġija għall-indikazzjonijiet ta’ nAMD u DME hija l-istess. Id-doża ta’ 8 mg teħtieġ l-użu ta’ Eylea 114.3 mg/mL.

Għal pazjenti li se jibdew it-trattament, Eylea jingħata b’injezzjoni waħda fix-xahar għal 3 dożi konsekuttivi. L-intervalli bejn injezzjoni u oħra mbagħad jistgħu jiġu estiżi għal perjodu sa kull 4 xhur abbażi tal-ġudizzju tat-tabib dwar ir-riżultati viżivi u/jew anatomiċi. Sussegwentement, l-intervalli bejn trattament u ieħor jistgħu jiġu estiżi aktar għal perjodu sa 6 xhur, bħal b’kors ta’ dożaġġ ta’ ittratta u estendi, filwaqt li jinżammu r-riżultati viżivi u/jew anatomiċi stabbli (ara sezzjoni 5.1).

Għal pazjenti li qabel kienu ttrattati b’Eylea 40 mg/ml jew prodotti mediċinali oħra kontra VEGF u se jaqilbu għal Eylea 114.3 mg/ml, il-kors ta’ trattament jista’ jkun differenti minn dak użat għal pazjenti li qatt ma ħadu trattament qabel. L-intervalli bejn trattament u ieħor għandhom jiġu determinati abbażi tar-riżultati viżivi u/jew anatomiċi (ara sezzjoni 5.1).

- F’pazjenti b’riżultati viżivi u anatomiċi stabbli, jistgħu jinżammu jew jiġu estiżi l-intervalli preċedenti bejn trattament u ieħor wara l-ewwel injezzjoni ta’ Eylea 114.3 mg/ml, bħal b’kors ta’ dożaġġ ta’ ittratta u estendi.

- F’pazjenti b’riżultati viżivi u/jew anatomiċi mhux ottimali, it-trattament b’Eylea 114.3 mg/ml tista’ jinbeda b’injezzjoni waħda fix-xahar għal sa 3 dożi konsekuttivi segwiti minn aġġustament tal-intervalli bejn injezzjoni u oħra, bħal b’kors ta’ dożaġġ ta’ ittratta u estendi.

Jekk ir-riżultati viżivi u/jew anatomiċi jiddeterjoraw, l-intervall bejn it-trattament għandu jiġi mqassar skont il-bżonn ibbażat fuq id-diskrezzjoni tat-tabib. L-iqsar intervall bejn 2 injezzjonijiet huwa ta’ xahrejn fil-fażi ta’ manteniment.

Eylea b’dożi ta’ kull xahar ta’ 8 mg ma ġiex studjat għal aktar minn 3 dożi konsekuttivi.

Il-frekwenza tal-visti ta’ monitoraġġ għandha tkun ibbażata fuq l-istatus tal-pazjent u skont id-diskrezzjoni tat-tabib. Għal avvenimenti li fihom it-trattament għandu jitwaqqaf ara sezzjoni 4.4.

Popolazzjonijiet speċjali

*Indeboliment renali jew epatiku*

Ma sarux studji speċifiċi f’pazjenti b’indeboliment renali jew epatiku.

*Data* disponibbli ma tissuġġerixxix il-bżonn ta’ aġġustament fid-doża b’Eylea f’dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 5.2).

*Anzjani*

*Data* disponibbli ma tissuġġerixxix il-ħtieġa ta’ aġġustament fid-doża t’Eylea f’dawn il-pazjenti.

*Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta’ Eylea 114.3 mg/mL fi tfal u adolexxenti b’età ta’ inqas minn 18-il sena ma ġewx determinati s’issa. M’hemm l-ebda użu rilevanti ta’ Eylea 114.3 mg/mL fil-popolazzjoni pedjatrika għall-indikazzjonijiet ta’ nAMD u DME.

Metodu ta’ kif għandu jingħata

Eylea huwa għall-injezzjoni ġol-vitriju biss.

Injezzjonijiet ġol-vitriju għandhom issiru skont l-istandards mediċi u l-linji gwida applikabbli, minn tabib ikkwalifikat b’esperjenza fl-għoti 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-għajn, il-kappell tal-għajn u s-superfiċje tal-għajn). Disinfezzjoni kirurġika tal-idejn, ingwanti sterili, għata sterili, u spekulum sterili tal-kappell tal-għajn (jew ekwivalenti) huma rakkomandati.

Il-labra tal-injezzjoni għandha tiddaħħal 3.5 sa 4.0 mm wara l-limbus fil-ħofra tal-vitriju, waqt li wieħed jevita il-meridjan orizzontali u jimmira lejn iċ-ċentru tal-globu. Wara jingħata volum ta’ injezzjoni ta’ 0.07 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-għajn. 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. uġigħ fl-għajn, ħmura fl-għajn, fotofobija, vista mċajpra) mingħajr dewmien.

Kull kunjett jew siringa mimlija għal-lest għandu/ha j/tintuża għat-trattament ta’ għajn waħda biss.

Wara l-injezzjoni, armi kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew materjal ta’ skart skont ir-rekwiżiti lokali.

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 fl-għajn jew madwar l-għajn.
* Infjammazzjoni severa attiva fl-għajn.

**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, inklużi dawk b’Eylea, kienu assoċjati ma’ endoftalmite, infjammazzjoni ġewwa l-għajn, qlugħ tar-retina, tiċrita tar-retina u katarretti trawmatiċi (ara sezzjoni 4.8). Meta jingħata Eylea dejjem għandhom jintużaw tekniki asettiċi xierqa għall-injezzjoni. Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jirrappurtaw kwalunkwe sintomi li jissuġġerixxu endoftalmite jew kwalunkwe mill-avvenimenti msemmija hawn fuq mingħajr dewmien u għandhom jiġu mmaniġġati b’mod xieraq.

Żieda tal-pressjoni fl-għajn

Żidiet temporanji tal-pressjoni fl-għajn dehru fi żmien 60 minuta wara injezzjoni ġol-vitriju, inkluż wara injezzjoni b’Eylea (ara sezzjoni 4.8). Għalhekk kemm il-pressjoni fl-għajn kif ukoll il-perfużjoni tar-ras tan-nerv ottiku għandhom ikunu ssorveljati u mmaniġġati b’mod xieraq. Prekawzjoni speċjali hija meħtieġa f’pazjenti bi glawkoma li ma tkunx ikkontrollata tajjeb (tinjettax Eylea waqt li l-pressjoni fl-għajn tkun ≥ 30 mmHg).

Immunoġeniċità

Peress li din hija proteina terapewtika, hemm potenzjal ta’ immunoġeniċità b’aflibercept (ara sezzjoni 5.1). Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jirrappurtaw kwalunkwe sinjali jew sintomi ta’ infjammazzjoni fl-għajn, eż. uġigħ, fotofobija, jew ħmura, li jistgħu jkunu sinjal kliniku li jista’ jiġi attribwit għal sensittività eċċessiva.

Effetti sistemiċi

Avvenimenti avversi sistemiċi li jinkludu emorraġiji mhux okulari u avvenimenti tromboemboliċi arterjali kienu rrappurtati wara injezzjoni ġol-vitriju ta’ inibituri ta’ VEGF u hemm riskju teoretiku li dawn jistgħu jkunu konnessi ma’ inibizzjoni ta’ VEGF (ara sezzjoni 4.8).

Hemm *data* limitata dwar is-sigurtà fit-trattament ta’ pazjenti b’nAMD u DME bi storja ta’ puplesija, attakki iskemiċi temporanji jew infart mijokardijaku fl-aħħar 6 xhur. Għandu jkun hemm attenzjoni meta jiġu ttrattati pazjenti bħal dawn.

Trattament fiż-żewġ għajnejn

Is-sigurtà u l-effikaċja ta’ trattament fiż-żewġ għajnejn b’Eylea 114.3 mg/mL f’kull għajn ma kinux studjati (ara sezzjoni 5.1). Jekk jitwettaq trattament fiż-żewġ għajnejn fl-istess waqt dan jista’ jwassal għal żieda fl-esponiment sistemiku, li jista’ jżid ir-riskju ta’ avvenimenti avversi sistemiċi.

Użu flimkien ma’ sustanza oħra kontra VEGF

Hemm *data* limitata disponibbli dwar l-użu ta’ Eylea flimkien ma’ prodotti mediċinali oħra kontra VEGF (sistemiċi jew fl-għajnejn).

Twaqqif tat-trattament

It-trattament għandu jitwaqqaf f’każ ta’:

* tnaqqis fl-aħjar akutezza viżiva kkoreġuta (BCVA - *best-corrected visual acuity*) ta’ ≥ 30 ittra mqabbel mal-aħħar valutazzjoni tal-akutezza viżiva
* qlugħ regmatoġenuż tar-retina jew toqob fil-makula ta’ stadju 3 jew 4
* tiċrita fir-retina
* emorraġija taħt ir-retina li tinvolvi iċ-ċentru tal-fovea, jew, jekk id-daqs tal-emorraġija huwa ta’ ≥ 50 %, tal-erja totali tal-ferita
* kirurġija imwettqa jew ippjanata fl-għajn fi żmien it-28 jum ta’ qabel jew ta’ wara

Tiċrita tal-epitilju tal-pigment tar-retina

Fatturi ta’ riskju assoċjati mal-iżvilupp ta’ tiċrita tal-epitelju tal-pigment tar-retina wara terapija kontra VEGF għal nAMD, jinkludu qlugħ kbir u/jew il-fuq tal-epitilju tal-pigment tar-retina. Meta tinbeda terapija b’aflibercept, għandu jkun hemm attenzjoni f’pazjenti b’dawn il-fatturi ta’ riskju għal tiċrit tal-epitilju tal-pigment tar-retina.

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament u għal mill-inqas 4 xhur wara l-aħħar injezzjoni ġol-vitriju ta’ Eylea 114.3 mg/ml (ara sezzjoni 4.6).

Popolazzjonijiet b’*data* limitata

Hemm biss esperjenza limitata bit-trattament ta’ Eylea f’pazjenti dijabetiċi b’HbA1c ta’ aktar minn 12 % jew b’retinopatija dijabetika proliferattiva.

Eylea ma ġiex studjat f’pazjenti b’infezzjonijiet sistemiċi attivi jew f’pazjenti b’kondizzjonijiet oħra fl-istess waqt fl-għajnejn bħal qlugħ tar-retina jew toqba fil-makula. Ma hemm l-ebda esperjenza ta’ trattament b’Eylea f’pazjenti dijabetiċi bi pressjoni għolja mhux ikkontrollata. Dan in-nuqqas ta’ informazzjoni għandu jiġi kkunsidrat mit-tabib meta jiġu ttrattati pazjenti bħal dawn.

Informazzjoni dwar l-eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih 0.021 mg ta’ polysorbate 20 f’kull doża ta’ 0.07 ml li huwa ekwivalenti għal 0.3 mg/ml. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allerġiċi.

**4.5 Interazzjoni ma’ prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta’ interazzjoni**

Ma twettaq l-ebda studju ta’ interazzjoni.

**4.6 Fertilità, tqala u treddigħ**

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament u għal mill-inqas 4 xhur wara l-aħħar injezzjoni ġol-vitriju ta’ Eylea 114.3 mg/mL.

Tqala

Hemm *data* limitata dwar l-użu ta’ aflibercept f’nisa tqal.

Studji f’annimali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Eylea 114.3 mg/mL m’għandux jintuża waqt it-tqala sakemm il-benefiċċju potenzjali ma jkunx akbar mir-riskju potenzjali għall-fetu.

Treddigħ

Abbażi ta’ *data* limitata ħafna mill-bnedmin, aflibercept jista’ jiġi eliminat fil-ħalib 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-effett ta’ aflibercept fuq tarbija tat-twelid/tarbija li qed tiġi mredda’ mhux magħruf.

Bħala miżura ta’ prekawzjoni, it-treddigħ mhux rakkomandat waqt l-użu ta’ Eylea 114.3 mg/mL.

Fertilità

M’hemm l-ebda *data* dwar il-fertilità fil-bnedmin. Riżultati minn studji fl-annimali b’esponiment sistemiku għoli jindikaw li aflibercept jista’ jtellef il-fertilità maskili u femminili (ara sezzjoni 5.3).

**4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni**

Injezzjoni b’Eylea għandha effett żgħir fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni minħabba l-possibbiltà ta’ disturb temporanju fil-vista assoċjat mal-injezzjoni jew mal-eżaminazzjoni tal-għajnejn. Il-pazjenti m’għandhomx isuqu jew iħaddmu magni qabel il-funzjoni viżiva tagħhom tirkupra b’mod suffiċjenti.

* 1. **Effetti mhux mixtieqa**

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Reazzjonijiet avversi serji kienu katarretta (8.2%), emorraġija fir-retina (3.6%), żieda fil-pressjoni ta’ ġol-għajn (2.8%), emorraġija fil-vitriju (1.2%), katarretta subkapsulari (0.9%), katarretta nukleari (0.6%), qlugħ tar-retina (0.6%), u tiċrita tar-retina (0.5%).

Ir-reazzjonijiet avversi osservati bl-aktar mod frekwenti f’pazjenti ttrattati b’Eylea 114.3 mg/mL kienu katarretta (8.2%), akutezza viżiva mnaqqsa (4.4%), materjal fil-vitriju (4.0%), emorraġija fil-konġuntiva (3.8%), qlugħ tal-vitriju (3.7%), emorraġija fir-retina (3.6%), żieda fil-pressjoni ta’ ġol-għajn (2.8%), u uġigħ fl-għajn (2.0%).

Il-profil tas-sigurtà osservat fit-3 studji kliniċi kien simili f’pazjenti ttrattati b’Eylea 114.3 mg/mL (N=1 217) u Eylea 40 mg/mL (N=556), u f’pazjenti b’nAMD u DME.

Lista ta’ reazzjonijiet avversi f’tabella

Total ta’ 1 217-il pazjent ittrattati b’Eylea 114.3 mg/mL għal perjodu sa 96 ġimgħa kienu jikkostitwixxu l-popolazzjoni tas-sigurtà fi 3 studji kliniċi ta’ fażi II/III (CANDELA, PULSAR, PHOTON).

Id-*data* dwar is-sigurtà deskritta hawn taħt tinkludi r-reazzjonijiet avversi kollha b’possibbiltà raġonevoli li huma kkawżati mill-proċedura ta’ injezzjoni jew mill-prodott mediċinali rrappurtati.

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi u l-frekwenza skont il-konvenzjoni li ġejja: Komuni ħafna (≥1/10), komuni (≥1/100 sa <1/10), mhux komuni (≥1/1,000 sa <1/100), rari (≥1/10,000 sa <1/1,000), mhux magħrufa (ma tistax tittieħed stima mid-*data* disponibbli).

F’kull sezzjoni ta’ frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mniżżla skont is-serjetà tagħhom bl-aktar serji mniżżla l-ewwel.

**Tabella 1: Ir-reazzjonijiet avversi kollha li dehru waqt it-trattament irrappurtati f’pazjenti b’nAMD jew DME ittrattati b’Eylea 114.3 mg/mL fi studji ta’ fażi II/III jew waqt sorveljanza ta’ wara t-tqegħid fis-suq**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Klassi tas-Sistemi u tal-organi** | **Frekwenza** | **Reazzjoni avversa** |
| Disturbi fis-sistema immuni | Komuni | Sensittività eċċessiva\* |
| Disturbi fl-għajnejn | Komuni | Katarretta, Żieda fil-pressjoni ta’ ġol-għajn, Materjal fil-vitriju, Qlugħ tal-vitriju, Emorraġija fil-vitriju, Emorraġija fir-retina, Akutezza viżiva imnaqqsa, Uġigħ fl-għajn, Emorraġija fil-konġuntiva, Keratite bil-ponot, Barxa fil-kornea |
| Mhux komuni | Qlugħ tar-retina, Tiċrita fir-retina, Tiċrita fl-epitelju tal-pigment tar-retina, Qlugħ tal-epitelju tal-pigment tar-retina, Uveite, Irite, Iridoċiklite, Vitrite, Katarretta kortikali, Katarretta nukleari, Katarretta subkapsulari, Taħfir tal-kornea, Vista mċajpra, Uġigħ fis-sit tal-injezzjoni, Sensazzjoni ta’ oġġett barrani fl-għajnejn, Żieda fid-dmugħ, Emorraġija fis-sit tal-injezzjoni, Iperimija fil-konġuntiva, Edima fil-kappell tal-għajn, Iperimija fl-għajn, Irritazzjoni fis-sit tal-injezzjoni |
| Rari | Edima fil-kornea, Nuqqas ta’ luċidità tal-lenti, Deġenerazzjoni tar-retina, Irritazzjoni fil-kappell tal-għajn |
| Mhux magħrufa | Sklerite\*\* |

\* Rapporti ta’ sensittività eċċessiva kienu jinkludu raxx, ħakk, urtikarja.

\*\* Minn rappurtar ta’ wara t-tqegħid fis-suq.

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin ta’ Eylea 40 mg/mL huma kkunsidrati wkoll bħala mistennija b’Eylea 114.3 mg/mL: sensazzjoni mhux normali fl-għajn, difett fl-epitelju tal-kornea, leħħa fil-kompartament anterjuri, endoftalmite, telf tal-vista, katarretti trawmatiċi, ipopijon, reazzjonijiet anafilattiċi/anafilattojdi severi.

Deskrizzjoni ta’ reazzjonijiet avversi magħżula

*Reazzjonijiet avversi relatati mal-klassi tal-prodott*

Avvenimenti tromboemboliċi fl-arterji (ATEs - arterial thromboembolic events) huma reazzjonijiet avversi potenzjalment relatati mal-inibizzjoni sistemika ta’ VEGF. Hemm riskju teoretiku ta’ ATEs, inklużi puplesija u infart mijokardijaku, wara l-użu ta’ inibituri ta’ VEGF ġol-vitriju. Kienet osservata rata baxxa ta’ inċidenza ta’ ATEs fl-istudji kliniċi b’aflibercept f’pazjenti b’nAMD u DME. Tul l-indikazzjonijiet, ma kienet osservata l-ebda differenza notevoli bejn il-gruppi ttrattati b’Eylea 114.3 mg/mL u l-gruppi ta’ paragun ittrattati b’Eylea 40 mg/mL.

Rappurtar ta’ reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Doża eċċessiva**

Doża eċċessiva b’volum ta’ injezzjoni akbar tista’ żżid il-pressjoni fl-għajn. Għalhekk, f’każ ta’ doża eċċessiva, il-pressjoni fl-għajn għandha tiġi mmonitorjata u jekk meqjus meħtieġ mit-tabib li qed jagħti t-trattament, għandu jinbeda trattament adegwat (ara sezzjonijiet 4.4 u 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 ekstraċellulari 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.

Mekkaniżmu ta’ azzjoni

Il-fattur A tat-tkabbir tal-endotelju vaskulari (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 jeħel 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’ jaġixxi b’mod indipendenti biex jattiva lil VEGFR‑1 biex jippromwovi rispons infjammatorju fir-retina, u huwa magħruf li jiżdied fi stati patoloġiċi bħal nAMD, retinopatija dijabetika (DR - *diabetic retinopathy*), DME, u okklużjoni tal-vini tar-retina (RVO - *retinal vein occlusion*).

Effetti farmakodinamiċi

Aflibercept jaġixxi bħala riċettur ta’ distrazzjoni solubbli li jeħel ma’ VEGF-A u PlGF b’affinità ogħla mir-riċetturi naturali tagħhom, u b’hekk jista’ jinibixxi l-irbit u l-attivazzjoni ta’ dawn ir-riċetturi ta’ VEGF li jixxiebhu.

Fi studji fuq l-annimali, aflibercept jista’ jipprevjeni neovaskularizzazzjoni patoloġika u tnixxija vaskulari f’numru ta’ mudelli ta’ mard tal-għajnejn differenti.

*nAMD*

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

L-effetti farmakodinamiċi ta’ aflibercept 114.3 mg/ml mogħti kull 12 (8Q12) u kull 16-il ġimgħa (8Q16) huma deskritti meta mqabbla ma’ aflibercept 40 mg/ml mogħti kull 8 ġimgħat (2Q8) għall-indikazzjoni ta’ nAMD. Dawn l-effetti huma murija bħala l-bidla fid-daqs tas-CNV mil-linja bażi sa ġimgħa 12; bidla fl-erja totali tal-leżjoni mil-linja bażi sa ġimgħat 48, 60 u 96; u bidla mil-linja bażi fil-ħxuna tar-retina ċentrali (CRT - *central retinal thickness*).

Fil-grupp ta’ pazjenti miġbura f’daqqa ttrattati b’8Q12 jew 8Q16, it-tnaqqis fid-daqs tas-CNV (medja ta’ LS, ibbażata fuq mudell imħallat għal kejl ripetut [MMRM - *mixed model for repeated measurements*]) f’ġimgħa 12 kien ta’ ‑1.63 mm2 meta mqabbel ma’ ‑1.17 mm2 għal pazjenti ttrattati b’2Q8.

L-effetti farmakodinamiċi ġeneralment inżammu sa ġimgħa 156.

**Tabella 2: Parametru farmakodinamiku (sett ta’ analiżi sħiħa) fl-istudju PULSAR**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Riżultati tal-effikaċja** | **Ġimgħa** | **Eylea 8Q12**  **(N = 335)** | **Eylea 8Q16**  **(N = 338)** | **Eylea 2Q8**  **(N = 336)** |
| **Bidla fl-erja totali tal-leżjoni mil-linja bażi [mm2]** | | | | |
| Medja ta’ LS A | 12 | -0.55 | | ‑0.30 |
| Medja aritmetika (SD), osservata | 48 | ‑0.4 (2.9) | ‑0.2 (3.1) | 0.1 (3.6) |
| Medja ta’ LS (SE) A | -0.46 (0.19) | -0.35 (0.20) | 0.09 (0.22) |
| Differenza fil-medji ta’ LS (CI ta’ 95%) A,B | -0.55  (‑1.04, ‑0.06) | -0.44  (‑0.94, ‑0.06) |  |
| Medja aritmetika (SD), osservata | 60 | ‑0.5 (2.8) | ‑0.4 (3.2) | ‑0.3 (3.2) |
| Medja ta’ LS (SE) A | -0.48 (0.20) | -0.54 (0.21) | ‑0.24 (0.20) |
| Differenza fil-medji ta’ LS (CI ta’ 95%) A,B | -0.24  (‑0.72, 0.24) | -0.29  (‑0.79, 0.20) |  |
| Medja aritmetika (SD), osservata | 96 | ‑0.3 (3.3) | ‑0.3 (3.2) | ‑0.2 (3.4) |
| Medja ta’ LS (SE) A | -0.43 (0.20) | -0.42 (0.20) | ‑0.18 (0.20) |
| Differenza fil-medji ta’ LS (CI ta’ 95%) A,B | -0.25  (‑0.72, 0.21) | -0.24  (‑0.71, 0.22) |  |

A Il-medja ta’ LS, is-CI u l-valur p ibbażati fuq MMRM b’kejl fil-linja bażi bħala kovarjat, il-grupp ta’ trattament bħala fattur, iż-żjara u varjabbli ta’ stratifikazzjoni użati għar-randomisation (reġjun ġeografiku, BCVA kategorika fil-linja bażi) bħala fatturi fissi kif ukoll bħala termini għall-interazzjoni bejn il-kejl fil-linja bażi u ż-żjara u għall-interazzjoni bejn it-trattament u ż-żjara.

B Id-differenza assoluta hija l-gruppi 2Q8 imnaqqsa mill-gruppi ta’ Eylea 8Q12 jew 8Q16, rispettivament.

CI: *Confidence interval* (Intervall ta’ kunfidenza)

LS: *Least square*

SD: *Standard deviation* (Devjazzjoni standard)

SE: *Standard error* (Żball standard)

**Figura 1: Bidla fil-medja f’LS fil-ħxuna tar-retina ċentrali (CRT - *central retinal thickness*) mil-linja bażi sa ġimgħa 96 (sett ta’ analiżi sħiħa) fl-istudju PULSAR**

**A graph of a number of people

Description automatically generated with medium confidence**

Bidla medja f’LS fis-CRT(mikroni)

ġimgħat

‑146.82

‑148.75

‑151.97

*DME*

Edima makulari dijabetika hija kkaratterizzata minn żieda fil-vasopermeabilità u ħsara lill-kapillari tar-retina li jistgħu jwasslu għal telf tal-akutezza viżiva.

L-effetti farmakodinamiċi ta’ aflibercept 114.3 mg/ml mogħti kull 12 (8Q12) u kull 16-il ġimgħa (8Q16) huma deskritti meta mqabbla ma’ aflibercept 40 mg/ml mogħti kull 8 ġimgħat (2Q8) għall-indikazzjoni ta’ DME. Dawn l-effetti huma murija bħala bidla fl-erja tat-tnixxija mil-linja bażi sa ġimgħat 48, 60 u 96.

L-effetti farmakodinamiċi ġeneralment inżammu sa matul ġimgħa 156.

**Tabella 3: Parametru farmakodinamiku (sett ta’ analiżi sħiħa) fl-istudju PHOTON**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Riżultati tal-Effikaċja** | **Ġimgħa** | **Eylea 8Q12**  **(N = 328)** | **Eylea 8Q16**  **(N = 163)** | **Eylea 2Q8**  **(N = 167)** |
| **Bidla fl-erja tat-tnixxija**A **mil-linja bażi [mm2]** | | | | | |
| Medja aritmetika (SD), osservata | 48 | ‑13.9 (13.91) | ‑9.4 (11.50) | ‑9.2 (12.11) |
| 60 | ‑13.9 (13.54) | ‑12.0 (13.26) | ‑14.4 (12.89) |
| 96 | ‑12.8 (10.98) | ‑9.4 (10.61) | ‑11.9 (11.26) |

A ibbażat fuq il-kejl permezz ta’ anġjografija ta’ fluorescein

SD: *Standard deviation* (Devjazzjoni standard)

**Figura 2: Bidla medja f’LS fil-ħxuna tar-retina ċentrali (CRT *- central retinal thickness*) mil-linja bażi sa ġimgħa 96 (sett ta’ analiżi sħiħa) fl-istudju PHOTON**

A graph of a number of people

Description automatically generated with medium confidence

Bidla medja f’LS fis-CRT(mikroni)

ġimgħat

‑158.39

‑191.26

‑193.99

*Immunoġeniċità*

Wara dożaġġ b’Eylea 114.3 mg/mL għal perjodu sa 96 ġimgħa, antikorpi għal Eylea 114.3 mg/mL li tfaċċaw mat-trattament kienu osservati f’2.5% sa 4.4% tal-pazjenti ttrattati għal DME u nAMD. Ma kienet osservat l-ebda evidenza ta’ impatt ta’ antikorpi kontra l-mediċina fuq il-farmakokinetika, l-effikaċja jew is-sigurtà.

Effikaċja klinika u sigurtà

*nAMD*

*Għanijiet tal-istudju*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta’ Eylea 114.3 mg/mL kienu evalwati fi studju randomised, b’aktar minn ċentru wieħed, *double-masked* u kkontrollati b’mod attiv (PULSAR) f’pazjenti b’nAMD li qatt ma rċevew trattament qabel.

L-għan primarju kien li jiġi determinat jekk trattament b’Eylea 114.3 mg/mL f’intervalli ta’ 12 (8Q12) jew 16‑il ġimgħa (8Q16) jipprovdix bidla mhux inferjuri fl-aħjar akutezza viżiva kkoreġuta (BCVA - *best corrected visual acuity*) meta mqabbel ma’ Eylea 40 mg/mL kull 8 ġimgħat f’pazjenti b’nAMD.

L-għanijiet sekondarji kienu li jiġi determinat l-effett ta’ Eylea 114.3 mg/mL imqabbel ma’ Eylea 40 mg/mL fuq kejl anatomiku u viżiv ieħor tar-rispons, u li jiġu evalwati s-sigurtà, l-immunoġeniċità, u l-farmakokinetika ta’ aflibercept.

Il-punt finali primarju tal-effikaċja kien il-bidla mil-linja bażi (BCVA) imkejla mill-punteġġ tal-ittri tal-istudju dwar it-trattament bikri ta’ retinopatija dijabetika (ETDRS - *early treatment diabetic retinopathy study*) f’ġimgħa 48.

Il-punti finali sekondarji ewlenin kienu l-bidla fil-BCVA mil-linja bażi f’ġimgħa 60 u l-proporzjon ta’ pazjenti mingħajr fluwidu ġewwa r-retina (IRF- *intraretinal fluid*) u mingħajr fluwidu taħt ir-retina (SRF - *subretinal fluid*) fis-sottokamp ċentrali f’ġimgħa 16.

Punti finali sekondarji oħra kienu l-proporzjon ta’ pazjenti li kisbu mill-inqas 15-il ittra f’BCVA mil-linja bażi f’ġimgħa 48, il-proporzjon ta’ pazjenti li kisbu punteġġ ta’ ittra ETDRS ta’ mill-inqas 69 (ekwivalenti ta’ Snellen ta’ madwar 20/40) f’ġimgħa 48, u l-bidla mil-linja bażi fil-punteġġ totali tal-Kwestjonarju 25 tal-Funzjoni Viżiva tal-Istitut Nazzjonali tal-Għajnejn (NEI-VFQ-25 - *National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25*) f’ġimgħa 48, fost l-oħrajn.

Fl-istudju PULSAR ġew ittrattati total ta’ 1 009 pazjenti. Il-pazjenti ġew assenjati fi proporzjon ta’ 1:1:1 għal 1 minn 3 gruppi ta’ trattament paralleli:

1. Eylea 114.3 mg/mL mogħti kull 12-il ġimgħa (8Q12)
2. Eylea 114.3 mg/mL mogħti kull 16-il ġimgħa (8Q16)
3. Eylea 40 mg/mL mogħti kull 8 ġimgħat (2Q8)

Il-pazjenti kollha rċevew 3 injezzjonijiet inizjali tad-doża assenjata b’intervalli ta’ 4 ġimgħat.

Skont il-protokoll tal-istudju, l-intervall tal-gruppi ta’ 8Q12 u 8Q16 kellu jitqassar jekk iż-żewġ kriterji li ġejjin kienu sodisfati:

1. telf ta’ >5 ittri fil-BCVA minn ġimgħa 12 ’il quddiem, u
2. żieda ta’ >25 mikron fis-CRT minn ġimgħa 12 jew emorraġija foveali ġdida jew neovaskularizzazzjoni foveali ġdida.

Irrispettivament minn jekk l-intervalli tal-pazjenti nżammux jew tqassrux fis-sena 1, skont il-protokoll tal-istudju il-pazjenti kollha fil-gruppi ta’ 8Q12 u 8Q16 kienu eliġibbli għall-estensjoni tal-intervall (b’żidiet ta’ 4 ġimgħat), li tibda minn ġimgħa 52, jekk kienu sodisfatti l-kriterji li ġejjin:

1. telf ta’ <5 ittri fil-BCVA minn ġimgħa 12 ’il quddiem, u
2. l-ebda fluwidu fis-sottokamp ċentrali fuq tomografija ta’ koerenza ottika (OCT- *optical coherence tomography)*, u
3. l-ebda bidu ġdid ta’ emorraġija foveali jew neovaskularizzazzjoni foveali.

Għall-pazjenti li ma laħqux il-kriterji għat-tqassir jew l-estensjoni tal-intervall, l-intervall tad-dożaġġ inżamm. L-intervall minimu bejn l-injezzjonijiet kien ta’ 8 ġimgħat fil-gruppi kollha.

Pazjenti b’marda bilaterali kienu eliġibbli biex jirċievu trattament ta’ Eylea 40 mg/mL jew prodott mediċinali ieħor kontra VEGF fl-għajn l-oħra.

*Karatteristiċi tal-pazjenti fil-linja bażi*

L-etajiet tal-pazjenti varjaw minn 50 sa 96 sena b’medja ta’ 74.5 snin.

Madwar 92% (309/335) u 87% (295/338) tal-pazjenti randomised għall-gruppi ta’ 8Q12 u 8Q16, rispettivament, kellhom età ta’ 65 sena jew aktar u madwar 51% (172/335) u 51% (171/338) kellhom età ta’ 75 sena jew aktar.

*Riżultati*

Pazjenti fil-gruppi ta’ 8Q12, 8Q16 u 2Q8 li lestew ġimgħa 48 irċevew medjan (medja) ta’ 6.0 (6.1), 5.0 (5.2) u 7.0 (6.9) injezzjonijiet, rispettivament.

F’ġimgħa 48, fil-grupp ta’ 8Q12, 79.4% tal-pazjenti żammew intervalli ta’ Q12 filwaqt li fil-grupp ta’ 8Q16 76.6% tal-pazjenti żammew intervalli ta’ Q16.

Pazjenti fil-gruppi ta’ 8Q12, 8Q16 u 2Q8 li lestew ġimgħa 60 irċevew medjan (medja) ta’ 7.0 (7.1), 6.0 (6.2) u 9.0 (8.8) injezzjonijiet, rispettivament.

F’ġimgħa 60, 43.1% tal-pazjenti fil-grupp ta’ 8Q12 ġew estiżi għal intervall tat-trattament ta’ 16-il ġimgħa, u 38.5% tal-pazjenti fil-grupp ta’ 8Q16 ġew estiżi għal intervall tat-trattament ta’ 20 ġimgħa.

Pazjenti fil-gruppi ta’ 8Q12, 8Q16 u 2Q8 li lestew ġimgħa 96 irċevew medjan (medja) ta’ 9.0 (9.7), 8.0 (8.2) u 13.0 (12.8) injezzjonijiet, rispettivament.

F’ġimgħa 96, fil-grupp miġbura f’daqqa ta’ 8Q12 u 8Q16, 71.0% tal-pazjenti kienu kisbu intervalli ta’ trattament ta’ ≥16-il ġimgħa, 46.8% tal-pazjenti kienu kisbu intervalli ta’ trattament ta’ ≥20 ġimgħa, u 27.8% tal-pazjenti kienu kisbu intervalli ta’ trattament ta’ 24 ġimgħa, filwaqt li żammew ir-riżultati viżivi u anatomiċi.

It-trattament b’8Q12 u 8Q16 intwera li mhux inferjuri u klinikament ekwivalenti għal trattament b’2Q8 f’termini tal-punt finali primarju tal-effikaċja ‘bidla medja fil-BCVA f’ġimgħa 48’ u l-punt finali sekondarju ewlieni tal-effikaċja ‘bidla medja fil-BCVA f’ġimgħa 60’. L-effett tat-trattament b’Eylea 114.3 mg/ml fuq il-bidla medja fil-BCVA inżamm sa ġimgħa 96.

Barra minn hekk, it-trattament b’Eylea (gruppi 8Q12 u 8Q16 miġbura flimkien) intwera li huwa superjuri għat-trattament b’2Q8 f’termini tal-punt finali sekondarju ewlieni tal-effikaċja ‘proporzjon ta’ pazjenti mingħajr fluwidu ġewwa r-retina (IRF - *intraretinal fluid*) u mingħajr fluwidu taħt ir-retina (SRF - *subretinal fluid*) fis-sottokamp ċentrali f’ġimgħa 16 (ara tabella 4).

**Tabella 4: Riżultati tal-effikaċja mill-istudju PULSAR**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Riżultati tal-effikaċja** | **Ġimgħa** | **Eylea 8Q12**  **(N = 335)** | **Eylea 8Q16**  **(N = 338)** | **Eylea 2Q8**  **(N = 336)** |
| **Bidla fil-BCVA mil-linja bażi kif imkejjel mill-punteġġ ta’ ittri tal-ETDRS D** | | | | |
| Medja aritmetika (SD), osservata | 48 | 6.7 (12.6) | 6.2 (11.7) | 7.6 (12.2) |
| Medja ta’ LS (SE) A | 6.06 (0.77) | 5.89 (0.72) | 7.03 (0.74) |
| Differenza fil-medji ta’ LS (CI ta’ 95%) A,B | -0.97  (‑2.87, 0.92) | -1.14  (‑2.97, 0.69) |  |
| valur p (test ta’ nuqqas ta’ inferjorità fuq naħa waħda f’marġni ta’ 4 ittri) A,B | 0.0009 | 0.0011 |  |
| Medja aritmetika (SD), osservata | 60 | 6.6 (13.6) | 6.6 (11.7) | 7.8 (12.6) |
| Medja ta’ LS (SE) A | 6.37 (0.74) | 6.31 (0.66) | 7.23 (0.68) |
| Differenza fil-medji ta’ LS (CI ta’ 95%) A,B | -0.86  (‑2.57, 0.84) | -0.92  (‑2.51, 0.66) |  |
| valur p (test ta’ nuqqas ta’ inferjorità fuq naħa waħda f’marġni ta’ 4 ittri) A,B | 0.0002 | <0.0001 |  |
| Medja aritmetika (SD), osservata | 96 | 5.9 (14.2) | 5.6 (13.7) | 7.4 (13.8) |
| Medja ta’ LS (SE) A | 5.59 (0.77) | 5.52 (0.75) | 6.60 (0.73) |
| Differenza fil-medji ta’ LS (CI ta’ 95%) A,B | -1.01  (‑2.82, 0.80) | -1.08  (‑2.87, 0.71) |  |
| **Pazjenti mingħajr IRF u mingħajr SRF fis-sottokamp ċentrali D** | | | | |
| Proporzjon (LOCF) | 16 | 63.3% | | 51.6% |
| Differenza aġġustata fil-proporzjon  (CI ta’ 95%) B,C | 11.7% (5.3%, 18.2%) | |  |
| valur p (test ta’ superjorità fuq naħa waħda) B, C | 0.0002 | |  |
| Proporzjon (LOCF) | 48 | 71.1% | 66.8% | 59.4% |
| Differenza aġġustata fil-proporzjon  (CI ta’ 95%) B,C | 11.7%  (4.5%, 18.9%) | 7.5%  (0.1%, 14.8%) |  |
| Proporzjon (LOCF) | 60 | 74.6% | 72.2% | 74.6% |
| Differenza aġġustata fil-proporzjon  (CI ta’ 95%) B,C | 0.0%  (‑6.6%, 6.7%) | ‑2.2%  (‑8.9%, 4.4%) |  |
| Proporzjon (LOCF) | 96 | 69.6% | 63.6% | 66.5% |
| Differenza aġġustata fil-proporzjon  (CI ta’ 95%) B,C | 3.0%  (‑4.1%, 10.1%) | ‑3.0%  (‑10.2%, 4.2%) |  |
| **Pazjenti li kisbu punteġġ ta’ ittra ETDRS ta’ mill-inqas 69 (ekwivalenti ta’ Snellen ta’ madwar 20/40) D** | | | | |
| Proporzjon (LOCF) | 48 | 56.9% | 54.3% | 57.9% |
| Differenza aġġustata fil-proporzjon  (CI ta’ 95%) B,C | ‑0.2%  (‑6.6%, 6.2%) | ‑2.2%  (‑8.4%, 4.0%) |  |
| Proporzjon (LOCF) | 60 | 56.3% | 54.6% | 58.2% |
| Differenza aġġustata fil-proporzjon  (CI ta’ 95%) B,C | ‑1.1%  (‑7.5%, 5.3%) | ‑2.3%  (‑8.7%, 4.1%) |  |
| Proporzjon (LOCF) | 96 | 53.3% | 53.1% | 56.7% |
| Differenza aġġustata fil-proporzjon  (CI ta’ 95%) B,C | ‑2.7%  (‑9.4%, 4.0%) | ‑2.4%  (‑9.1%, 4.2%) |  |
| **Pazjenti li kisbu żieda ta’ mill-inqas 15-il ittra fil-BCVA mil-linja bażi D** | | | | |
| Proporzjon (LOCF) | 48 | 20.7% | 21.7% | 22.1% |
| Differenza aġġustata fil-proporzjon  (CI ta’ 95%) B,C | ‑1.7%  (‑7.8%, 4.3%) | ‑0.9%  (‑7.0%, 5.1%) |  |
| Proporzjon (LOCF) | 60 | 23.7% | 23.1% | 23.3% |
| Differenza aġġustata fil-proporzjon  (CI ta’ 95%) B,C | 0.1%  (‑6.2%, 6.3%) | ‑0.7%  (‑6.9%, 5.5%) |  |
| Proporzjon (LOCF) | 96 | 22.2% | 22.8% | 24.2% |
| Differenza aġġustata fil-proporzjon  (CI ta’ 95%) B,C | ‑2.4%  (‑8.4%, 3.6%) | ‑2.0%  (‑8.0%, 4.1%) |  |
| ***L-aħħar intervalli tat-trattament intenzjonat*** | | | | |
| **Pazjenti f’intervall ta’ trattament ta’ ≥Q12 E** | | | | |
| Proporzjon (gruppi 8Q12 u 8Q16 miġbura f’daqqa) | 96 | 87.8% | | n/a |
| Proporzjon | 86.6% | 89.0% | n/a |
| **Pazjenti f’intervall ta’ trattament ta’ ≥Q16 E** | | | | |
| Proporzjon (gruppi 8Q12 u 8Q16 miġbura f’daqqa) | 96 | 71.0% | | n/a |
| Proporzjon | 63.6% | 78.4% | n/a |
| **Pazjenti f’intervall ta’ trattament ta’ ≥Q20 E** | | | | |
| Proporzjon (gruppi 8Q12 u 8Q16 miġbura f’daqqa) | 96 | 46.8% | | n/a |
| Proporzjon | 40.5% | 53.1% | n/a |
| **Pazjenti f’intervall ta’ trattament ta’ ≥Q24 E** | | | | |
| Proporzjon (gruppi 8Q12 u 8Q16 miġbura f’daqqa) | 96 | 27.8% | | n/a |
| Proporzjon | 24.7% | 30.8% | n/a |

A Il-medja ta’ LS, is-CI u l-valur p ibbażati fuq MMRM b’kejl tal-aħjar akutezza viżiva kkoreġuta (BCVA - *best-corrected visual acuity*) fil-linja bażi bħala kovarjat, il-grupp ta’ trattament bħala fattur, iż-żjara u varjabbli ta’ stratifikazzjoni użati għar-randomisation (reġjun ġeografiku, BCVA kategorika fil-linja bażi) bħala fatturi fissi kif ukoll bħala termini għall-interazzjoni bejn il-BCVA fil-linja bażi u ż-żjara u għall-interazzjoni bejn it-trattament u ż-żjara.

B Id-differenza assoluta hija l-gruppi 2Q8 imnaqqsa mill-gruppi ta’ Eylea 8Q12 jew 8Q16, rispettivament.

C Differenza fit-trattament ppeżata skont Mantel‑Haenszel b’varjabbli ta’ stratifikazzjoni użati għar-randomisation (reġjun ġeografiku, BCVA kategorika fil-linja bażi) u CI kkalkulat bl-użu ta’ approssimazzjoni normali.

D Sett ta’ analiżi sħiħa

E Grupp ta’ analiżi tas-sigurtà; pazjenti kkunsidrati bħala lesti għall-punt ta’ żmien rispettiv

CI: *Confidence interval* (Intervall ta’ kunfidenza)

LOCF: L-Aħħar osservazzjoni trasferita ’l quddiem

LS: *Least square*

SD: *Standard deviation* (Devjazzjoni standard)

SE: *Standard error* (Żball standard)

L-intervalli tat-trattament ġew analizzati b’mod esploratorju speċifikat minn qabel.

**Figura 3: Bidla medja f’LS fil-BCVA kif imkejla mill-punteġġ ta’ ittri tal-ETDRS mil-linja bażi sa matul ġimgħa 96 (sett ta’ analiżi sħiħa) fl-istudju PULSAR**

A graph of a number of objects

Description automatically generated with medium confidence

+6.60

+5.59

+5.52

ġimgħat

Bidla medja f’LS fl-akutezza viżiva (ittri)

**Figura 4: L-aħħar intervall tat-trattament intenzjonat f’ġimgħa 96**

Ein Bild, das Screenshot, Quadrat, Design enthält.

Automatisch generierte Beschreibung

gruppi 8Q12 u 8Q16 miġbura f’daqqa

87.8%

≥Q12

27.8% Q24

19.0% Q20

24.2% Q16

16.8% Q12

12.2% Q8

71.0%

≥Q16

46.8%

≥Q20

Aflibercept fid-dożi kollha (8Q12, 8Q16, 2Q8) wera żieda 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*).

Ma nstabu l-ebda differenzi klinikament sinifikanti bejn il-gruppi 8Q12, 8Q16 u 2Q8 fil-bidliet tal-punteġġ totali tan-NEI VFQ-25 f’ġimgħa 48 u ġimgħa 96 mil-linja bażi.

Ir-riżultati tal-effikaċja f’sottogruppi li setgħu jiġu evalwati għall-età, is-sess tal-persuna, ir-reġjun ġeografiku, l-etniċità, ir-razza, il-BCVA fil-linja bażi, u t-tip ta’ leżjoni kienu konsistenti mar-riżultati fil-popolazzjoni globali.

L-effikaċja ġeneralment inżammet sa matul ġimgħa 96.

*Riżultati - Fażi ta’ estensjoni PULSAR*

Fi tmiem il-fażi ewlenija tal-istudju fil-ġimgħa 96, il-pazjenti setgħu jirreġistraw fil-fażi ta’ estensjoni open-label ta’ 60 ġimgħa. 417-il pazjent li oriġinarjament kienu assenjati għal 8Q12 u 8Q16 komplew jieħdu Eylea 114.3 mg/ml filwaqt li żammew l-aħħar intervalli tagħhom. 208 pazjent li oriġinarjament kienu assenjati għal 2Q8 fil-bidu tal-istudju nqalbu għal Eylea 114.3 mg/ml b’bidu b’intervalli ta’ 12-il ġimgħa. L-intervalli tat-trattament setgħu jiġu aġġustati aktar abbażi tal-ġudizzju tat-tabib dwar ir-riżultati viżivi u/jew anatomiċi.

F’dawk il-pazjenti li oriġinarjament kienu assenjati għal 8Q12 u 8Q16, l-effett tat-trattament b’Eylea 114.3 mg/ml ġeneralment inżamm matul it-3 snin (ġimgħa 156). Il-bidla medja f’LS mil-linja bażi fil-gruppi miġbura f’daqqa ta’ 8Q12 u 8Q16 fil-BCVA kienet ta’ +3.41 ittri u fis-CRT kienet ta’ ‑148.05 mikroni fil-ġimgħa 156.

F’dawk il-pazjenti li oriġinarjament kienu assenjati għal 2Q8, l-effett tat-trattament b’Eylea 114.3 mg/ml kien simili. Il-bidla medja f’LS mil-linja bażi fil-BCVA kienet ta’ +4.58 ittri u fis-CRT kienet ta’ ‑145.21 mikroni fil-ġimgħa 156.

Pazjenti fil-gruppi 8Q12 u 8Q16 li lestew il-ġimgħa 156 irċevew medjan (medja) ta’ 13.0 (13.5) u 11.0 (12.2)-il injezzjoni, rispettivament.

Pazjenti li qalbu għal Eylea 114.3 mg/ml u lestew il-ġimgħa 156 irċevew medjan (medja) totali ta’ 18.0 (17.7)-il injezzjoni, li minnhom 5.0 (4.9) injezzjonijiet ingħataw wara l-bidla għal Eylea 114.3 mg/ml fi żmien is-60 ġimgħa tal-fażi ta’ estensjoni tal-istudju.

Il-profil tas-sigurtà globali fil-fażi ta’ estensjoni kien simili għal dak osservat fil-fażi prinċipali.

**Tabella 5: Riżultati tal-effikaċja mill-fażi ta’ estensjoni PULSAR fil-ġimgħa 156**

| **Riżultati tal-effikaċja** | **8Q12 baqgħu jirċievu Eylea 114.3 mg/ml (N = 185)** | **8Q16 baqgħu jirċievu Eylea 114.3 mg/ml (N = 190)** | **2Q8 qalbu għal Eylea 114.3 mg/ml**  **(N = 208)** |
| --- | --- | --- | --- |
| Bidla fil-BCVA mil-linja bażi(medja ta’ LS) | +3.57 ittra | +3.23 ittra | +4.58 ittra |
| Bidla fis-CRT mil-linja bażi(medja ta’ LS) | ‑148.42 mikron | ‑147.54 mikron | ‑145.21 mikron |
| **L-aħħar intervalli tat-trattament intenzjonatA** | | | |
| ≥12-il ġimgħa | 76.2% | 78.4% | 78.5% |
| ≥16-il ġimgħa | 53.5% | 62.1% | 42.5% |
| ≥20 ġimgħa | 37.8% | 42.6% | 16.1% |
| 24 ġimgħa | 23.8% | 24.2% | NA B |

A Abbażi ta’ pazjenti li lestew il-ġimgħa 156

B NA għal pazjenti li oriġinarjament kienu randomised għal 2Q8, minħabba d-disinn tal-istudju/it-tul tal-istudju

*DME*

*Għanijiet tal-istudju*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta’ Eylea 114.3 mg/mL kienu evalwati fi studju randomised, b’aktar minn ċentru wieħed, *double-masked* u kkontrollati b’mod attiv (PHOTON) f’pazjenti b’DME.

L-għan primarju kien li jiġi determinat jekk trattament b’Eylea 114.3 mg/mL f’intervalli ta’ 12 (8Q12) jew 16‑il ġimgħa (8Q16) jipprovdix bidla mhux inferjuri fil-BCVA meta mqabbel ma’ Eylea 40 mg/mL kull 8 ġimgħat.

L-għanijiet sekondarji kienu li jiġi determinat l-effett ta’ Eylea 114.3 mg/mL imqabbel ma’ Eylea 40 mg/mL fuq kejl anatomiku u viżiv ieħor tar-rispons, u li jiġu evalwati s-sigurtà, l-immunoġeniċità, u l-farmakokinetika ta’ aflibercept.

Il-punt finali primarju tal-effikaċja kien il-bidla mil-linja bażi fil- BCVA imkejla mill-punteġġ tal-ittri tal-istudju dwar it-trattament bikri ta’ retinopatija dijabetika (ETDRS - *early treatment diabetic retinopathy study*) f’ġimgħa 48.

Punt finali sekondarju ewlieni wieħed kien il-bidla fil-BCVA mil-linja bażi f’ġimgħa 60.

Punti finali sekondarji oħra kienu l-proporzjon ta’ pazjenti li kisbu mill-inqas 15-il ittra f’BCVA mil-linja bażi f’ġimgħa 48, il-proporzjon ta’ pazjenti li kisbu punteġġ ta’ ittra ETDRS ta’ mill-inqas 69 (ekwivalenti ta’ Snellen ta’ madwar 20/40) f’ġimgħa 48, u l-bidla mil-linja bażi fil-punteġġ totali tal-Kwestjonarju 25 tal-Funzjoni Viżiva tal-Istitut Nazzjonali tal-Għajnejn (NEI-VFQ-25 - *National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25*) f’ġimgħa 48, fost l-oħrajn.

Fl-istudju PHOTON ġew ittrattati total ta’ 658 pazjenti. Il-pazjenti ġew assenjati fi proporzjon ta’ 1:1:1 għal 1 minn 3 gruppi ta’ trattament paralleli:

1. Eylea 114.3 mg/mL mogħti kull 12-il ġimgħa (8Q12)
2. Eylea 114.3 mg/mL mogħti kull 16-il ġimgħa (8Q16)
3. Eylea 40 mg/mL mogħti kull 8 ġimgħat (2Q8)

Pazjenti li nqalbu minn prodotti mediċinali oħra kontra VEGF għal Eylea 114.3 mg/ml irċevew l-aħħar injezzjoni tat-trattament preċedenti mill-inqas 12-il ġimgħa qabel il-bidu tat-trattament b’Eylea 114.3 mg/ml.

Il-pazjenti kollha fil-gruppi 8Q12 u 8Q16 irċevew 3 injezzjonijiet inizjali u l-pazjenti kollha fil-grupp 2Q8 irċevew 5 injezzjonijiet inizjali f’intervalli ta’ 4 ġimgħat

Skont il-protokoll tal-istudju, l-intervall tal-gruppi 8Q12 u 8Q16 kellu jitqassar jekk iż-żewġ kriterji li ġejjin kienu sodisfati:

1. telf ta’ >10 ittri fil-BCVA minn ġimgħa 12 f’assoċjazzjoni ma’ DME persistenti jew li tmur għall-agħar, u
2. żieda ta’ >50 mikron fis-CRT minn ġimgħa 12.

Irrispettivament minn jekk l-intervalli tal-pazjenti nżammux jew tqassrux fis-sena 1, skont il-protokoll tal-istudju il-pazjenti kollha fil-gruppi ta’ 8Q12 u 8Q16 kienu eliġibbli għall-estensjoni tal-intervall (b’żidiet ta’ 4 ġimgħat), li tibda minn ġimgħa 52, jekk kienu sodisfatti l-kriterji li ġejjin:

1. telf ta’ <5 ittri fil-BCVA minn ġimgħa 12 ’il quddiem, u
2. CRT <300 mikron fuq SD‑OCT (jew <320 mikron jekk imkejla inkluż RPE)

Għall-pazjenti li ma laħqux il-kriterji għat-tqassir jew l-estensjoni tal-intervall, l-intervall tad-dożaġġ inżamm. L-intervall minimu bejn l-injezzjonijiet kien ta’ 8 ġimgħat fil-gruppi kollha.

Pazjenti b’marda bilaterali kienu eliġibbli biex jirċievu trattament ta’ Eylea 40 mg/mL fl-għajn l-oħra.

*Karatteristiċi tal-pazjenti fil-linja bażi*

L-etajiet tal-pazjenti varjaw minn 24 sa 90 sena b’medja ta’ 62.3 snin.

Madwar 44% (143/328) u 44% (71/163) tal-pazjenti randomised għall-gruppi ta’ 8Q12 u 8Q16, rispettivament, kellhom età ta’ 65 sena jew aktar u madwar 11% (36/328) u 14% (14/163) kellhom età ta’ 75 sena jew aktar.

Il-proporzjon ta’ pazjenti li kienu ttrattati qabel għal DME kien ibbilanċjat bejn il-gruppi ta’ trattament (43.6% fil-grupp ta’ 8Q12, 43.6% f’dak ta’ 8Q16, 44.3% fil-grupp ta’ 2Q8).

*Riżultati*

Pazjenti fil-gruppi ta’ 8Q12, 8Q16 u 2Q8 li lestew ġimgħa 48 irċevew medjan (medja) ta’ 6.0 (6.0), 5.0 (5.0) u 8.0 (7.9) injezzjonijiet, rispettivament.

Fil-ġimgħa 48, fil-grupp ta’ 8Q12, 91.0% tal-pazjenti żammew intervalli ta’ Q12 filwaqt li fil-grupp ta’ 8Q16 89.1% tal-pazjenti żammew intervalli ta’ Q16.

Pazjenti fil-gruppi ta’ 8Q12, 8Q16 u 2Q8 li lestew ġimgħa 60 irċevew medjan (medja) ta’ 7.0 (7.0), 6.0 (6.0) u 10.0 (9.8) injezzjonijiet, rispettivament. Fil-ġimgħa 60, 42.6% tal-pazjenti fil-grupp ta’ 8Q12 ġew estiżi għal intervall ta’ trattament ta’ 16-il ġimgħa, u 34.2% tal-pazjenti fil-grupp ta’ 8Q16 ġew estiżi għal intervall ta’ trattament ta’ 20 ġimgħa.

Pazjenti fil-gruppi ta’ 8Q12, 8Q16 u 2Q8 li lestew ġimgħa 96 irċevew medjan (medja) ta’ 9.0 (9.5), 8.0 (7.8) u 14.0 (13.8) injezzjonijiet, rispettivament.

F’ġimgħa 96, fil-grupp miġbura f’daqqa ta’ 8Q12 u 8Q16, 72.4% tal-pazjenti kienu kisbu intervalli ta’ trattament ta’ ≥16-il ġimgħa, 44.3% tal-pazjenti kienu kisbu intervalli ta’ trattament ta’ ≥20 ġimgħa, u 26.8% tal-pazjenti kienu kisbu intervalli ta’ trattament ta’ 24 ġimgħa, filwaqt li żammew ir-riżultati viżivi u anatomiċi.

It-trattament b’Eylea (kemm il-grupp ta’ 8Q12 kif ukoll dak ta’ 8Q16) intwera li mhux inferjuri u klinikament ekwivalenti għal trattament b’2Q8 f’termini tal-punt finali primarju tal-effikaċja ‘bidla medja fil-BCVA f’ġimgħa 48’ u l-punt finali sekondarju ewlieni tal-effikaċja ‘bidla medja fil-BCVA f’ġimgħa 60’. L-effett tat-trattament b’Eylea fil-bidla medja fil-BCVA inżamm sa ġimgħa 96.

**Tabella 6: Riżultati tal-effikaċja mill-istudju PHOTON**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Riżultati tal-effikaċja** | **Ġimgħa** | **Eylea 8Q12**  **(N = 328)** | **Eylea 8Q16**  **(N = 163)** | **Eylea 2Q8**  **(N = 167)** |
| **Bidla fil-BCVA mil-linja bażi kif imkejjel mill-punteġġ ta’ ittri tal-ETDRS D** | | | | | |
| Medja aritmetika (SD), osservata | 48 | 8.77 (8.95) | 7.86 (8.38) | 9.21 (8.99) |
| Medja ta’ LS (SE) A | 8.10 (0.61) | 7.23 (0.71) | 8.67 (0.73) |
| Differenza fil-medji ta’ LS (CI ta’ 95%) A,B | ‑0.57  (‑2.26, 1.13) | ‑1.44  (‑3.27, 0.39) |  |
| valur p (test ta’ nuqqas ta’ inferjorità fuq naħa waħda f’marġni ta’ 4 ittri) A,B | <0.0001 | 0.0031 |  |
| Medja aritmetika (SD), osservata | 60 | 9.05 (9.27) | 7.96 (9.14) | 9.62 (9.58) |
| Medja ta’ LS (SE) A | 8.52 (0.63) | 7.64 (0.75) | 9.40 (0.77) |
| Differenza fil-medji ta’ LS (CI ta’ 95%) A,B | ‑0.88  (‑2.67, 0.91) | ‑1.76  (‑3.71, 0.19) |  |
| valur p (test ta’ nuqqas ta’ inferjorità fuq naħa waħda f’marġni ta’ 4 ittri) A,B | 0.0003 | 0.0122 |  |
| Medja aritmetika (SD), osservata | 96 | 8.82 (9.93) | 7.50 (9.86) | 8.41 (11.10) |
| Medja ta’ LS (SE) A | 8.15 (0.63) | 6.59 (0.77) | 7.70 (0.89) |
| Differenza fil-medji ta’ LS (CI ta’ 95%) A,B | 0.45  (‑1.55, 2.45) | ‑1.11  (‑3.27, 1.05) |  |
| **Pazjenti li kisbu punteġġ ta’ ittra ETDRS ta’ mill-inqas 69 (ekwivalenti ta’ Snellen ta’ madwar 20/40) D** | | | | | |
| Proporzjon (LOCF) | 48 | 65.3% | 62.6% | 63.0% |
| Differenza aġġustata fil-proporzjon  (CI ta’ 95%) B,C | 2.45%  (‑6.47%, 11.36%) | ‑0.67%  (‑11.16%, 9.82%) |  |
| Proporzjon (LOCF) | 60 | 64.7% | 62.0% | 60.6% |
| Differenza aġġustata fil-proporzjon  (CI ta’ 95%) B,C | 4.34%  (‑4.72%, 13.40%) | 1.63%  (‑8.91%, 12.17%) |  |
| Proporzjon (LOCF) | 96 | 66.9% | 61.3% | 63.0% |
| Differenza aġġustata fil-proporzjon  (CI ta’ 95%) B,C | 4.01%  (‑4.99%, 13.01%) | ‑1.51%  (‑11.91%, 8.89%) |  |
| **Pazjenti li kisbu żieda ta’ mill-inqas 15-il ittra fil-BCVA mil-linja bażi D** | | | | | |
| Proporzjon (LOCF) | 48 | 18.7% | 16.6% | 23.0% |
| Differenza aġġustata fil-proporzjon  (CI ta’ 95%) B,C | ‑4.64%  (‑12.30%, 3.02%) | ‑7.14%  (‑15.45%, 1.17%) |  |
| Proporzjon (LOCF) | 60 | 21.5% | 16.0% | 26.1% |
| Differenza aġġustata fil-proporzjon  (CI ta’ 95%) B,C | ‑5.01%  (‑13.04%, 3.02%) | ‑10.78%  (‑19.27%, ‑2.29%) |  |
| Proporzjon (LOCF) | 96 | 24.5% | 19.6% | 26.1% |
| Differenza aġġustata fil-proporzjon  (CI ta’ 95%) B,C | ‑1.88%  (‑10.03%, 6.28%) | ‑7.07%  (‑15.94%, 1.80%) |  |
| ***L-aħħar intervalli tat-trattament intenzjonat*** | | | | |
| **Pazjenti f’intervall ta’ trattament ta’ ≥Q12 E** | | | | |
| Proporzjon (gruppi 8Q12 u 8Q16 miġbura f’daqqa) | 96 | 92.9% | | n/a |
| Proporzjon | 91.8% | 95.0% | n/a |
| **Pazjenti f’intervall ta’ trattament ta’ ≥Q16 E** | | | | |
| Proporzjon (gruppi 8Q12 u 8Q16 miġbura f’daqqa) | 96 | 72.4% | | n/a |
| Proporzjon | 64.1% | 87.8% | n/a |
| **Pazjenti f’intervall ta’ trattament ta’ ≥Q20 E** | | | | |
| Proporzjon (gruppi 8Q12 u 8Q16 miġbura f’daqqa) | 96 | 26.8% | | n/a |
| Proporzjon | 43.0% | 46.8% | n/a |
| **Pazjenti f’intervall ta’ trattament ta’ ≥Q24 E** | | | | |
| Proporzjon (gruppi 8Q12 u 8Q16 miġbura f’daqqa) | 96 | 26.8% | | n/a |
| Proporzjon | 23.8% | 32.4% | n/a |

A Il-medja ta’ LS, is-CI u l-valur p ibbażati fuq MMRM b’kejl tal-aħjar akutezza viżiva kkoreġuta (BCVA - *best-corrected visual acuity*) fil-linja bażi bħala kovarjat, il-grupp ta’ trattament bħala fattur, iż-żjara u varjabbli ta’ stratifikazzjoni użati għar-randomisation (reġjun ġeografiku, BCVA kategorika fil-linja bażi) bħala fatturi fissi kif ukoll bħala termini għall-interazzjoni bejn il-BCVA fil-linja bażi u ż-żjara u għall-interazzjoni bejn it-trattament u ż-żjara.

B Id-differenza assoluta hija l-gruppi 2Q8 imnaqqsa mill-gruppi ta’ Eylea 8Q12 jew 8Q16, rispettivament.

C Differenza fit-trattament ppeżata skont Mantel‑Haenszel b’varjabbli ta’ stratifikazzjoni użati għar-randomisation (reġjun ġeografiku, BCVA kategorika fil-linja bażi) u CI kkalkulat bl-użu ta’ approssimazzjoni normali.

D Sett ta’ analiżi sħiħa

E Grupp ta’ analiżi tas-sigurtà; pazjenti kkunsidrati bħala lesti għall-punt ta’ żmien rispettiv

CI: *Confidence interval* (Intervall ta’ kunfidenza)

LOCF: L-aħħar osservazzjoni trasferita ’l quddiem

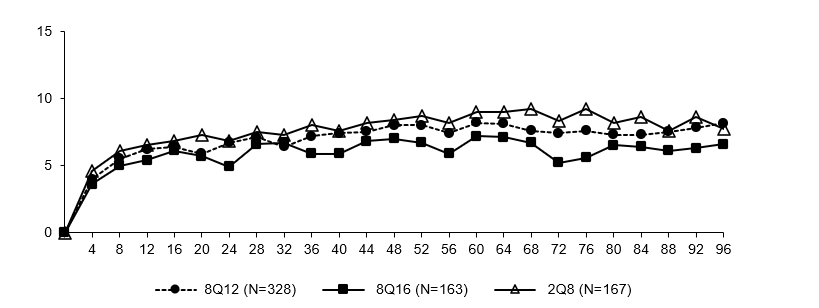
LS: *Least square*

SD: *Standard deviation* (Devjazzjoni standard)

SE: *Standard error* (Żball standard)

L-intervalli tat-trattament ġew analizzati b’mod esploratorju speċifikat minn qabel.

**Figura 5: Bidla medja f’LS fil-BCVA kif imkejla mill-punteġġ ta’ ittri tal-ETDRS mil-linja bażi sa matul ġimgħa 96 (sett ta’ analiżi sħiħa) fl-istudju PHOTON**



ġimgħat

Bidla medja f’LS fl-akutezza viżiva (ittri)

+8.15

+7.70

+6.59

**Figura 6: L-aħħar intervall tat-trattament intenzjonat f’ġimgħa 96**

Ein Bild, das Screenshot, Quadrat, Reihe, Schwarz enthält.

Automatisch generierte Beschreibung

gruppi 8Q12‑ u 8Q16‑ miġbura f’daqqa

92.9%

≥Q12

26.8% Q24

17.5% Q20

28.1% Q16

20.5% Q12

7.1% Q8

72.4%

≥Q16

44.3%

≥Q20

Eylea fid-dożi kollha (8Q12, 8Q16, 2Q8) wera żieda 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*).

Ma nstabu l-ebda differenzi klinikament sinifikanti bejn il-gruppi 8Q12, 8Q16 u 2Q8 fil-bidliet tal-punteġġ totali tan-NEI VFQ-25 f’ġimgħa 48 u ġimgħa 96 mil-linja bażi.

Ir-riżultati tal-effikaċja f’sottogruppi li setgħu jiġu evalwati għall-età, is-sess tal-persuna, ir-reġjun ġeografiku, l-etniċità, ir-razza, il-BCVA fil-linja bażi u s-CRT fil-linja bażi u trattament preċedenti għal DME kienu konsistenti mar-riżultati fil-popolazzjoni globali.

L-effikaċja ġeneralment inżammet sa matul ġimgħa 96.

L-effetti tat-trattament fis-sottogrupp ta’ pazjenti li kienu ttrattati minn qabel kienu simili għal dawk osservati f’pazjenti li qatt ma kienu rċevew trattament.

*Riżultati - Fażi ta’ estensjoni PHOTON*

Fi tmiem il-fażi ewlenija tal-istudju fil-ġimgħa 96, il-pazjenti setgħu jirreġistraw fil-fażi ta’ estensjoni open-label ta’ 60 ġimgħa. 195 pazjent li oriġinarjament kienu assenjati għal 8Q12 u 8Q16 komplew jieħdu Eylea 114.3 mg/ml filwaqt li żammew l-aħħar intervalli tagħhom. 70 pazjent li oriġinarjament kienu assenjati għal 2Q8 fil-bidu tal-istudju nqalbu għal Eylea 114.3 mg/ml b’bidu b’intervalli ta’ 12-il ġimgħa. L-intervalli tat-trattament setgħu jiġu aġġustati aktar abbażi tal-ġudizzju tat-tabib dwar ir-riżultati viżivi u/jew anatomiċi.

F’dawk il-pazjenti li oriġinarjament kienu assenjati għal 8Q12 u 8Q16, l-effett tat-trattament b’Eylea 114.3 mg/ml ġeneralment inżamm matul it-3 snin (ġimgħa 156). Il-bidla medja f’LS mil-linja bażi fil-gruppi miġbura f’daqqa ta’ 8Q12 u 8Q16 fil-BCVA kienet ta’ +7.2 ittri u fis-CRT kienet ta’ ‑192.4 mikroni fil-ġimgħa 156.

F’dawk il-pazjenti li oriġinarjament kienu assenjati għal 2Q8, l-effett tat-trattament b’Eylea 114.3 mg/ml kien simili. Il-bidla medja f’LS mil-linja bażi fil-BCVA kienet ta’ +6.5 ittri u fis-CRT kienet ta’ ‑197.4 mikroni fil-ġimgħa 156.

Pazjenti fil-gruppi 8Q12 u 8Q16 li lestew il-ġimgħa 156 irċevew medjan (medja) ta’ 13.0 (13.2) u 11.0 (11.4)-il injezzjoni, rispettivament.

Pazjenti li qalbu għal Eylea 114.3 mg/ml u lestew il-ġimgħa 156 irċevew medjan (medja) totali ta’ 19.0 (18.6)-il injezzjoni, li minnhom 5.0 (4.8) injezzjonijiet ingħataw wara l-bidla għal Eylea 114.3 mg/ml fi żmien is-60 ġimgħa tal-fażi ta’ estensjoni tal-istudju.

Il-profil tas-sigurtà globali fil-fażi ta’ estensjoni kien simili għal dak osservat fil-fażi prinċipali.

**Tabella 7: Riżultati tal-effikaċja mill-fażi ta’ estensjoni PHOTON fil-ġimgħa 156**

| **Riżultati tal-effikaċja** | **8Q12 baqgħu jirċievu Eylea 114.3 mg/ml (N = 103)** | **8Q16 baqgħu jirċievu Eylea 114.3 mg/ml (N = 49)** | **2Q8 qalbu għal Eylea 114.3 mg/ml**  **(N = 70)** |
| --- | --- | --- | --- |
| Bidla fil-BCVA mil-linja bażi(medja ta’ LS) | +6.8 ittra | +8.1 ittra | +6.5 ittra |
| Bidla fis-CRT mil-linja bażi(medja ta’ LS) | ‑190.3 mikroni | ‑198.1 mikron | ‑197.4 mikroni |
| **L-aħħar intervalli tat-trattament intenzjonatA** | | | |
| ≥12-il ġimgħa | 85.4% | 91.8% | 82.8% |
| ≥16-il ġimgħa | 62.1% | 81.6% | 50.0% |
| ≥20 ġimgħa | 40.8% | 63.3% | 19.0% |
| 24 ġimgħa | 20.4% | 42.9% | NA B |

A Abbażi ta’ pazjenti li lestew il-ġimgħa 156

B NA għal pazjenti li oriġinarjament kienu randomised għal 2Q8, minħabba d-disinn tal-istudju/it-tul tal-istudju

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b’aflibercept f’kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika f’nAMD u DME (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

**5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

Assorbiment / Distribuzzjoni

Wara għoti ġol-vitriju Aflibercept jiġi assorbit bil-mod mill-għajn fiċ-ċirkolazzjoni sistemika u fil-biċċa l-kbira huwa osservat fiċ-ċirkolazzjoni sistemika bħala kumpless inattiv u stabbli ma’ VEGF; madankollu “aflibercept ħieles” biss huwa kapaċi jeħel ma’ VEGF endoġenu.

Wara għoti unilaterali ġol-vitriju ta’ 8 mg aflibercept, is-Cmax medja (SD) ta’ aflibercept ħieles fil-plażma kienet ta’ 0.25 (0.21) mg/L, u ż-żmien medjan sal-konċentrazzjoni massima fil-plażma kien ta’ jum wieħed fil-popolazzjoni kkombinata ta’ nAMD u DME. L‑akkumulazzjoni ta’ aflibercept ħieles fil-plażma wara 3 dożi inizjali ta’ kull xahar kienet minima. Sussegwentement, ma ġietx osservata aktar akkumulazzjoni. Din id-*data* hija appoġġjata wkoll minn analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni.

Eliminazzjoni

Aflibercept huwa terapewtiku fuq bażi ta’ proteina u ma sarux studji dwar il-metaboliżmu.

Aflibercept huwa mistenni li jgħaddi minn eliminazzjoni kemm permezz ta’ dispożizzjoni medjata mill-mira permezz tat-twaħħil ma’ VEGF endoġenu ħieles kif ukoll permezz tal-metaboliżmu permezz tal-proteolisi. Iż-żmien medjan biex tintlaħaq l-aħħar konċentrazzjoni li tista’ tiġi kwantifikata ta’ aflibercept ħieles fil-plażma għal 8 mg mogħtija ġol-vitriju kien ta’ 3 ġimgħat.

Indeboliment renali jew epatiku

Ma sarux studji speċjali b’Eylea 114.3 mg/mL f’pazjenti b’indeboliment renali jew epatiku.

L-esponimenti sistemiċi għal aflibercept f’pazjenti b’indeboliment renali minn ħafif sa sever kienu simili għal dawk b’funzjoni renali normali. *Data* limitata disponibbli f’pazjenti b’indeboliment epatiku ħafif ma tindika l-ebda influwenza fuq l-esponimenti sistemiċi għal aflibercept meta mqabbel ma’ pazjenti b’funzjoni epatika normali.

**5.3 Tagħrif ta’ qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Tħaffir u ulċerazzjonijiet tal-epitelju respiratorju fit-turbinati tal-imnieħer f’xadini ttrattati b’aflibercept ġol-vitriju kienu osservati b’esponimenti sistemiċi li jaqbżu l-esponiment massimu fil-bniedem. L-esponiment sistemiku għal aflibercept ħieles kien madwar 26 u 33 darba aktar, abbażi tas-Cmax u l-AUC, meta mqabbel mal-valuri korrispondenti f’pazjenti adulti wara doża ġol-vitriju ta’ 8 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 5.2 u 3.3 darbiet ogħla bbażat fuq Cmax u l-AUC meta mqabbla mal-valuri tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni stimati korrispondenti f’pazjenti adulti.

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 sistemiċi għal aflibercept ħieles ibbażati fuq Cmax u l-AUC kumulattiv kienu madwar 1.0 u 1.0 darbiet ogħla, meta mqabbla ma’ valuri korrispondenti f’pazjenti adulti wara doża ġol-vitriju ta’ 8 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’dożi li varjaw minn 3 sa 30 mg/kg. Mestrwazzjoni assenti jew irregolari assoċjata ma’ bidliet fil-livelli tal-ormoni femminili riproduttivi u bidliet fil-morfoloġija u l-motilità tal-isperma kienu osservati fil-livelli kollha tad-doża. Ibbażat fuq Cmax u l-AUC għal aflibercept ħieles osservati bid-doża ta’ 3 mg/kg fil-vini, l-esponimenti sistemiċi kienu madwar 377 darba u 104 darbiet ogħla, rispettivament, mill-esponiment fil-bnedmin wara doża ġol-vitriju ta’ 8 mg. Il-bidliet kollha kienu riversibbli.

**6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU**

**6.1 Lista ta’ eċċipjenti**

Sucrose

Arginine hydrochloride

Histidine hydrochloride monohydrate

Histidine

Polysorbate 20

Ilma għall-injezzjonijiet

**6.2 Inkompatibbiltajiet**

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

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

3 snin.

**6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Eylea 114.3 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni

Aħżen fi friġġ (2 °C ‑ 8 °C).

Tagħmlux fil-friża.

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta’ barra sabiex tilqa’ mid-dawl.

Qabel l-użu, il-kunjett mhux miftuħ jista’ jinħażen barra mill-friġġ f’temperatura taħt 25 °C sa 24 siegħa.

Eylea 114.3 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni f’siringa mimlija għal-lest

Aħżen fi friġġ (2 °C ‑ 8 °C).

Tagħmlux fil-friża.

Żomm is-siringa mimlija għal-lest fil-folja tagħha u fil-kartuna ta’ barra sabiex tilqa’ mid-dawl.

Qabel l-użu, il-folja mhux miftuħa tista’ tinħażen barra mill-friġġ f’temperatura taħt 25 °C għal perjodu sa 24 siegħa.

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

Eylea 114.3 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni

Kunjett (ħġieġ tat-tip I) b’tapp griż tal-lasktu (chlorobutyl) issiġillat b’għatu tal-aluminju b’għatu abjad fuq kollox u labra 18 G, ta’ 5 mikroni biex tiffiltra.

Kull kunjett fih 0.263 mL ta’ soluzzjoni.

Daqs tal-pakkett ta’ kunjett wieħed u labra biex tiffiltra waħda.

Eylea 114.3 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni f’siringa mimlija għal-lest

Siringa mimlija għal-lest (ħġieġ tat-tip I) b’tapp tal-planġer griż (lastku elastomeriku), adapter Luer‑lock abjad b’għatu tat-tarf griż (lastku elastomeriku) u sistema ta’ dożaġġ OcuClick (plastik PC/ABS) blu.

Kull siringa mimlija għal-lest fiha 0.184 mL ta’ soluzzjoni.

Daqs tal-pakkett ta’ siringa mimlija għal-lest waħda.

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

Eylea 114.3 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni

Il-kunjett huwa għall-użu ta’ darba f’għajn waħda biss. L-estrazzjoni ta’ dożi multipli minn kunjett wieħed tista’ żżid ir-riskju ta’ kontaminazzjoni u infezzjoni sussegwenti.

Tużax jekk il-pakkett jew il-komponenti tiegħu jkunu skaduti, ikollhom xi ħsara, jew ikunu ġew imbagħbsa.

Iċċekkja t-tikketta fuq il-kunjett biex tkun ċert li għandek il-qawwa ta’ Eylea li beħsiebek tuża. Id-doża ta’ 8 mg teħtieġ l-użu tal-kunjett ta’ Eylea 114.3 mg/mL.

Labra 18 G, ta’ 5 mikroni biex tiffiltra:

Labra spuntata biex tiffiltra (timla), mhux għall-injezzjoni tal-ġilda.

Tpoġġix il-labra spuntata biex tiffiltra (timla) fl-*autoclav*e.

Il-labra biex tiffiltra mhix piroġenika. Tużahiex jekk l-ippakkjar individwali jkollu l-ħsara.

Armi l-labra spuntata biex tiffiltra (timla) użata f’kontenitur approvat biex fih jinġabru oġġetti li jaqtgħu jew bil-ponta.

Attenzjoni: L-użu mill-ġdid tal-labra biex tiffiltra jista’ jwassal għal infezzjoni jew mard/korriment ieħor.

L-injezzjoni ġol-vitriju għandha ssir permezz ta’ labra tal-injezzjoni ta’ 30 G × ½ pulzier *(mhux inkluża)*.

L-użu ta’ labra ta’ daqs iżgħar (gauge ogħla) mill-labra tal-injezzjoni rakkomandata ta’ 30 G × ½ pulzier jista’ jwassal għal żieda fil-forzi tal-injezzjoni.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 1. | Qabel l-għoti, spezzjona s-soluzzjoni għall-injezzjoni viżwalment.  **Tużax** il-kunjett jekk jiġu osservati xi frak, is-soluzzjoni tkun imċajpra jew tkun bidlet il-kulur. | |
| 2. | Neħħi l-għatu tal-plastik u ddisinfetta l-parti ta’ barra tat-tapp tal-gomma tal-kunjett. |  |
| 3. | Uża teknika asettika biex twettaq passi 3‑10. Waħħal il-labra biex tiffiltra fornuta fil-kartuna mas-siringa Luer‑lock sterili ta’ 1 mL. |  |
| 4. | Imbotta l-labra biex tiffiltra fiċ-ċentru tat-tapp tal-kunjett sakemm il-labra tidħol kompletament fil-kunjett u t-tarf imiss il-qiegħ jew it-tarf tal-qiegħ tal-kunjett. | |
| 5. | Iġbed il-kontenut kollu tal-kunjett ta’ Eylea 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. Kompli mejjel il-kunjett waqt li tkun qed tiġbed u żomm il-ponta angulata tal-labra biex tiffiltra taħt il-wiċċ tal-likwidu. | |
| C:\Users\GBHPS\AppData\Local\Temp\4\ST4\Production\97e2f9dd-f077-40fb-a38e-7a2ad4836b7d\Images/png/584128907__Web.png | ponta angulata tal-labra tipponta l’isfel  soluzzjoni |
| 6. | Kun żgur li l-bastun tal-planġer ikun miġbud biżżejjed lura meta tkun qed tbattal il-kunjett biex tbattal il-labra biex tiffiltra kompletament. Wara l-injezzjoni kwalunkwe prodott mhux użat għandu jintrema. | |
| 7. | Neħħi l-labra biex tiffiltra u armiha kif jixraq. **Nota:** Il-labra biex tiffiltra **m’għandhiex** tintuża għall-injezzjoni ġol-vitriju. | |
| 8. | Ilwi b’mod sod il-labra 30 G × ½ pulzier tal-injezzjoni fuq il-ponta Luer-lock tas-siringa |  |
| 9. | Waqt li żżomm is-siringa bil-labra tipponta ’l fuq, iċċekkja s-siringa għall-bżieżaq. Jekk ikun hemm xi bżieżaq, tektek is-siringa bil-mod b’subgħajk sakemm il-bżieżaq jitilgħu ’l fuq. |  |
| 10. | Biex telimina l-bżieżaq kollha u biex neħħi prodott mediċinali żejjed, agħfas il-plunġer l-isfel bil-mod biex iġġib it-tarf ċatt tal-planġer mal-linja li timmarka **0.07 mL** fuq is-siringa. | |
| |  | | --- | |  | | soluzzjoni wara li tneħħi l-bżieżaq tal-arja u l-prodott mediċinali żejjed  linja tad-doża għal 0.07 ml  xifer ċatt tal-planġer | | |

Eylea 114.3 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni f’siringa mimlija għal-lest

Is-siringa mimlija għal-lest b’sistema ta’ dożaġġ OcuClick hija għall-użu ta’ darba f’għajn waħda biss. L-estrazzjoni ta’ dożi multipli minn siringa mimlija għal-lest waħda b’sistema ta’ dożaġġ OcuClick tista’ żżid ir-riskju ta’ kontaminazzjoni u infezzjoni sussegwenti.

Tużax jekk il-pakkett jew il-komponenti tiegħu jkunu skaduti, ikollhom xi ħsara, jew ikunu ġew imbagħbsa.

Iċċekkja t-tikketta fuq is-siringa mimlija għal-lest b’sistema ta’ dożaġġ OcuClick biex tkun ċert li għandek il-qawwa ta’ Eylea li beħsiebek tuża. Id-doża ta’ 8 mg teħtieġ l-użu tas-siringa mimlija għal-lest ta’ Eylea 114.3 mg/mL.

L-injezzjoni ġol-vitriju għandha ssir permezz ta’ labra tal-injezzjoni ta’ 30 G × ½ pulzier (mhux inkluża).

L-użu ta’ labra ta’ daqs iżgħar (gauge ogħla) mill-labra tal-injezzjoni rakkomandata ta’ 30 G × ½ pulzier jista’ jwassal għal żieda fil-forzi tal-injezzjoni.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Deskrizzjoni tas-siringa mimlija għal-lest b’sistema ta’ dożaġġ OcuClick integrata** | | | |
| **Ein Bild, das Antenne, Messgerät, Design enthält.  Automatisch generierte Beschreibung**  għatu tas-siringa  Luer‑lock  Tap tal-planġer  Sistema ta’ dożaġġ OcuClick  maqbad għas-swaba’  bastun tal-planġer  gwida  veduta ta’ 90°  xaqq | | | |
| 1. | IPPREPARA | | |
| Meta tkun lest biex tagħti Eylea 114.3 mg/mL, iftaħ il-kartuna u neħħi l-folja sterili. Iftaħ il-folja billi tqaxxarha b’attenzjoni waqt li tiżgura l-isterilità tal-kontenut tagħha.  Żomm is-siringa fit-trej sterili sakemm tkun lest biex twaħħal il-labra tal-injezzjoni.  Uża teknika asettika biex twettaq passi 2‑9. | | |
| 2. | NEĦĦI S-SIRINGA | | |
| Neħħi s-siringa mill-folja sterilizzata. | | |
| 3. | SPEZZJONA S-SIRINGA U S-SOLUZZJONI GĦALL-INJEZZJONI | | |
| **Tużax** is-siringa mimlija għal-lest jekk   * ikun jidher xi frak, is-soluzzjoni tidher imdardra, jew tkun biddlet il-kulur * kwalunkwe parti tas-siringa mimlija għal-lest b’sistema ta’ dożaġġ OcuClick ikollha l-ħsara jew tkun laxka * l-għatu tas-siringa jinqala’ minn mal-Luer‑lock. | | |
| 4. | QAĊĊAT L-GĦATU TAS-SIRINGA |  | |
| Biex **tqaċċat** (tneħħix billi ddawwar) l-għatu tas-siringa, żomm is-siringa f’id waħda u l-għatu tas-siringa bis-saba’ l-kbir u l-werrej tal-id l-oħra.  **Nota:** Tiġbidx il-bastun tal-planġer lura. | Ein Bild, das Entwurf, Zeichnung, Lineart, Malbuch enthält.  Automatisch generierte Beschreibung  **QAĊĊAT!** | |
| 5. | WAĦĦAL IL-LABRA |  | |
| Waħħal il-labra tal-injezzjoni 30 G × ½ pulzier sewwa mat-tarf Luer‑lock tas-siringa billi ddawwar. | Ein Bild, das Entwurf, Zeichnung, Design, Kunst enthält.  Automatisch generierte Beschreibung  Luer‑lock | |
| 6. | NEĦĦI L-BŻIEŻAQ TAL-ARJA |  | |
| Waqt li żżomm is-siringa bil-labra tipponta ’l fuq, iċċekkja s-siringa għall-bżieżaq tal-arja. Jekk ikun hemm xi bżieżaq, tektek is-siringa bil-mod b’subgħajk sakemm il-bżieżaq jitilgħu ’l fuq. | Ein Bild, das Entwurf, Zeichnung, Lineart, Darstellung enthält.  Automatisch generierte Beschreibung  **TEKTEK!** | |
| 7. | NEĦĦI L-ARJA U L-VOLUM ŻEJJED BIEX TIPPRAJMJA | | |
| Is-siringa m’għandhiex linja li turi d-doża għaliex hija mfassla biex tissettja d-doża b’mod mekkaniku kif spjegat fil-passi t’hawn taħt.  L-ipprajmjar u l-issettjar tad-doża għandhom isiru bl-użu tal-passi li ġejjin.  Biex telimina l-bżieżaq kollha u tneħħi prodott mediċinali żejjed, agħfas il-bastun tal-planġer bil-mod (l-istampa tax-xellug t’hawn taħt) sakemm jieqaf, jiġifieri meta l-gwida fuq il-bastun tal-planġer tilħaq il-maqbad għas-swaba’ (l-istampa tal-lemin t’hawn taħt). | | |
| Ein Bild, das Entwurf, Lineart, Zeichnung, Kunst enthält.  Automatisch generierte Beschreibung  bastun tal-planġer  gwida  **Kun ċert/a li l-bżieżaq tal-arja jkunu fil-wiċċ biex ikunu jistgħu jitneħħew.**  maqbad għas-swaba’  bużżieqa tal-arja  soluzzjoni | Ein Bild, das Entwurf, Zeichnung, Kunst, Darstellung enthält.  Automatisch generierte Beschreibung  maqbad għas-swaba’  bastun tal-planġer  gwida  bastun tal-planġer magħfus s’isfel nett | |
| 8. | ISSETTJA D-DOŻA | |  |
| Dawwar it-tarf tal-bastun tal-planġer 90 grad lejn il-lemin jew lejn ix-xellug sakemm il-gwida tal-bastun tal-planġer tiġi bi dritt ix-xaqq. Tista’ tisma’ ‘klikk’.  **Innota:** Issa l-apparat huwa lest biex tagħti d-doża. Timbuttax il-bastun tal-planġer qabel ma tiddaħħal fl-għajn. | | Ein Bild, das Entwurf, Lineart, Zeichnung, Clipart enthält.  Automatisch generierte Beschreibung  gwida  bastun tal-planġer  xaqq  **KLIKK!** |
| 9. | AGĦTI L-INJEZZJONI | |  |
| Daħħal il-labra fis-sit tal-injezzjoni okulari. Injetta s-soluzzjoni billi timbotta l-bastun tal-planġer sakemm jieqaf, jiġifieri sakemm il-gwida tkun kompletament ġewwa x-xaqq.  Ladarba l-gwida tkun fix-xaqq timbuttax iżjed. Huwa normali li tara ammont żgħir ta’ soluzzjoni residwa li jibqa’ fis-siringa. | | Ein Bild, das Entwurf, Zeichnung, Leuchtturm, Lineart enthält.  Automatisch generierte Beschreibung  gwida  bastun tal-planġer  xaqq |
| 10. | Is-siringa mimlija għal-lest hija għall-għoti ta’ doża waħda u għall-użu ta’ darba waħda biss.  Wara l-injezzjoni armi s-siringa użata ġo kontenitur għal oġġetti li jaqtgħu jew bil-ponta. | | |

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

**7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Bayer AG

51368 Leverkusen

Il-Ġermanja

**8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/12/797/003 - Eylea 114.3 mg/L soluzzjoni għall-injezzjoni

EU/1/12/797/004 - Eylea 114.3 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni f’siringa mimlija għal-lest

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 22 ta’ Novembru 2012

Data tal-aħħar tiġdid: 13 ta’ Lulju 2017

**10. DATA TA’ REVIŻJONI 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. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT**

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

**Ċ. KONDIZZJONIJIET** **U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

**D. KOndizzjonijiet jew restrizzjonijiet fir-rigward tal-użu siGur u effettiv tal-prodott mediċinali**

A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

81 Columbia Turnpike

Rensselaer, New York 12144

L-Istati Uniti tal-Amerika

jew

Regeneron Ireland Designated Activity Company

Raheen Business Park Ballycummin

Limerick

L-Irlanda

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott

Bayer AG

Müllerstraße 178

13353 Berlin

Il-Ġermanja

Fuq il-fuljett ta’ tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ 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 OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla 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-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta’ farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

* 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-preżentazzjoni ta’ PSUR u l-aġġornament ta’ RMP jikkoinċidu, dawn jistgħu jiġu ppreżentati fl-istess ħin.

Sistema ta’ Farmakoviġilanza

L-MAH għandu jiżgura li s-sistema ta’ farmakoviġilanza ppreżentata f’Modulu 1.8.1 tal-Awtorizzazzjonigħat-Tqegħid fis-Suq tkun fis-seħħ 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 Eylea. Qabel jitqiegħed fis-suq u matul iċ-ċiklu tal-ħajja tal-prodott f’kull Stat Membru l-MAH se jaqbel dwar il-materjal edukattiv finali mal-Awtorità Kompetenti Nazzjonali.

L-MAH jiżgura li, wara diskussjonijiet u ftehim mal-Awtoritajiet Kompetenti Nazzjonali f’kull Stat Membru fejn se jinbiegħ Eylea, kliniki oftalmoloġiċi fejn Eylea huwa mistenni li jiġi wżat huma pprovduti b’pakkett aġġornat ta’ informazzjoni għat-tabib li jkun fih l-elementi li ġejjin:

* Informazzjoni għat-tabib
* Vidjo tal-proċedura ta’ injezzjoni ġol-vitriju
* Piktogramma tal-proċedura ta’ injezzjoni ġol-vitriju
* Pakketti ta’ informazzjoni għall-pazjent (għall-popolazzjoni adulta biss)

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
* Il-kunjett u s-siringa mimlija għal-lest huma għal użu ta’ darba biss
* Il-ħtieġa li jitneħħa l-volum żejjed tas-siringa qabel ma tinjetta Eylea biex tiġi evitata doża eċċessiva (fil-popolazzjoni adulta biss)
* Monitoraġġ tal-pazjent wara injezzjoni ġol-vitriju inkluż monitoraġġ għall-akutezza viżiva u żieda tal-pressjoni fl-għajn wara l-injezzjoni
* Sinjali u sintomi ewlenin ta’ avvenimenti avversi relatati ma’ injezzjoni ġol-vitriju li jinkludu edoftalmite, infjammazzjoni ġol-għajn, żieda fil-pressjoni ġewwa l-għajn, 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 Eylea (fil-popolazzjoni adulta biss)

L-elementi ewlenin li ġejjin huma speċifiċi għall-indikazzjoni ta’ ROP (retinopatija tal-prematurità):

* L-użu tal-apparat tad-dożaġġ pedjatriku huwa obbligatorju
* Il-ħtieġa li l-apparat tad-dożaġġ pedjatriku jiġi pprajmjat sew qabel l-injezzjoni
* L-apparat għad-dożaġġ pedjatriku huma għal użu ta’ darba biss

Il-pakkett ta’ informazzjoni għall-pazjent tal-materjal edukattiv għall-popolazzjoni adulta jinkludi gwida ta’ informazzjoni għall-pazjenti 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’Eylea
* Kif tipprepara għal trattament b’Eylea
* X’inhuma l-passi wara trattament b’Eylea
* Sinjali u sintomi ewlenin ta’ avvenimenti avversi serji inkluż edoftalmite, infjammazzjoni ġol-għajn, pressjoni ġewwa l-għajn 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 Eylea

**ANNEX III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA’ TAGĦRIF**

A. TIKKETTAR

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**KARTUNA**

**Siringa mimlija għall-lest**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Eylea 40 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni f’siringa mimlija għal-lest

aflibercept

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA**

Siringa mimlija għal-lest waħda fiha 3.6 mg aflibercept f’0.09 mL ta’ soluzzjoni (40 mg/mL).

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

Eċċipjenti: E 432; sodium dihydrogen phosphate, monohydrate; disodium hydrogen phosphate, heptahydrate; sodium chloride; sucrose; ilma għall-injezzjonijiet.

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Soluzzjoni għall-injezzjoni

Siringa mimlija għal-lest waħda fiha 3.6 mg aflibercept f’0.09 mL ta’ soluzzjoni (40 mg/mL).

Tipprovdi doża waħda ta’ 2 mg/0.05 mL.

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Użu għal ġol-vitriju.

Għall-użu ta’ darba biss.

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

Iftaħ il-folja sterili fil-karma nadifa fejn se jingħata biss.

Il-volum żejjed għandu jitneħħa qabel l-injezzjoni.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA’ SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

Aħżen fi friġġ.

Tagħmlux fil-friża.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa’ mid-dawl.

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

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Bayer AG

51368 Leverkusen

Il-Ġermanja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/12/797/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

Għal informazzjoni lokali skennja hawn biex tidħol fis-sit elettroniku <https://www.pi.bayer.com/eylea1>.

Kodiċi QR li jkollu l-link għall-fuljett ta’ tagħrif inkluż.

**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

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-FOLJA TAL-FOJL**

**Siringa mimlija għall-lest**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Eylea 40 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni

aflibercept

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA**

Siringa mimlija għal-lest waħda fiha 3.6 mg aflibercept f’0.09 mL ta’ soluzzjoni (40 mg/mL).

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Siringa mimlija għal-lest waħda fiha 3.6 mg aflibercept f’0.09 mL ta’ soluzzjoni (40 mg/mL).

Tipprovdi doża waħda ta’ 2 mg/0.05 mL.

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Użu għal ġol-vitriju.

Għall-użu ta’ darba biss.

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

Iftaħ il-folja sterili fil-karma nadifa fejn se jingħata biss.

Il-volum żejjed għandu jitneħħa qabel l-injezzjoni.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA’ SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

Aħżen fi friġġ.

Tagħmlux fil-friża.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa’ mid-dawl.

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

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Bayer AG

51368 Leverkusen

Il-Ġermanja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/12/797/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGĦAR EWLENIN**

**TIKKETTA**

**Siringa mimlija għall-lest**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GĦANDU JINGĦATA**

Eylea 40 mg/mL injezzjoni

aflibercept

Użu għal ġol-vitriju

**2. METODU TA’ KIF GĦANDU JINGĦATA**

**3. DATA TA’ SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

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

Volum li jista’ jiġi estratt 0.09 mL

**6. OĦRAJN**

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**KARTUNA**

**Kunjett**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Eylea 40 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni f’kunjett

aflibercept

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA**

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

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

Eċċipjenti: E 432; sodium dihydrogen phosphate, monohydrate; disodium hydrogen phosphate, heptahydrate; sodium chloride; sucrose; ilma għall-injezzjonijiet.

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Soluzzjoni għall-injezzjoni

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

Labra 18G biex tiffiltra

Jipprovdi doża waħda ta’ 2 mg/0.05 mL.

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

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 GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA’ SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

Aħżen fi friġġ.

Tagħmlux fil-friża.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa’ mid-dawl.

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

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Bayer AG

51368 Leverkusen

Il-Ġermanja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/12/797/002

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

Għal informazzjoni lokali skennja hawn biex tidħol fis-sit elettroniku <https://www.pi.bayer.com/eylea2>.

Kodiċi QR li jkollu l-link għall-fuljett ta’ tagħrif inkluż.

**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

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGĦAR EWLENIN**

**TIKKETTA**

**Kunjett**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GĦANDU JINGĦATA**

Eylea 40 mg/mL injezzjoni

aflibercept

Użu għal ġol-vitriju

**2. METODU TA’ KIF GĦANDU JINGĦATA**

**3. DATA TA’ SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

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

Volum li jista’ jiġi estratt 0.1 mL

**6. OĦRAJN**

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**KARTUNA TA’ BARRA - KUNJETT**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Eylea 114.3 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni

aflibercept

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA**

Kunjett wieħed fih 30.1 mg aflibercept f’0.263 mL ta’ soluzzjoni (114.3 mg/mL)

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

Eċċipjenti: sucrose, arginine hydrochloride, histidine hydrochloride monohydrate, histidine, polysorbate 20, ilma għall-injezzjonijiet.

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Soluzzjoni għall-injezzjoni

Kunjett wieħed fih 30.1 mg aflibercept f’0.263 mL ta’ soluzzjoni (114.3 mg/mL)

Labra 18 G biex tiffiltra

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Użu għal ġol-vitriju

Għall-użu ta’ darba biss.

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

30.1 mg/0.263 mL

Doża waħda: 8 mg/0.07 mL

Il-volum żejjed għandu jitneħħa qabel l-injezzjoni.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA’ SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

Aħżen fi friġġ. Tagħmlux fil-friża.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa’ mid-dawl.

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

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Bayer AG

51368 Leverkusen

Il-Ġermanja

**12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/12/797/003

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

Għal informazzjoni lokali skennja hawn biex tidħol fis-sit elettroniku <https://www.pi.bayer.com/eylea3>.

Kodiċi QR li jkollu l-link għall-fuljett ta’ tagħrif inkluż.

**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

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGĦAR EWLENIN**

**TIKKETTA - KUNJETT**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GĦANDU JINGĦATA**

Eylea 114.3 mg/mL injezzjoni

aflibercept

Użu għal ġol-vitriju

**2. METODU TA’ KIF GĦANDU JINGĦATA**

**3. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

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

30.1 mg/0.263 mL

**6. OĦRAJN**

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**KARTUNA TA’ BARRA - SIRINGA MIMLIJA GĦAL-LEST**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Eylea 114.3 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni f’siringa mimlija għal-lest

aflibercept

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA**

Siringa mimlija għal-lest waħda fiha 21 mg aflibercept f’0.184 mL ta’ soluzzjoni (114.3 mg/mL)

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

Eċċipjenti: sucrose, arginine hydrochloride, histidine hydrochloride monohydrate, histidine, polysorbate 20, ilma għall-injezzjonijiet.

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Soluzzjoni għall-injezzjoni

Siringa mimlija għal-lest waħda b’sistema ta’ dożaġġ OcuClick

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Użu għal ġol-vitriju

Għall-użu ta’ darba biss.

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

21 mg/0.184 mL

Doża waħda: 8 mg/0.07 mL

Il-volum żejjed għandu jitneħħa qabel l-injezzjoni.

Aqra l-istruzzjonijiet kollha biex tapplika d-doża t-tajba.

Aqra l-istruzzjonijiet kollha biex tapplika d-doża t-tajba.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA’ SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

Aħżen fi friġġ. Tagħmlux fil-friża.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa’ mid-dawl.

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

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Bayer AG

51368 Leverkusen

Il-Ġermanja

**12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/12/797/004

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

Għal informazzjoni lokali skennja hawn biex tidħol fis-sit elettroniku <https://www.pi.bayer.com/eylea4>.

Kodiċi QR li jkollu l-link għall-fuljett ta’ tagħrif inkluż.

**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

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**TIKKETTA LI TITQAXXAR IMWAĦĦLA MAL-GĦATU TA’ ĠEWWA TAL-KARTUNA – SIRINGA MIMLIJA GĦAL-LEST**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GĦANDU JINGĦATA**

Eylea 114.3 mg/mL

**2. DATA TA’ SKADENZA**

JIS

**3. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOJL TAL-FOLJA – SIRINGA MIMLIJA GĦAL-LEST**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Eylea 114.3 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni f’siringa mimlija għal-lest

aflibercept

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Bayer

**3. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OĦRAJN**

21 mg/0.184 mL

Doża waħda: 8 mg/0.07 ml

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGĦAR EWLENIN**

**TIKKETTA - SIRINGA MIMLIJA GĦAL-LEST**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GĦANDU JINGĦATA**

Eylea 114.3 mg/mL injezzjoni

aflibercept

Użu għal ġol-vitriju

**2. METODU TA’ KIF GĦANDU JINGĦATA**

**3. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

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

21 mg/0.184 mL

**6. OĦRAJN**

B. FULJETT TA’ TAGĦRIF

**Fuljett ta’ tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent adult**

**Eylea 40 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni f’siringa mimlija għal-lest**

aflibercept

**ADULTI**

Għal informazzjoni għall-gwardjani ta’ trabi li twieldu qabel iż-żmien, jekk jogħġbok ara in-naħa l-oħra ta’ dan il-fuljett ta’ tagħrif. [applikabbli għal lingwa waħda]

Għal informazzjoni għall-gwardjani ta’ trabi li twieldu qabel iż-żmien, jekk jogħġbok ara aktar ’l isfel f’din il-paġna. [applikabbli għal 2 lingwi jew aktar]

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

1. Żomm dan il-fuljett. Jista’ jkollok bżonn terġa’ taqrah.
2. Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
3. 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’inhu Eylea u għalxiex jintuża

2. X’għandek tkun taf qabel ma tingħata Eylea

3. Kif se tingħata Eylea

4. Effetti sekondarji possibbli

1. Kif taħżen Eylea

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. **X’inhu Eylea u għalxiex jintuża**

Eylea huwa soluzzjoni li tiġi injettata fl-għajn għat-trattament ta’ kondizzjonijiet fl-għajn fl-adulti msejħa

* 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’Eylea, 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-demm ġodda fl-għajn. Dawn il-kanali tad-demm ġodda jistgħu jikkawżaw it-tnixxija ta’ komponenti tad-demm fl-għajn u eventwalment jikkawżaw ħsara lit-tessuti fil-għajn responsabbli għall-vista.

F’pazjenti b’CRVO, iseħħ sadd fil-kanal prinċipali tad-demm li jġorr id-demm il-bogħod mir-retina. B’riżultat ta’ dan il-livelli ta’ VEGF jiżdiedu u jwasslu għal tnixxija ta’ fluwidu fir-retina u b’hekk jikkawżaw nefħa tal-makula, (il-parti tar-retina responsabbli għall-vista dettaljata), li tissejjaħ edima makulari. Meta l-makula tintefaħ bil-fluwidu, il-vista ċentrali tiċċajpar.

F’pazjenti b’BRVO, fergħa waħda jew aktar tal-kanal prinċipali tad-demm li jġorr id-demm il-bogħod mir-retina ikun imblukkat. B’rispons ta’ dan il-livelli ta’ VEGF jiżdiedu u jwasslu għal tnixxija ta’ fluwidu fir-retina u b’hekk jikkawżaw edima makulari.

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

Eylea ġie muri li jwaqqaf it-tkabbir ta’ kanali tad-demm mhux normali ġodda fl-għajn li ħafna drabi jnixxu fluwidu jew jinfasdu. Eylea jista’ jgħin jistabbilizza, u f’ħafna każijiet, itejjeb it-telf tal-vista relatat ma’ AMD imxarrba, CRVO, BRVO, DME u CNV mijopika.

1. **X’għandek tkun taf qabel ma tingħata Eylea**

**Mhux se tingħata Eylea**

1. jekk inti **allerġiku** għal aflibercept jew għal xi sustanza oħra ta’ din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
2. jekk inti għandek infezzjoni attiva jew issuspettata fl-għajn jew madwar l-għajn (infezzjoni okulari jew periokulari).
3. jekk inti għandek infjammazzjoni severa fl-għajn (indikata minn uġigħ jew ħmura).

**Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tingħata Eylea

* jekk għandek glawkoma.
* jekk tara jew rajt fil-passat leħħiet 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’ ġimgħat ta’ qabel jew li ġejjin.
* jekk għandek forma severa ta’ CRVO jew BRVO (CRVO iskemika jew BRVO), trattament b’Eylea mhux rakkomandata.

Barra dan, huwa importanti għalik li tkun taf li

* is-sigurtà u l-effikaċja ta’ Eylea meta jingħata fiż-żewġ għajnejn fl-istess waqt ma ġewx studjati u jekk jintuża b’dan il-mod jista’ jwassal għal riskju akbar ta’ effetti sekondarji.
* injezzjonijiet ta’ Eylea jistgħu jikkawżaw żieda tal-pressjoni fl-għajn (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 ġewwa l-għajn (endoftalmite) jew komplikazzjonijiet oħra, jista’ jkollok uġigħ jew żieda fl-iskomdu fl-għajn, ħmura fl-għajn li tmur għall-agħar, vista mċajpra jew imnaqqsa, u żieda fis-sensittività għad-dawl. Huwa importanti li kwalunkwe sintomi jiġu ddijanjostikati u kkurati malajr kemm jista’ jkun.
* It-tabib tiegħek se jiċċekkja jekk għandekx fatturi ta’ riskju oħrajn li jistgħu jżidu ċ-ċans ta’ tiċrita jew qlugħ ta’ wieħed mis-saffi fuq wara tal-għajn (qlugħ jew tiċrita tar-retina, u qlugħ jew tiċrita tal-epitelju tal-pigment tar-retina), f’liema każ Eylea għandu jingħata b’attenzjoni.
* Eylea m’għandux jintuża waqt it-tqala sakemm il-benefiċċju potenzjali ma jkunx akbar mir-riskju potenzjali għat-tarbija mhux imwielda.
* nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament u għal mill-inqas tliet xhur oħra wara l-aħħar injezzjoni ta’ Eylea.

L-użu sistemiku ta’ inibituri ta’ VEGF, sustanzi simili għal dawk li jinsabu f’Eylea, huwa potenzjalment relatat mar-riskju li emboli tad-demm jimblukkaw kanali tad-demm (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’ Eylea fl-għajn. 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, Eylea 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 msejħa retinopatija dijabetika proliferattiva.

M’hemmx esperjenza fit-trattament ta’

- pazjenti b’infezzjonijiet akuti.

- pazjenti b’kondizzjonijiet oħra tal-għajnejn bħal qlugħ 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’Eylea.

**Tfal u adolexxenti**

L-użu ta Eylea fi tfal u adolexxenti taħt 18-il sena għal indikazzjonijiet oħra għajr retinopatija tal-prematurità (ROP, *retinopathy of prematurity*) ma ġiex studjat.

**Mediċini oħra u Eylea**

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

**Tqala u treddigħ**

- Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament u għal mill-inqas tliet xhur oħra wara l-aħħar injezzjoni ta’ Eylea

- M’hemmx esperjenza bl-użu ta’ Eylea f’nisa tqal. Eylea m’għandux jintuża waqt it-tqala sakemm il-benefiċċju potenzjali ma jkunx akbar mir-riskju potenzjali għat-tarbija fil-ġuf. Jekk inti tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, iddiskuti dan mat-tabib tiegħek qabel trattament b’Eylea.

- Ammonti żgħar ta’ Eylea jistgħu jgħaddu fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. L-effetti fuq trabi tat-twelid/trabi li jkunu qed jiġu mredda’ mhumiex magħrufa. Eylea mhux rakkomandat waqt it-treddigħ. Jekk inti mara li qed tredda’, iddiskuti dan mat-tabib tiegħek qabel it-trattament b’Eylea.

**Sewqan u tħaddim ta’ magni**

Wara l-injezzjoni tiegħek b’Eylea jista’ jkollok xi disturbi temporanji fil-vista. M’għandekx issuq jew tħaddem magni meta jkollok esperjenza ta’ dawn.

**Eylea fih**

* anqas minn 1 mmol sodium (23 mg ) f’kull unità ta’ dożaġġ, jiġifieri essenzjalment 'ħielsa mis-sodium’.
* 0.015 mg ta’ polysorbate 20 f’kull doża ta’ 0.05 ml li huwa ekwivalenti għal 0.3 mg/ml. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allerġiċi. Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek xi allerġija magħrufa.

1. **Kif se tingħata Eylea**

Tabib b’esperjenza fl-għoti ta’ injezzjonijiet fl-għajn se jinjetta Eylea fl-għajn tiegħek taħt kondizzjonijiet asettiċi (nodfa u sterili).

Id-doża rakkomandata hija 2 mg aflibercept (0.05 mL).

Eylea jingħata bħala 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 uġigħ 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’ Eylea darba fix-xahar.

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

It-tabib tiegħek jista’ jiddeċiedi li jwaqqaf it-trattament b’Eylea, 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 ħames 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’Eylea 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 tjibitx.

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

Jekk il-kondizzjoni tiegħek tgħaddi 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.

Istruzzjonijiet għall-użu dettaljati qed jingħataw fi tmiem il-fuljett taħt “Kif tipprepara u tagħti Eylea lill-adulti”.

**Jekk tinsa tieħu doża ta’ Eylea**

Agħmel appuntament ġdid għal vista u injezzjoni.

**Jekk twaqqaf it-trattament b’Eylea**

Kellem lit-tabib tiegħek qabel twaqqaf it-trattament.

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

**4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista’ tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f’kulħadd.

Hemm potenzjal li jseħħu **reazzjonijiet allerġiċi** (sensittività eċċessiva). **Dawn jistgħu jkunu serji u jeħtieġu li tikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament.**

Bl-għoti ta’ Eylea, jista’ jkun hemm xi effetti sekondarji li jaffettwaw lill-għajnejn li jseħħu minħabba l-proċedura tal-injezzjoni. Uħud minn dawn jistgħu jkunu **serji** u jinkludu **telf tal-vista**, **infezzjoni serja jew infjammazzjoni ġewwa l-għajn** (endoftalmite), **qlugħ, tiċrita jew fsada mis-saff sensittiv għad-dawl fin-naħa ta’ wara tal-għajn** (qlugħ jew tiċrita tar-retina), **il-lenti tiċċajpar** (katarretta), **fsada ġewwa l-għajn** (emorraġija fil-vitriju), **qlugħ tas-sustanza li qisgħa ġell ġewwa l-għajn** **minn mar-retina** (qlugħ tal-vitriju), u **żieda tal-pressjoni ġewwa l-għajn**, ara sezzjoni 2. Dawn l-effetti sekondarji serji li jaffettwaw lill-għajnejn seħħew f’inqas minn injezzjoni waħda f’1,900 injezzjoni fl-istudji kliniċi.

Jekk ikollok tnaqqis f’daqqa fil-vista, jew żieda fl-uġigħ u l-ħmura fl-għajn tiegħek wara l-injezzjoni tiegħek, **ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament**.

**Lista ta’ effetti sekondarji rrappurtati**

Li ġejja hija lista tal-effetti sekondarji rrappurtati li jistgħu jkunu marbuta mal-proċedura tal-injezzjoni jew mal-mediċina. Jekk jogħġbok t’allermax ruħek, jista’ ma jkollok l-ebda wieħed minn dawn. Dejjem iddiskuti kwalunkwe effett sekondarju suspettat mat-tabib tiegħek.

**Effetti sekondarji komuni ħafna** (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10*):*

* deterjorament tal-vista
* fsada fil-parti ta’ wara tal-għajn (emorraġija fir-retina)
* għajn ħamra ikkawżata minn fsada minn kanali żgħar tad-demm fis-saffi ta’ barra tal-għajn
* uġigħ fl-għajn

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

* qlugħ jew tiċrita ta’ wieħed mis-saffi fin-naħa ta’ wara tal-għajn, li jwassal għal leħħ ta’ dawl flimkien ma tikek li kultant javanzaw għal telf tal-vista (tiċrita\*/qlugħ tal-epitelju tal-pigment tar-retina, qlugħ/tiċrita tar-retina)
* \*Kondizzjonijiet magħrufa li huma assoċjati ma’ AMD imxarrba; osservati f’pazjenti b’AMD imxarrba biss.
* deġenerazzjoni tar-retina li tikkawża disturb fil-vista
* fsada fl-għajn (emorraġija fil-vitriju)
* ċertu forom ta’ ċpar fil-lenti (katarretti)
* ħsara fis-saff ta’ quddiem tal-boċċa tal-għajn (il-kornea)
* żieda fil-pressjoni ġewwa l-għajn
* tikek li jiċċaqalqu fil-vista (tikek)
* qlugħ tas-sustanza qisgħa ġel ta’ ġol-għajn minn mar-retina (qlugħ tal-vitriju, li jwassal għal leħħ ta’ dawl flimkien ma tikek)
* sensazzjoni ta’ xi ħaġa barranija fl-għajn
* żieda fid-dmugħ
* nefħa tal-kappell tal-għajn
* fsada fis-sit tal-injezzjoni
* ħmura fl-għajn

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

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

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

* telf tal-vista
* il-lenti tiċċajparminħabba korriment(katarretta trawmatika)
* infjammazzjoni tas-sustanza qisgħa ġel ta’ ġol-għajn
* materja fl-għajn

**Mhux magħrufa** (ma tistax tittieħed stima tal-frekwenza mid-*data* disponibbli):

* infjammazzjoni tal-parti l-bajda tal-għajn assoċjata ma’ ħmura u uġigħ (sklerite)

Fil-provi kliniċi, kien hemm żieda fl-inċidenza ta’ fsada minn kanali żgħar tad-demm fis-saffi ta’ barra tal-għajn (emorraġija fil-konġuntiva) f’pazjenti b’AMD imxarrba li kienu qed jirċievu sustanzi li jraqqu d-demm. Din l-inċidenza akbar kienet komparabbli bejn pazjenti kkurati b’ranibizumab u Eylea.

L-użu sistemiku ta’ inibituri ta’ VEGF, sustanzi simili għal dawk li jinsabu f’Eylea, huwa potenzjalment relatat mar-riskju ta’ emboli tad-demm li jimblukkaw kanali tad-demm (avvenimenti tromboemboliċi fl-arterji) li jistgħu jwasslu għall-attakk tal-qalb jew puplesija. Hemm riskju teoretiku ta’ avvenimenti bħal dawn wara injezzjoni ta’ Eylea fl-għajn.

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

**Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett.Tista’ wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali mniżżla f’[Appendix V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista’ tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta’ din il-mediċina.

**5. Kif taħżen Eylea**

* 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 wara JIS. Id-data ta’ meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta’ dak ix-xahar.
* Aħżen fi friġġ (2 °C sa 8 °C). Tagħmlux fil-friża.
* Il-folja mhux miftuħa tista’ tinħażen barra mill-friġġ taħt 25 °C sa 24 siegħa.
* Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa’ mid-dawl.
* Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku.Staqsi lill-ispiżjar 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 Eylea**

* Is-sustanza attiva hi: aflibercept. Siringa mimlija għal-lest waħda fiha volum li jista’ jista’ jiġi estratt ta’ mill-inqas 0.09 mL, ekwivalenti għal mill-inqas 3.6 mg aflibercept. Siringa mimlija għal-lest waħda tagħti doża ta’ 2 mg aflibercept f’0.05 mL.

1. Is-sustanzi l-oħra huma: polysorbate 20 (E 432), sodium dihydrogen phosphate monohydrate (għall-aġġustament tal-pH), disodium hydrogen phosphate heptahydrate (għall-aġġustament tal-pH), sodium chloride, sucrose, ilma għall-injezzjonijiet.

Għal aktar informazzjoni ara ‘Eylea fih’ fis-sezzjoni 2.

**Kif jidher Eylea u l-kontenut tal-pakkett**

Eylea huwa soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni) f’siringa mimlija għal-lest. Is-soluzzjoni hija bla kulur sa isfar ċar.

Daqs tal-pakkett ta’ siringa mimlija għal-lest waħda.

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

Bayer AG

51368 Leverkusen

Il-Ġermanja

**Manifattur**

Bayer AG

Müllerstraße 178

13353 Berlin

Il-Ġermanja

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

|  |  |
| --- | --- |
| **België / Belgique / Belgien**  Bayer SA-NV  Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11 | **Lietuva**  UAB Bayer  Tel: +370-5-233 68 68 |
| **България**  Байер България ЕООД  Тел: +359-(0)2-81 401 01424 72 80 | **Luxembourg / Luxemburg**  Bayer SA-NV  Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11 |
| **Česká republika**  Bayer s.r.o.  Tel: +420-266 101 111 | **Magyarország**  Bayer Hungária KFT  Tel: +36-1-487 4100 |
| **Danmark**  Bayer A/S  Tlf: +45-45 235 000 | **Malta**  Alfred Gera and Sons Ltd.  Tel: +356-21 44 62 05 |
| **Deutschland**  Bayer Vital GmbH  Tel: +49-(0)214-30 513 48 | **Nederland**  Bayer B.V.  Tel: +31-23-799 1000 |
| **Eesti**  Bayer OÜ  Tel: +372-655 85 65 | **Norge**  Bayer AS  Tlf: +47-23 13 05 00 |
| **Ελλάδα**  Bayer Ελλάς ΑΒΕΕ  Τηλ: +30-210-618 75 00 | **Österreich**  Bayer Austria Ges. m. b. H.  Tel: +43-(0)1-711 460 |
| **España**  Bayer Hispania S.L.  Tel: +34-93-495 65 00 | **Polska**  Bayer Sp. z o.o.  Tel: +48-22-572 35 00 |
| **France**  Bayer HealthCare  Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54 | **Portugal**  Bayer Portugal, Lda.  Tel: +351-21-416 42 00 |
| **Hrvatska**  Bayer d.o.o.  Tel: + 385-(0)1-6599 900 | **România**  SC Bayer SRL  Tel: +40-(0)21-529 59 00 |
| **Ireland**  Bayer Limited  Tel: +353-(0)1-216 3300 | **Slovenija**  Bayer d. o. o.  Tel: +386-(0)1-58 14 400 |
| **Ísland**  Icepharma hf.  Sími: +354-540 80 00 | **Slovenská republika**  Bayer, spol. s r.o.  Tel: +421-(0)2-59 21 31 11 |
| **Italia**  Bayer S.p.A.  Tel: +39-02-3978 1 | **Suomi/Finland**  Bayer Oy  Puh/Tel: +358-(0)20-78521 |
| **Κύπρος**  NOVAGEM Limited  Τηλ: +357-22-48 38 58 | **Sverige**  Bayer AB  Tel: +46-(0)8-580 223 00 |
| **Latvija**  SIA Bayer  Tel: +371-67 84 55 63 |  |

**Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f’**

**Sorsi oħra ta’ informazzjoni**

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

Għal informazzjoni lokali skennja hawn biex tidħol fis-sit elettroniku <https://www.pi.bayer.com/eylea1>.

Kodiċi QR li jkollu l-link għall-fuljett ta’ tagħrif inkluż.

<--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**It-tagħrif li jmiss qed jingħata għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss:**

**Kif tipprepara u tagħti Eylea lill-adulti**

Is-siringa mimlija għal-lest għandha tintuża biss **għat-trattament ta’ għajn waħda**.

Tiftaħx il-folja tas-siringa mimlija għal-lest sterili barra mill-kamra nadifa fejn se tingħata.

Is-siringa mimlija għal-lest fiha 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 tingħata. F’każ li jiġi osservat xi wieħed minn dawn, armi l-prodott mediċinali.

Il-folja mhux miftuħa tista’ jinħażen barra mill-friġġ f’temperatura taħt 25 °C sa 24 siegħa. Wara li tinfetaħ il-folja, ipproċedi f’kondizzjonijiet asettiċi. Għall-injezzjoni ġol-vitriju għandha tintuża labra għall-injezzjoni ta’ 30 G x ½ pulzier.

***Istruzzjonijiet dwar l-użu tas-siringa mimlija għal-lest:***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 1. | Meta lest għall-għoti ta’ Eylea, iftaħ il-kartuna u neħħi l-folja sterilizzata. B’attenzjoni iftaħ il-folja billi tqaxxar waqt li tiżgura l-isterilità tal-kontenut tagħha. Żomm is-siringa fit-trej sterili sakemm tkun lest għall-immuntar. | |
| 2. | Bl-użu ta’ teknika asettika, neħħi s-siringa mill-folja sterilizzata. | |
| 3. | Biex tneħħi l-għatu tas-siringa, żomm is-siringa f’id waħda waqt li tuża’ l-id l-oħra biex taqbad l-għatu tas-siringa bis-sebgħa l-kbir u s-sebgħa werrej. Jekk jogħġbok innota: Għandek tneħħi l-għatu tas-siringa billi ddawwru sakemm jinqata’ (tqaċċatx b’daqqa ta’ saba). |  |
| 4. | Biex tevita li tikkomprometti l-isterilità tal-prodott, tiġbidx il-planġer lura. | |
| 5. | Bl-użu ta’ teknika asettika, ilwi b’mod sod il-labra tal-injezzjoni fuq il-ponta Luer-lock tas-siringa. |  |
| 6. | Waqt li żżomm is-siringa bil-labra tipponta ’l fuq, iċċekkja s-siringa għall-bżieżaq. Jekk ikun hemm xi bżieżaq, tektek is-siringa bil-mod b’subgħajk sakemm il-bżieżaq jitilgħu ’l fuq. |  |
| 7. | Elimina l-bżieżaq kollha u **neħħi prodott mediċinali żejjed billi tgħafas il-plunġer l-isfel bil-mod biex iġġib il-bażi tal-parti forma ta’ koppla tal-planġer (mhux il-ponta tal-parti forma ta’ koppla) mal-linja tad-dożaġġ fuq is-siringa** (ekwivalenti għal 0.05 mL, jiġifieri 2 mg ta’ aflibercept).  **Nota:** Dan it-tqegħid preċiż tal-planġer huwa importanti ħafna, minħabba li tqegħid mhux tajjeb tal-planġer jista’ jwassal biex titwassal aktar jew inqas mid-doża ttikkettjata. | |
|  |  | |
| 8. | Injetta waqt li tagħfas il-planġer b’attenzjoni u bi pressjoni kostanti. Tapplikax pressjoni addizzjonali ladarba l-planġer ikun laħaq il-qiegħ tas-siringa. **Tagħtix is-soluzzjoni residwa osservata fis-siringa.** | |
| 9. | Is-siringa mimlija għal-lest hija għall-użu ta’ darba biss. L-estrazzjoni ta’ dożi multipli minn siringa mimlija għal lest tista’ żżid ir-riskju ta’ kontaminazzjoni u ta’ 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-liġijiet lokali. | |

**Fuljett ta’ tagħrif: Informazzjoni għall-gwardjani ta’ trabi li twieldu qabel iż-żmien**

**Eylea 40 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni f’siringa mimlija għal-lest**

aflibercept

**TRABI LI TWIELDU QABEL IŻ-ŻMIEN**

Għal informazzjoni għall-adulti, jekk jogħġbok ara n-naħa l-oħra ta’ dan il-fuljett ta’ tagħrif. [applikabbli għal lingwa waħda]

Għal informazzjoni għall-adulti, jekk jogħġbok ara n-naħa ta’ fuq tal-paġna. [applikabbli għal 2 lingwi jew aktar]

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel it-tarbija tingħata din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

1. Żomm dan il-fuljett. Jista’ jkollok bżonn terġa’ taqrah.
2. Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tat-tarbija.
3. Jekk tinnota xi sintomi ta’ effetti sekondarji kellem lit-tabib tat-tarbija. Dan jinkludi xi sintomi u effetti sekondarji possibbli li mhumiex elenkati f’dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

**F’dan il-fuljett**

1. X’inhu Eylea u għalxiex jintuża

2. X’għandek tkun taf qabel ma t-tarbija tingħata Eylea

3. Kif it-tarbija se tingħata Eylea

4. Effetti sekondarji possibbli

5. Kif taħżen Eylea

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

**1. X’inhu Eylea u għalxiex jintuża**

Eylea huwa soluzzjoni li tiġi injettata fl-għajn. Eylea jagħmel parti minn grupp ta’ mediċini msejħa sustanzi kontra n-neovaskularizzazzjoni. Fih is-sustanza attiva msejħa aflibercept.

Eylea jintuża fi trabi li twieldu qabel iż-żmien għat-trattament ta’ kundizzjoni fl-għajn msejħa retinopatija tal-prematurità (ROP, *retinopathy of prematurity*). Trabi bl-ROP ikollhom tkabbir mhux normali ta’ kanali tad-demm ġodda fuq wara tal-għajn (ir-retina) indott minn Fattur tat-Tkabbir tal-Endotelju Vaskulari (VEGF, *Vascular Endothelial Growth Factor*). Dan jista’ jikkawża indeboliment tal-vista u f’każijiet severi nuqqas ta’ dawl permanenti.

Aflibercept, is-sustanza attiva f’Eylea, 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*).

Eylea ġie muri li jwaqqaf it-tkabbir ta’ kanali tad-demm mhux normali ġodda fl-għajn li ħafna drabi jnixxu fluwidu jew jinfasdu. Eylea jista’ jgħin jistabbilizza, u f’ħafna każijiet, itejjeb it-telf tal-vista relatat ma’ ROP.

1. **X’għandek tkun taf qabel ma t-tarbija tingħata Eylea**

**It-tarbija mhux se tingħata Eylea jekk**

1. tkun **allerġika** għal aflibercept jew għal xi sustanza oħra ta’ din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
2. għandha infezzjoni attiva jew issuspettata fl-għajn jew madwar l-għajn (infezzjoni okulari jew periokulari).
3. għandha infjammazzjoni severa fl-għajn (indikata minn uġigħ jew ħmura).

**Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib tat-tarbija qabel it-tarbija tingħata Eylea:

* jekk twettqet kirurġija jew tkun ippjanata kirurġija fl-għajn tat-tarbija fl-erba’ ġimgħat ta’ qabel jew li ġejjin.

Barra dan, huwa importanti għalik li tkun taf li:

* injezzjonijiet ta’ Eylea jistgħu jikkawżaw żieda tal-pressjoni fl-għajn (pressjoni intraokulari) f’xi pazjenti fi żmien 60 minuta mill-injezzjoni. It-tabib tat-tarbija se jissorvelja dan wara kull injezzjoni.
* jekk it-tarbija tiżviluppa infezzjoni jew infjammazzjoni ġewwa l-għajn (endoftalmite) jew komplikazzjonijiet oħra, it-tarbija jista’ jkollha **ħmura/irritazzjoni tal-għajn**, **tnixxija okulari**, **nefħa tal-kappell tal-għajn**, u **żieda fis-sensittività għad-dawl**. Huwa importanti li kwalunkwe sintomi jiġu ddijanjostikati u kkurati malajr kemm jista’ jkun.
* **Jekk jogħġbok għid lit-tabib tat-tarbija immedjatament jekk it-tarbija tiżviluppa xi sinjali jew sintomi elenkati.**
* it-tabib tat-tarbija se jiċċekkja jekk it-tarbija għandhiex fatturi ta’ riskju oħrajn li jistgħu jżidu ċ-ċans ta’ tiċrita jew qlugħ ta’ wieħed mis-saffi fuq wara tal-għajn (qlugħ jew tiċrita tar-retina), f’liema każ Eylea għandu jingħata b’attenzjoni.

L-użu sistemiku ta’ inibituri ta’ VEGF, sustanzi simili għal dawk li jinsabu f’Eylea, huwa potenzjalment relatat mar-riskju li emboli tad-demm jimblukkaw kanali tad-demm (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’ Eylea fl-għajn.

M’hemmx esperjenza fit-trattament ta’

- pazjenti b’infezzjonijiet akuti.

- pazjenti b’kondizzjonijiet oħra tal-għajnejn bħal qlugħ tar-retina jew toqba fil-makula.

Jekk xi waħda minn dawn tapplika għat-tarbija, it-tabib tat-tarbija se jikkunsidra dan in-nuqqas ta’ informazzjoni meta jikkura lit-tarbija b’Eylea.

**Mediċini oħra u Eylea**

Għid lit-tabib tat-tarbija jekk it-tarbija qed tirċievi, irċeviet dan l-aħħar jew tista’ tirċievi xi mediċini oħra.

**Eylea fih**

* anqas minn 1 mmol sodium (23 mg ) f’kull unità ta’ dożaġġ, jiġifieri essenzjalment 'ħielsa mis-sodium’.
* 0.003 mg ta’ polysorbate 20 f’kull doża ta’ 0.01 ml li huwa ekwivalenti għal 0.3 mg/ml. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allerġiċi. Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek xi allerġija magħrufa.

1. **Kif it-tarbija se tingħata Eylea**

Tabib b’esperjenza fl-għoti ta’ injezzjonijiet fl-għajn se jinjetta Eylea f’għajnejn it-tarbija taħt kondizzjonijiet asettiċi (nodfa u sterili).

Id-doża rakkomandata hija 0.4 mg aflibercept (0.01 mL).

Eylea jingħata bħala injezzjoni fl-għajn tat-tarbija (injezzjoni ġol-vitriju).

Qabel l-injezzjoni t-tabib tat-tarbija se juża likwidu għat-tlaħliħ tal-għajnejn li fih diżinfettant biex inaddaf għajn it-tarbija b’attenzjoni biex b’hekk jipprevjeni infezzjoni. It-tabib tat-tarbija se jagħti wkoll loppju lokali lit-tarbija biex inaqqas jew jevita kwalunkwe wġigħ li t-tarbija jista’ jkollha bl-injezzjoni.

It-trattament jibda b’injezzjoni waħda f’kull għajn u jista’ jingħata fit-tieni għajn fl-istess jum. It-tabib tat-tarbija se jimmonitorja l-kundizzjoni tal-għajn(ejn) tat-tarbija. Skont kif it-tarbija tirrispondi għat-trattament, it-tabib tat-tarbija se jiddeċiedi jekk u meta jkun meħtieġ aktar trattament. L-intervall tat-trattament bejn iż-2 dożi injettati fl-istess għajn għandu jkun ta’ mill-inqas 4 ġimgħat.

L-istruzzjonijiet dettaljati għall-użu qed jingħataw fit-tmiem tal-fuljett taħt “Kif tipprepara u tagħti Eylea lil trabi prematuri”.

**Jekk twaqqaf it-trattament b’Eylea**

Jekk qed tikkunsidra twaqqaf it-trattament b’Eylea għat-tarbija, jekk jogħġbok iddiskuti dan mat-tabib tat-tarbija fl-appuntament li jmiss tiegħek. It-tabib tat-tarbija se jagħtik parir u se jiddeċiedi għal kemm it-tarbija għandha tiġi ttrattata b’Eylea.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta’ din il-mediċina, staqsi lit-tabib tat-tarbija.

**4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista’ tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f’kulħadd.

**Effetti sekondarji rrappurtati f’aktar minn tarbija waħda li twieldet qabel iż-żmien kienu**

* **qlugħ tas-saff fuq wara tal-għajn** (qlugħ tar-retina)
* **ħruġ ta’ demm fuq wara tal-għajn** (emorraġija tar-retina)
* **għajn ħamra** kkawżata minn ħruġ ta’ demm minn kanali tad-demm żgħar fis-saffi ta’ barra tal-għajn (emorraġija tal-konġuntiva)
* **ħruġ ta’ demm fis-sit tal-injezzjoni** (emorraġija fis-sit tal-injezzjoni)
* **żieda fil-pressjoni ġewwa l-għajn**
* **nefħa tal-kappell tal-għajn** (edima tal-kappell tal-għajn)

**Effett sekondarji oħrajn** li ġew osservati b’Eylea **fl-adulti** huma mniżżla hawn taħt. Dawn l-effetti sekondarji jistgħu jseħħu wkoll fi trabi li twieldu qabel iż-żmien.

1. **reazzjonijiet allerġiċi** (sensittività eċċessiva)

**Dawn jistgħu jkunu serji u jeħtieġu li tikkuntattja lit-tabib tat-tarbija immedjatament.**

Effetti sekondarji li jaffettwaw lill-għajnejn li jseħħu minħabba l-proċedura tal-injezzjoni jistgħu jkunu **serji** u jinkludu

1. **telf tal-vista**
2. **infezzjoni serja jew infjammazzjoni ġewwa l-għajn** (endoftalmite)
3. **qlugħ, tiċrita jew fsada** mis-saff sensittiv għad-dawl fin-naħa ta’ wara tal-għajn(qlugħ jew tiċrita tar-retina)
4. **il-lenti tiċċajpar** (katarretta)
5. **fsada ġewwa l-għajn** (emorraġija fil-vitriju)
6. **qlugħ** tas-sustanza li qisha ġell ġewwa l-għajn minn mar-retina (qlugħ tal-vitriju)
7. **żieda tal-pressjoni** ġewwa l-għajn, ara sezzjoni 2.

Dawn l-effetti sekondarji serji li jaffettwaw lill-għajnejn seħħew f’inqas minn injezzjoni waħda f’1,900 injezzjoni fl-istudji kliniċi fl-adulti.

Huwa importanti li tidentifika u tittratta effetti sekondarji serji bħal infezzjoni fl-għajn jew qlugħ tar-retina malajr kemm jista’ jkun.

**Għid lit-tabib tat-tarbija immedjatament jekk tinnota xi sintomi fl-għajn tat-tarbija wara l-injezzjoni bħal**

* **ħmura/irritazzjoni**
* **tnixxija mill-għajn**
* **nefħa tal-kappell tal-għajn**
* **żieda fis-sensittività għad-dawl**

Effetti sekondarji oħrajn osservati fl-adulti huma deskritti hawn taħt.

**Lista ta’ effetti sekondarji rrappurtati**

Li ġejja hija lista tal-effetti sekondarji rrappurtati li jistgħu jkunu marbuta mal-proċedura tal-injezzjoni jew mal-mediċina. Jekk jogħġbok tallarmax ruħek, jista’ jkun li t-tarbija ma jkollha l-ebda wieħed minn dawn. Dejjem iddiskuti kwalunkwe effett sekondarju suspettat mat-tabib tat-tarbija.

**Effetti sekondarji komuni ħafna** (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10*):*

* deterjorament tal-vista
* fsada fil-parti ta’ wara tal-għajn (emorraġija fir-retina)
* għajn ħamra ikkawżata minn fsada minn kanali żgħar tad-demm fis-saffi ta’ barra tal-għajn
* uġigħ fl-għajn

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

* qlugħ jew tiċrita ta’ wieħed mis-saffi fin-naħa ta’ wara tal-għajn, li jwassal għal leħħ ta’ dawl flimkien ma tikek li jiċċaqalqu fil-vista (*floaters*) li kultant javanzaw għal telf tal-vista (tiċrita\*/qlugħ tal-epitelju tal-pigment tar-retina, qlugħ/tiċrita tar-retina)
* \* Kondizzjonijiet magħrufa li huma assoċjati ma’ deġenerazzjoni makulari mxarrba relatata mal-età (AMD - *age-related macular degeneration*); osservati biss f’pazjenti b’AMD imxarrba.
* deġenerazzjoni tar-retina li tikkawża disturb fil-vista
* fsada fl-għajn (emorraġija fil-vitriju)
* ċertu forom ta’ ċpar fil-lenti (katarretti)
* ħsara fis-saff ta’ quddiem tal-boċċa tal-għajn (il-kornea)
* żieda fil-pressjoni ġewwa l-għajn
* tikek li jiċċaqalqu fil-vista (*floaters*)
* qlugħ tas-sustanza qisgħa ġel ta’ ġol-għajn minn mar-retina (qlugħ tal-vitriju, li jwassal għal leħħ ta’ dawl flimkien ma tikek)
* sensazzjoni ta’ xi ħaġa barranija fl-għajn
* żieda fid-dmugħ
* nefħa tal-kappell tal-għajn
* fsada fis-sit tal-injezzjoni
* ħmura fl-għajn

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

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

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

* telf tal-vista
* il-lenti tiċċajparminħabba korriment(katarretta trawmatika)
* infjammazzjoni tas-sustanza qisgħa ġel ta’ ġol-għajn
* materja fl-għajn

**Mhux magħrufa** (ma tistax tittieħed stima tal-frekwenza mid-*data* disponibbli):

* infjammazzjoni tal-parti l-bajda tal-għajn assoċjata ma’ ħmura u uġigħ (sklerite)

L-użu sistemiku ta’ inibituri ta’ VEGF, sustanzi simili għal dawk li jinsabu f’Eylea, huwa potenzjalment relatat mar-riskju ta’ emboli tad-demm li jimblukkaw kanali tad-demm (avvenimenti tromboemboliċi fl-arterji) li jistgħu jwasslu għall-attakk tal-qalb jew puplesija. Hemm riskju teoretiku ta’ avvenimenti bħal dawn wara injezzjoni ta’ Eylea fl-għajn.

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

Jekk ikollok xi mistoqsijiet dwar xi effetti sekondarji, staqsi lit-tabib tat-tarbija.

**Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk tosserva xi effett sekondarju fit-tarbija, kellem lit-tabib tat-tarbija. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett.Tista’ wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali mniżżla f’[Appendix V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista’ tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta’ din il-mediċina.

**5. Kif taħżen Eylea**

* 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 wara JIS. Id-data ta’ meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta’ dak ix-xahar.
* Aħżen fi friġġ (2 °C sa 8 °C). Tagħmlux fil-friża.
* Il-folja mhux miftuħa tista’ tinħażen barra mill-friġġ taħt 25 °C sa 24 siegħa.
* Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa’ mid-dawl.
* Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku.Staqsi lill-ispiżjar 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 Eylea**

* Is-sustanza attiva hi: aflibercept. Siringa mimlija għal-lest waħda fiha volum li jista’ jista’ jiġi estratt ta’ mill-inqas 0.09 mL, ekwivalenti għal mill-inqas 3.6 mg aflibercept. Siringa mimlija għal-lest waħda tagħti doża waħda ta’ 0.4 mg aflibercept f’0.01 mL.

1. Is-sustanzi l-oħra huma: polysorbate 20 (E 432), sodium dihydrogen phosphate monohydrate (għall-aġġustament tal-pH), disodium hydrogen phosphate heptahydrate (għall-aġġustament tal-pH), sodium chloride, sucrose, ilma għall-injezzjonijiet.

Għal aktar informazzjoni ara ‘Eylea fih’ fis-sezzjoni 2.

**Kif jidher Eylea u l-kontenut tal-pakkett**

Eylea huwa soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni) f’siringa mimlija għal-lest. Is-soluzzjoni hija bla kulur sa isfar ċar.

Daqs tal-pakkett ta’ siringa mimlija għal-lest waħda.

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

Bayer AG

51368 Leverkusen

Il-Ġermanja

**Manifattur**

Bayer AG

Müllerstraße 178

13353 Berlin

Il-Ġermanja

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

|  |  |
| --- | --- |
| **België / Belgique / Belgien**  Bayer SA-NV  Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11 | **Lietuva**  UAB Bayer  Tel: +370-5-233 68 68 |
| **България**  Байер България ЕООД  Тел: +359-(0)2-81 401 01424 72 80 | **Luxembourg / Luxemburg**  Bayer SA-NV  Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11 |
| **Česká republika**  Bayer s.r.o.  Tel: +420-266 101 111 | **Magyarország**  Bayer Hungária KFT  Tel: +36-1-487 4100 |
| **Danmark**  Bayer A/S  Tlf: +45-45 235 000 | **Malta**  Alfred Gera and Sons Ltd.  Tel: +356-21 44 62 05 |
| **Deutschland**  Bayer Vital GmbH  Tel: +49-(0)214-30 513 48 | **Nederland**  Bayer B.V.  Tel: +31-23-799 1000 |
| **Eesti**  Bayer OÜ  Tel: +372-655 85 65 | **Norge**  Bayer AS  Tlf: +47-23 13 05 00 |
| **Ελλάδα**  Bayer Ελλάς ΑΒΕΕ  Τηλ: +30-210-618 75 00 | **Österreich**  Bayer Austria Ges. m. b. H.  Tel: +43-(0)1-711 460 |
| **España**  Bayer Hispania S.L.  Tel: +34-93-495 65 00 | **Polska**  Bayer Sp. z o.o.  Tel: +48-22-572 35 00 |
| **France**  Bayer HealthCare  Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54 | **Portugal**  Bayer Portugal, Lda.  Tel: +351-21-416 42 00 |
| **Hrvatska**  Bayer d.o.o.  Tel: + 385-(0)1-6599 900 | **România**  SC Bayer SRL  Tel: +40-(0)21-529 59 00 |
| **Ireland**  Bayer Limited  Tel: +353-(0)1-216 3300 | **Slovenija**  Bayer d. o. o.  Tel: +386-(0)1-58 14 400 |
| **Ísland**  Icepharma hf.  Sími: +354-540 80 00 | **Slovenská republika**  Bayer, spol. s r.o.  Tel: +421-(0)2-59 21 31 11 |
| **Italia**  Bayer S.p.A.  Tel: +39-02-3978 1 | **Suomi/Finland**  Bayer Oy  Puh/Tel: +358-(0)20-78521 |
| **Κύπρος**  NOVAGEM Limited  Τηλ: +357-22-48 38 58 | **Sverige**  Bayer AB  Tel: +46-(0)8-580 223 00 |
| **Latvija**  SIA Bayer  Tel: +371-67 84 55 63 |  |

**Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f’**

**Sorsi oħra ta’ informazzjoni**

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

Għal informazzjoni lokali skennja hawn biex tidħol fis-sit elettroniku <https://www.pi.bayer.com/eylea1>.

Kodiċi QR li jkollu l-link għall-fuljett ta’ tagħrif inkluż.

<--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**It-tagħrif li jmiss qed jingħata għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss:**

**Kif tipprepara u tagħti Eylea lil trabi prematuri**

Is-siringa mimlija għal-lest għandha tintuża biss **għat-trattament ta’ għajn waħda**. L-estrazzjoni ta’ dożi multipli minn siringa mimlija għal-lest tista’ żżid ir-riskju ta’ kontaminazzjoni u infezzjoni sussegwenti.

Tiftaħx il-folja mimlija għal-lest sterili barra mill-kamra nadifa fejn se tingħata. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa’ wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

Is-siringa mimlija għal-lest fiha aktar mid-doża rakkomandata ta’ 0.4 mg aflibercept (ekwivalenti għal 0.01 mL). Għat-trattament ta’ trabi prematuri, l-apparat tad-dożaġġ pedjatriku PICLEO flimkien mas-siringa mimlija għal-lest irid jintuża għall-għoti ta’ doża waħda ta’ 0.4 mg aflibercept (ekwivalenti għal 0.01 mL). Ara s-sezzjoni li ġejja ***“Istruzzjonijiet dwar l-użu tas-siringa mimlija għal-lest”***.

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

Il-folja mhux miftuħa tista’ tinħażen barra mill-friġġ f’temperatura taħt 25 °C sa 24 siegħa. Wara li tinfetaħ il-folja, ipproċedi f’kondizzjonijiet asettiċi.

Għall-injezzjoni ġol-vitriju għandha tintuża labra għall-injezzjoni ta’ 30 G x ½ pulzier.

***Istruzzjonijiet dwar l-użu tas-siringa mimlija għal-lest:***

Biex tipprepara s-siringa mimlija għal-lest għall-għoti lil trabi prematuri, segwi l-passi 1 u 2 li ġejjin hawn taħt, u mbagħad imxi mal-istruzzjonijiet għall-użu inklużi fil-pakkett tal-apparat tad-dożaġġ pedjatriku PICLEO.

|  |  |
| --- | --- |
| 1. | Meta tkun lest għall-għoti ta’ Eylea, iftaħ il-kartuna u neħħi l-folja sterilizzata. B’attenzjoni iftaħ il-folja billi tqaxxar waqt li tiżgura l-isterilità tal-kontenut tagħha. Żomm is-siringa fit-trej sterili sakemm tkun lest għall-immuntar. |
| 2. | Bl-użu ta’ teknika asettika, neħħi s-siringa mill-folja sterilizzata. |

**Fuljett ta’ tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent**

**Eylea 40 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni f’kunjett**

aflibercept

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

1. Żomm dan il-fuljett. Jista’ jkollok bżonn terġa’ taqrah.
2. Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
3. 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’inhu Eylea u għalxiex jintuża

2. X’għandek tkun taf qabel ma tingħata Eylea

3. Kif se tingħata Eylea

4. Effetti sekondarji possibbli

1. Kif taħżen Eylea

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. **X’inhu Eylea u għalxiex jintuża**

Eylea huwa soluzzjoni li tiġi injettata fl-għajn għat-trattament ta’ kondizzjonijiet fl-għajn fl-adulti msejħa

* 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’Eylea, 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-demm ġodda fl-għajn. Dawn il-kanali tad-demm ġodda jistgħu jikkawżaw it-tnixxija ta’ komponenti tad-demm fl-għajn u eventwalment jikkawżaw ħsara lit-tessuti fil-għajn responsabbli għall-vista.

F’pazjenti b’CRVO, iseħħ sadd fil-kanal prinċipali tad-demm li jġorr id-demm il-bogħod mir-retina. B’riżultat ta’ dan il-livelli ta’ VEGF jiżdiedu u jwasslu għal tnixxija ta’ fluwidu fir-retina u b’hekk jikkawżaw nefħa tal-makula, (il-parti tar-retina responsabbli għall-vista dettaljata), li tissejjaħ edima makulari. Meta l-makula tintefaħ bil-fluwidu, il-vista ċentrali tiċċajpar.

F’pazjenti b’BRVO, fergħa waħda jew aktar tal-kanal prinċipali tad-demm li jġorr id-demm il-bogħod mir-retina ikun imblukkat. B’rispons ta’ dan il-livelli ta’ VEGF jiżdiedu u jwasslu għal tnixxija ta’ fluwidu fir-retina u b’hekk jikkawżaw edima makulari.

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

Eylea ġie muri li jwaqqaf it-tkabbir ta’ kanali tad-demm mhux normali ġodda fl-għajn li ħafna drabi jnixxu fluwidu jew jinfasdu. Eylea jista’ jgħin jistabbilizza, u f’ħafna każijiet, itejjeb it-telf tal-vista relatat ma’ AMD imxarrba, CRVO, BRVO, DME u CNV mijopika.

1. **X’għandek tkun taf qabel ma tingħata Eylea**

**Mhux se tingħata Eylea**

1. jekk inti allerġiku għal aflibercept jew għal xi sustanza oħra ta’ din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
2. jekk inti għandek infezzjoni attiva jew issuspettata fl-għajn jew madwar l-għajn (infezzjoni okulari jew periokulari).
3. jekk inti għandek infjammazzjoni severa fl-għajn (indikata minn uġigħ jew ħmura).

**Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tingħata Eylea:

* jekk għandek glawkoma.
* jekk tara jew rajt fil-passat leħħiet 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’ ġimgħat ta’ qabel jew li ġejjin.
* jekk għandek forma severa ta’ CRVO jew BRVO (CRVO iskemika jew BRVO), trattament b’Eylea mhux rakkomandata.

Barra dan, huwa importanti għalik li tkun taf li:

* is-sigurtà u l-effikaċja ta’ Eylea meta jingħata fiż-żewġ għajnejn fl-istess waqt ma ġewx studjati u jekk jintuża b’dan il-mod jista’ jwassal għal riskju akbar ta’ effetti sekondarji.
* injezzjonijiet ta’ Eylea jistgħu jikkawżaw żieda tal-pressjoni fl-għajn (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 ġewwa l-għajn (endoftalmite) jew komplikazzjonijiet oħra, jista’ jkollok uġigħ jew żieda fl-iskomdu fl-għajn, ħmura fl-għajn li tmur għall-agħar, vista mċajpra jew imnaqqsa, u żieda fis-sensittività għad-dawl. Huwa importanti li kwalunkwe sintomi jiġu ddijanjostikati u kkurati malajr kemm jista’ jkun.
* It-tabib tiegħek se jiċċekkja jekk għandekx fatturi ta’ riskju oħrajn li jistgħu jżidu ċ-ċans ta’ tiċrita jew qlugħ ta’ wieħed mis-saffi fuq wara tal-għajn (qlugħ jew tiċrita tar-retina, u qlugħ jew tiċrita tal-epitelju tal-pigment tar-retina), f’liema każ Eylea għandu jingħata b’attenzjoni.
* Eylea m’għandux jintuża waqt it-tqala sakemm il-benefiċċju potenzjali ma jkunx akbar mir-riskju potenzjali għat-tarbija mhux imwielda.
* nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament u għal mill-inqas tliet xhur oħra wara l-aħħar injezzjoni ta’ Eylea.

L-użu sistemiku ta’ inibituri ta’ VEGF, sustanzi simili għal dawk li jinsabu f’Eylea, huwa potenzjalment relatat mar-riskju li emboli tad-demm jimblukkaw kanali tad-demm (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’ Eylea fl-għajn. 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, Eylea 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 msejħa retinopatija dijabetika proliferattiva.

M’hemmx esperjenza fit-trattament ta’

- pazjenti b’infezzjonijiet akuti.

- pazjenti b’kondizzjonijiet oħra tal-għajnejn bħal qlugħ 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’Eylea.

**Tfal u adolexxenti**

L-użu ta Eylea 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 Eylea**

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

**Tqala u treddigħ**

- Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament u għal mill-inqas tliet xhur oħra wara l-aħħar injezzjoni ta’ Eylea

- M’hemmx esperjenza bl-użu ta’ Eylea f’nisa tqal. Eylea m’għandux jintuża waqt it-tqala sakemm il-benefiċċju potenzjali ma jkunx akbar mir-riskju potenzjali għat-tarbija fil-ġuf. Jekk inti tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, iddiskuti dan mat-tabib tiegħek qabel trattament b’Eylea.

- Ammonti żgħar ta’ Eylea jistgħu jgħaddu fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. L-effetti fuq trabi tat-twelid/trabi li jkunu qed jiġu mredda’ mhumiex magħrufa. Eylea mhux rakkomandat waqt it-treddigħ. Jekk inti mara li qed tredda’, iddiskuti dan mat-tabib tiegħek qabel it-trattament b’Eylea.

**Sewqan u tħaddim ta’ magni**

Wara l-injezzjoni tiegħek b’Eylea jista’ jkollok xi disturbi temporanji fil-vista. M’għandekx issuq jew tħaddem magni meta jkollok esperjenza ta’ dawn.

**Eylea fih**

* anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f’kull unità ta’ dożaġġ, jiġifieri essenzjalment 'ħielsa mis-sodium’.
* 0.015 mg ta’ polysorbate 20 f’kull doża ta’ 0.05 ml li huwa ekwivalenti għal 0.3 mg/ml. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allerġiċi. Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek xi allerġija magħrufa.

1. **Kif se tingħata Eylea**

Tabib b’esperjenza fl-għoti ta’ injezzjonijiet fl-għajn se jinjetta Eylea fl-għajn tiegħek taħt kondizzjonijiet asettiċi (nodfa u sterili).

Id-doża rakkomandata hija 2 mg aflibercept (0.05 mL).

Eylea jingħata bħala 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 uġigħ 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’ Eylea darba fix-xahar.

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

It-tabib tiegħek jista’ jiddeċiedi li jwaqqaf it-trattament b’Eylea, 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 ħames 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’Eylea 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 tjibitx.

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

Jekk il-kondizzjoni tiegħek tgħaddi 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 tieħu doża ta’ Eylea**

Agħmel appuntament ġdid għal vista u injezzjoni.

**Jekk twaqqaf it-trattament b’Eylea**

Kellem lit-tabib tiegħek qabel twaqqaf it-trattament.

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

**4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista’ tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f’kulħadd.

Hemm potenzjal li jseħħu **reazzjonijiet allerġiċi** (sensittività eċċessiva). **Dawn jistgħu jkunu serji u jeħtieġu li tikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament.**

Bl-għoti ta’ Eylea, jista’ jkun hemm xi effetti sekondarji li jaffettwaw lill-għajnejn li jseħħu minħabba l-proċedura tal-injezzjoni. Uħud minn dawn jistgħu jkunu **serji** u jinkludu **telf tal-vista**, **infezzjoni serja jew infjammazzjoni ġewwa l-għajn** (endoftalmite), **qlugħ, tiċrita jew fsada mis-saff sensittiv għad-dawl fin-naħa ta’ wara tal-għajn** (qlugħ jew tiċrita tar-retina), **il-lenti tiċċajpar** (katarretta), **fsada ġewwa l-għajn** (emorraġija fil-vitriju), **qlugħ tas-sustanza li qisgħa ġell ġewwa l-għajn** **minn mar-retina** (qlugħ tal-vitriju), u **żieda tal-pressjoni ġewwa l-għajn**, ara sezzjoni 2. Dawn l-effetti sekondarji serji li jaffettwaw lill-għajnejn seħħew f’inqas minn injezzjoni waħda f’1,900 injezzjoni fl-istudji kliniċi.

Jekk ikollok tnaqqis f’daqqa fil-vista, jew żieda fl-uġigħ u l-ħmura fl-għajn tiegħek wara l-injezzjoni tiegħek, **ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament**.

**Lista ta’ effetti sekondarji rrappurtati**

Li ġejja hija lista tal-effetti sekondarji rrappurtati li jistgħu jkunu marbuta mal-proċedura tal-injezzjoni jew mal-mediċina. Jekk jogħġbok t’allermax ruħek, jista’ ma jkollok l-ebda wieħed minn dawn. Dejjem iddiskuti kwalunkwe effett sekondarju suspettat mat-tabib tiegħek.

**Effetti sekondarji komuni ħafna** (*jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10):*

* deterjorament tal-vista
* fsada fil-parti ta’ wara tal-għajn (emorraġija fir-retina)
* għajn ħamra ikkawżata minn fsada minn kanali żgħar tad-demm fis-saffi ta’ barra tal-għajn
* uġigħ fl-għajn

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

* qlugħ jew tiċrita ta’ wieħed mis-saffi fin-naħa ta’ wara tal-għajn, li jwassal għal leħħ ta’ dawl flimkien ma tikek li kultant javanzaw għal telf tal-vista (tiċrita\*/qlugħ tal-epitelju tal-pigment tar-retina, qlugħ/tiċrita tar-retina))
* deġenerazzjoni tar-retina (li tikkawża disturb fil-vista)
* fsada fl-għajn (emorraġija fil-vitriju)
* ċertu forom ta’ ċpar fil-lenti (katarretti)
* ħsara fis-saff ta’ quddiem tal-boċċa tal-għajn (il-kornea)
* żieda fil-pressjoni ġewwa l-għajn
* tikek li jiċċaqalqu fil-vista (tikek)
* qlugħ tas-sustanza qisgħa ġel ta’ ġol-għajn minn mar-retina (qlugħ tal-vitriju, li jwassal għal leħħ ta’ dawl flimkien ma tikek)
* sensazzjoni ta’ xi ħaġa barranija fl-għajn
* żieda fid-dmugħ
* nefħa tal-kappell tal-għajn
* fsada fis-sit tal-injezzjoni
* ħmura fl-għajn

\* 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 allerġiċi (sensittività eċċessiva)\*\*
* infjammazzjoni serja jew infezzjoni ġewwa l-għajn (endoftalmite)
* infjammazzjoni tal-ħabba jew ta’ partijiet oħra tal-għajn (irite, uveite, iridoċiklite, leħħa fil-kompartiment anterjuri)
* sensazzjoni mhux normali fl-għajn
* irritazzjoni tal-kappell tal-għajn
* nefħa tas-saff ta’ quddiem tal-boċċa tal-għajn (il-kornea)

\*\* Kienu rrappurtati reazzjonijiet allerġiċi bħal raxx, ħakk, ħorriqija (urtikarja), u ftit każijiet ta’ reazzjonijiet ta’ allerġija severa (anafilattika/anafilattojda).

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

* telf tal-vista
* il-lenti tiċċajparminħabba korriment(katarretta trawmatika)
* infjammazzjoni tas-sustanza qisgħa ġel ta’ ġol-għajn
* materja fl-għajn

**Mhux magħrufa** (ma tistax tittieħed stima tal-frekwenza mid-*data* disponibbli):

* infjammazzjoni tal-parti l-bajda tal-għajn assoċjata ma’ ħmura u uġigħ (sklerite)

Fil-provi kliniċi, kien hemm żieda fl-inċidenza ta’ fsada minn kanali żgħar tad-demm fis-saffi ta’ barra tal-għajn (emorraġija fil-konġuntiva) f’pazjenti b’AMD imxarrba li kienu qed jirċievu sustanzi li jraqqu d-demm. Din l-inċidenza akbar kienet komparabbli bejn pazjenti kkurati b’ranibizumab u Eylea.

L-użu sistemiku ta’ inibituri ta’ VEGF, sustanzi simili għal dawk li jinsabu f’Eylea, huwa potenzjalment relatat mar-riskju ta’ emboli tad-demm li jimblukkaw kanali tad-demm (avvenimenti tromboemboliċi fl-arterji) li jistgħu jwasslu għall-attakk tal-qalb jew puplesija. Hemm riskju teoretiku ta’ avvenimenti bħal dawn wara injezzjoni ta’ Eylea fl-għajn.

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

**Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett.Tista’ wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali mniżżla f’[Appendix V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista’ tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta’ din il-mediċina.

**5. Kif taħżen Eylea**

* 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 wara JIS. Id-data ta’ meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta’ dak ix-xahar.
* Aħżen fi friġġ (2°C - 8°C). Tagħmlux fil-friża.
* Il-kunjett mhux miftuħ jista’ jinħażen barra mill-friġġ taħt 25°C sa 24 siegħa.
* Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa’ mid-dawl.
* Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku.Staqsi lill-ispiżjar 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 Eylea**

1. Is-sustanza attiva hi: aflibercept. Kunjett wieħed fih volum li jista’ jiġi estratt ta’ mill-inqas 0.1 mL, ekwivalenti għal mill-inqas 4 mg aflibercept. Kunjett wieħed jagħti doża ta’ 2 mg aflibercept f’0.05 mL.
2. Is-sustanzi l-oħra huma: polysorbate 20 (E 432), sodium dihydrogen phosphate monohydrate (għall-aġġustament tal-pH), disodium hydrogen phosphate heptahydrate (għall-aġġustament tal-pH), sodium chloride, sucrose, ilma għall-injezzjonijiet.

Għal aktar informazzjoni ara ‘Eylea fih’ fis-sezzjoni 2.

**Kif jidher Eylea u l-kontenut tal-pakkett**

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

Daqs tal-pakkett ta’ kunjett wieħed + labra biex tiffiltra waħda.

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

Bayer AG

51368 Leverkusen

Il-Ġermanja

**Manifattur**

Bayer AG

Müllerstraße 178

13353 Berlin

Il-Ġermanja

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

|  |  |
| --- | --- |
| **België / Belgique / Belgien**  Bayer SA-NV  Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11 | **Lietuva**  UAB Bayer  Tel: +370-5-233 68 68 |
| **България**  Байер България ЕООД  Тел: +359-(0)2-424 72 80 | **Luxembourg / Luxemburg**  Bayer SA-NV  Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11 |
| **Česká republika**  Bayer s.r.o.  Tel: +420-266 101 111 | **Magyarország**  Bayer Hungária KFT  Tel: +36-1-487 4100 |
| **Danmark**  Bayer A/S  Tlf: +45-45 235 000 | **Malta**  Alfred Gera and Sons Ltd.  Tel: +356-21 44 62 05 |
| **Deutschland**  Bayer Vital GmbH  Tel: +49-(0)214-30 513 48 | **Nederland**  Bayer B.V.  Tel: +31-23-799 1000 |
| **Eesti**  Bayer OÜ  Tel: +372-655 85 65 | **Norge**  Bayer AS  Tlf: +47-23 13 05 00 |
| **Ελλάδα**  Bayer Ελλάς ΑΒΕΕ  Τηλ: +30-210-618 75 00 | **Österreich**  Bayer Austria Ges. m. b. H.  Tel: +43-(0)1-711 460 |
| **España**  Bayer Hispania S.L.  Tel: +34-93-495 65 00 | **Polska**  Bayer Sp. z o.o.  Tel: +48-22-572 35 00 |
| **France**  Bayer HealthCare  Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54 | **Portugal**  Bayer Portugal, Lda.  Tel: +351-21-416 42 00 |
| **Hrvatska**  Bayer d.o.o.  Tel: + 385-(0)1-6599 900 | **România**  SC Bayer SRL  Tel: +40-(0)21-529 59 00 |
| **Ireland**  Bayer Limited  Tel: +353-(0)1-216 3300 | **Slovenija**  Bayer d. o. o.  Tel: +386-(0)1-58 14 400 |
| **Ísland**  Icepharma hf.  Sími: +354-540 80 00 | **Slovenská republika**  Bayer, spol. s r.o.  Tel: +421-(0)2-59 21 31 11 |
| **Italia**  Bayer S.p.A.  Tel: +39-02-3978 1 | **Suomi/Finland**  Bayer Oy  Puh/Tel: +358-(0)20-78521 |
| **Κύπρος**  NOVAGEM Limited  Τηλ: +357-22-48 38 58 | **Sverige**  Bayer AB  Tel: +46-(0)8-580 223 00 |
| **Latvija**  SIA Bayer  Tel: +371-67 84 55 63 |  |

**Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f’**

**Sorsi oħra ta’ informazzjoni**

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

Għal informazzjoni lokali skennja hawn biex tidħol fis-sit elettroniku https://www.pi.bayer.com/eylea2.

Kodiċi QR li jkollu l-link għall-fuljett ta’ tagħrif inkluż.

<--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**It-tagħrif li jmiss qed jingħata għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa 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 tingħata. F’każ li jiġi osservat xi wieħed minn dawn, armi l-prodott mediċinali.

Il-kunjett mhux miftuħ jista’ jinħażen barra mill-friġġ f’temperatura taħt 25 °C sa 24 siegħa. Wara li jinfetaħ il-kunjett, ipproċedi f’kondizzjonijiet asettiċi.

Għall-injezzjoni ġol-vitriju għandha tintuża labra għall-injezzjoni ta’ 30 G x ½ pulzier.

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 1. | Neħħi l-għatu tal-plastik u ddisinfetta l-parti ta’ barra tat-tapp tal-gomma tal-kunjett. |  |
| 2. | Waħħal il-labra 18 G biex tiffiltra ta’ 5 mikroni fornuta fil-kartuna mas-siringa Luer lock sterili ta’ 1 mL. |  |
| 3. | Imbotta l-labra biex tiffiltra fiċ-ċentru tat-tapp tal-kunjett sakemm il-labra tidħol 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’ Eylea 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. Kompli 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-planġer ikun miġbud biżżejjed lura meta tkun qed tbattal il-kunjett biex tbattal il-labra biex tiffiltra kompletament. | |
| 6. | Neħħi l-labra biex tiffiltra u armiha kif jixraq. Nota: Il-labra biex tiffiltra m’għandhiex tintuża għall-injezzjoni ġol-vitriju. | |
| 7. | Bl-użu ta’ teknika asettika, ilwi b’mod sod il-labra 30 G x ½ pulzier tal-injezzjoni fuq il-ponta Luer-lock tas-siringa |  |
| 8. | Waqt li żżomm is-siringa bil-labra tipponta ’l fuq, iċċekkja s-siringa għall-bżieżaq. Jekk ikun hemm xi bżieżaq, tektek is-siringa bil-mod b’subgħajk sakemm il-bżieżaq jitilgħu ’l fuq. |  |
| 9. | Elimina l-bżieżaq kollha u neħħi prodott mediċinali żejjed billi tgħafas il-plunġer l-isfel bil-mod biex iġġib it-tarf ċatt tal-planġer mal-linja li timmarka 0.05 mL fuq is-siringa. | |
|  |  |  |
| 10. | Il-kunjett huwa għall-użu ta’ darba biss. L-estrazzjoni ta’ dożi multipli minn kunjett wieħed tista’ żżid ir-riskju ta’ kontaminazzjoni u ta’ 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-liġijiet lokali. | |

**Fuljett ta’ tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent**

**Eylea 114.3 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni**

aflibercept

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

1. Żomm dan il-fuljett. Jista’ jkollok bżonn terġa’ taqrah.
2. Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
3. 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’inhu Eylea u għalxiex jintuża

2. X’għandek tkun taf qabel ma tirċievi Eylea

3. Kif se jingħata Eylea

4. Effetti sekondarji possibbli

1. Kif taħżen Eylea

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. **X’inhu Eylea u għalxiex jintuża**

**X’inhu Eylea**

Eylea fih is-sustanza attiva aflibercept. Jagħmel parti minn grupp ta’ mediċini msejħa sustanzi kontra n-neovaskularizzazzjoni.

It-tabib tiegħek se jinjetta Eyleafl-għajn tiegħek biex jittratta disturbi fl-għajnejn fl-adulti msejħa:

* deġenerazzjoni makulari relatata mal-età mxarrba (AMD imxarrba - *wet age-related macular degeneration*)
* indeboliment fil-vista kkawżat minn edima makulari dijabetika (DME - *diabetic macular oedema*).

Dawn id-disturbi jaffettwaw il-makula. Il-makula hija l-parti ċentrali tal-membrana sensittiva għad-dawl fin-naħa ta’ wara tal-għajn. Hija responsabbli għal vista ċara.

AMD imxarrab hija kkawżata meta kanali tad-demm mhux normali jiffurmaw u jikbru taħt il-makula. Il-kanali tad-demm mhux normali jistgħu jnixxu fluwidu jew demm fl-għajn. Il-kanali tad-demm li jnixxu u jikkawżaw nefħa tal-makula jikkawżaw DME. Iż-żewġ disturbi jistgħu jaffettwaw il-vista tiegħek.

**Kif jaħdem Eylea**

Eylea jwaqqaf it-tkabbir ta’ kanali tad-demm mhux normali ġodda fl-għajn. Eylea jista’ jgħin jistabbilizza u ħafna drabi jtejjeb il-vista.

1. **X’għandek tkun taf qabel ma tirċievi Eylea**

**Mhux se tirċievi Eylea jekk inti**

1. allerġiku għal aflibercept jew għal xi sustanza oħra ta’ din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6)
2. għandek infezzjoni fl-għajn jew madwar l-għajn
3. għandek uġigħ jew ħmura fl-għajn (infjammazzjoni severa fl-għajn).

**Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib tiegħek **qabel tirċievi** Eylea jekk inti:

* għandek glawkoma - kundizzjoni fl-għajn ikkawżata minn pressjoni għolja fl-għajn
* għandek passat mediku ta’ leħħiet ta’ dawl jew tikek skuri jiċċaqalqu u jekk id-daqs jew in-numru tagħhom jiżdied f’daqqa
* kellek operazzjoni fl-għajnejn fl-aħħar 4 ġimgħat jew hija ppjanata operazzjoni fl-għajnejn fl-4 ġimgħat li ġejjin.

Għid lit-tabib tiegħek **immedjatament jekk** tiżviluppa:

- ħmura fl-għajn

- uġigħ fl-għajnejn

- żieda fl-iskumdità

- vista mċajpra jew imnaqqsa

- żieda fis-sensittività għad-dawl

Dawn jistgħu jkunu sintomi ta’ infjammazzjoni jew infezzjoni u t-tabib tiegħek jista’ jieqaf jagħtik Eylea.

Barra dan, huwa importanti għalik li tkun taf li:

* is-sigurtà u l-effikaċja ta’ Eylea meta jingħata fiż-żewġ għajnejn fl-istess waqt ma ġewx studjati u użu bħal dan jista’ jżid ir-riskju ta’ effetti sekondarji.
* injezzjonijiet ta’ Eylea jistgħu jikkawżaw żieda tal-pressjoni fl-għajn f’xi pazjenti fi żmien 60 minuta mill-injezzjoni. It-tabib tiegħek se jissorvelja dan wara kull injezzjoni.
* it-tabib tiegħek se jiċċekkja għal fatturi ta’ riskju oħrajn li jistgħu jżidu ċ-ċans ta’ tiċrita jew qlugħ ta’ wieħed mis-saffi fuq wara tal-għajn. F’każijiet bħal dawn it-tabib tiegħek se jagħtik Eylea b’attenzjoni.
* nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament u għal mill-inqas 4 xhur wara l-aħħar injezzjoni ta’ Eylea.

L-użu ta’ sustanzi simili għal dawk li jinsabu f’Eylea huwa potenzjalment relatat mar-riskju li emboli tad-demm jimblukkaw kanali tad-demm, li jista’ jwassal għal attakk tal-qalb jew puplesija. Teoretikament, dan jista’ jseħħ ukoll wara injezzjoni ta’ Eylea fl-għajn. Jekk kellek puplesija, puplesija żgħira jew attakk tal-qalb fl-aħħar 6 xhur, it-tabib tiegħek se jagħtik Eylea b’attenzjoni.

**Tfal u adolexxenti**

L-użu ta Eylea fi tfal jew adolexxenti taħt 18-il sena ma ġiex studjat għax il-mard indikat fil-biċċa l-kbira jseħħ fl-adulti. Għalhekk, l-użu tiegħu f’dan il-grupp ta’ età mhux rilevanti.

**Mediċini oħra u Eylea**

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

**Tqala u treddigħ**

- Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament u għal mill-inqas 4 xhur wara l-aħħar injezzjoni ta’ Eylea.

- Hemm esperjenza limitata dwar l-użu ta’ Eylea f’nisa tqal. In-nisa m’għandhomx jirċievu Eyleawaqt it-tqala sakemm il-benefiċċju potenzjali għall-mara ma jkunx akbar mir-riskju potenzjali għat-tarbija fil-ġuf.

- Ammonti żgħar ta’ Eylea jistgħu jgħaddu fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. L-effett fuq trabi tat-twelid/trabi li qed jiġu mredda’ mhux magħruf. Eylea mhux rakkomandat waqt it-treddigħ.

Għalhekk, jekk inti tqila jew qed tredda’, taħseb li tista’ tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel ma tirċievi din il-mediċina.

**Sewqan u tħaddim ta’ magni**

Wara li tirċievi Eylea jista’ jkollok xi problemi temporanji fil-vista. Issuqx u tużax magni meta jkollok esperjenza ta’ dawn.

**Eylea fih polysorbate 20**

Din il-mediċina fiha 0.021 mg ta’ polysorbate 20 f’kull doża ta’ 0.07 ml li huwa ekwivalenti għal 0.3 mg/ml. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allerġiċi. Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek xi allerġija magħrufa.

1. **Kif se jingħata Eylea**

Id-doża rakkomandata hija ta’ 8 mg aflibercept għal kull injezzjoni.

* Se tirċievi injezzjoni waħda kull xahar għall-ewwel 3 xhur.
* Wara dan, tista’ tirċievi injezzjonijiet sa kull 6 xhur. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi dwar il-frekwenza abbażi tal-kundizzjoni tal-għajn tiegħek.
* Jekk it-tabib tiegħek jibdel it-trattament tiegħek għal Eylea 114.3 mg/ml, it-tabib tiegħek se jiddeċiedi dwar il-frekwenza wara l-ewwel injezzjoni.

**Metodu ta’ kif għandu jingħata**

It-tabib tiegħek se jinjetta Eylea f’għajnejk (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 qatra għall-għajnejn (loppju lokali) biex imewwet l-għajn biex inaqqas jew jevita uġigħ ikkawżat mill-injezzjoni.

**Jekk tinsa tieħu doża ta’ Eylea**

Agħmel appuntament ġdid mat-tabib tiegħek kemm jista’ jkun malajr.

**Jekk twaqqaf it-trattament b’Eylea**

Kellem lit-tabib tiegħek qabel twaqqaf it-trattament. It-twaqqif tat-trattament jista’ jżid ir-riskju tiegħek ta’ telf tal-vista u l-vista tiegħek tista’ tmur għall-agħar.

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

**4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista’ tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f’kulħadd.

L-effetti sekondarji tal-injezzjoni ta’ Eylea huma kkawżati mill-mediċina nnifisha jew mill-proċedura tal-injezzjoni u fil-biċċa l-kbira jaffettwaw l-għajn.

**Xi effetti sekondarji jistgħu jkunu serji**

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament jekk għandek xi waħda minn dawn li ġejjin:

* effett sekondarju komuni, li jista’ jaffettwa sa persuna waħda minn kull 10
* il-lenti tiċċajpar (katarretta)
* fsada fin-naħa ta’ wara tal-għajn (emorraġija fir-retina)
* żieda tal-pressjoni ġewwa l-għajn
* fsada fl-għajn (emorraġija fil-vitriju)
* effett sekondarju mhux komuni, li jista’ jaffettwa sa persuna waħda minn kull 100
* ċertu forom ta’ ittapnar tal-lenti (katarretta subkapsulari/nukleari)
* qlugħ, tiċrita jew fsada mis-saff sensittiv għad-dawl fin-naħa ta’ wara tal-għajn, li jwassal għal leħħ ta’ dawl flimkien ma’ tikek, li kultant javvanzaw għal telf tal-vista (qlugħ jew tiċrita tar-retina)

**Effetti sekondarji possibbli oħra**

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

* reazzjonijiet allerġiċi

- tikka li tiċċaqlaq fil-vista tiegħek (tikek fil-vitriju)

- qlugħ tas-sustanza qisha ġell ġewwa l-għajn (qlugħ tal-vitriju)

- tnaqqis fl-akutezza tal-vista

- uġigħ fl-għajnejn

- fsada ġewwa l-għajn (emorraġija konġuntivali)

* ħsara lis-saff trasparenti tal-boċċa tal-għajn quddiem il-ħabba tal-għajn (keratite bil-ponot, barxa fil-kornea)

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

* qlugħ jew tiċrita ta’ wieħed mis-saffi fin-naħa ta’ wara tal-għajn, li jwassal għal leħħ ta’ dawl flimkien ma tikek li kultant javanzaw għal telf tal-vista (tiċrita/qlugħ tal-epitelju tal-pigment tar-retina)
* infjammazzjoni tal-ħabba tal-għajn, ta’ partijiet oħra tal-għajn, jew tas-sustanza qisha ġell ta’ ġol-għajn (uveite, irite, iridoċiklite, vitrite)
* ċertu forom ta’ ittapnar tal-lenti (katarretta kortikali)
* ħsara fis-saff ta’ quddiem tal-boċċa tal-għajn (erożjoni tal-kornea)
* vista mċajpra
* uġigħ fl-għajn fis-sit tal-injezzjoni
* sensazzjoni ta’ xi ħaġa barranija fl-għajn
* żieda fid-dmugħ
* fsada fis-sit tal-injezzjoni
* ħmura fl-għajn
* nefħa tal-kappell tal-għajn
* ħmura fl-għajn (iperimija fl-għajn)
* irritazzjoni fis-sit tal-injezzjoni

**Rari** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1 000):

* nefħa tas-saff ta’ quddiem tal-boċċa tal-għajn (edima fil-kornea)
* il-lenti tittappan (opaċitajiet tal-lenti)
* deġenerazzjoni tal-membrana sensittiva għad-dawl fin-naħa ta’ wara tal-għajn (deġenerazzjoni tar-retina)
* irritazzjoni tal-kappell tal-għajn

**Mhux magħrufa** (ma tistax tittieħed stima tal-frekwenza mid-*data* disponibbli):

* infjammazzjoni tal-parti l-bajda tal-għajn assoċjata ma’ ħmura u uġigħ (sklerite)

Minbarra ta’ fuq, jistgħu jseħħu wkoll l-effetti sekondarji li ġejjin:

* sensazzjoni mhux normali fl-għajn
* ħsara fis-superfiċje tas-saff trasparenti fil-parti ta’ quddiem tal-għajn (difett fl-epitelju tal-kornea)
* infjammazzjoni ta’ partijiet oħra tal-għajn (leħħa fil-kompartament anterjuri)
* infjammazzjoni serja jew infezzjoni ġewwa l-għajn (endoftalmite)
* telf tal-vista
* il-lenti tittappan minħabba korriment (katarretta trawmatika)
* materja fl-għajn (ipopijon)
* reazzjonijiet allerġiċi severi

**Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett.Tista’ wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali mniżżla f’[Appendix V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista’ tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta’ din il-mediċina.

**5. Kif taħżen Eylea**

* 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 wara JIS. Id-data ta’ meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta’ dak ix-xahar.
* Aħżen fi friġġ (2°C ‑ 8°C). Tagħmlux fil-friża.
* Il-kunjett mhux miftuħ jista’ jinħażen barra mill-friġġ taħt 25°C sa 24 siegħa.
* Żomm il-kunjett fil-kartuna ta’ barra sabiex tilqa’ mid-dawl.

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

**X’fih Eylea**

1. Is-sustanza attiva hi: aflibercept. 1 mL ta’ soluzzjoni fih 114.3 mg aflibercept. Kull kunjett fih 0.263 mL. Dan jipprovdi ammont li jista’ jintuża biex tingħata doża waħda ta’ 0.07 ml li fiha 8 mg aflibercept.
2. Is-sustanzi l-oħra huma: sucrose, arginine hydrochloride, histidine hydrochloride monohydrate, histidine, polysorbate 20, ilma għall-injezzjonijiet.

Għal aktar informazzjoni ara ‘Eylea fih polysorbate 20’ fis-sezzjoni 2.

**Kif jidher Eylea u l-kontenut tal-pakkett**

Eylea huwa soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni). Is-soluzzjoni hija bla kulur sa isfar ċar.

Daqs tal-pakkett: kunjett wieħed + labra biex tiffiltra waħda.

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

Bayer AG

51368 Leverkusen

Il-Ġermanja

**Manifattur**

Bayer AG

Müllerstraße 178

13353 Berlin

Il-Ġermanja

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

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Bayer SA-NV  Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11 | **Lietuva**  UAB Bayer  Tel. +37 05 23 36 868 |
| **България**  Байер България ЕООД  Tел.: +359 (0)2 4247280 | **Luxembourg/Luxemburg**  Bayer SA-NV  Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11 |
| **Česká republika**  Bayer s.r.o.  Tel: +420 266 101 111 | **Magyarország**  Bayer Hungária KFT  Tel:+36 14 87-41 00 |
| **Danmark**  Bayer A/S  Tlf: +45 45 23 50 00 | **Malta**  Alfred Gera and Sons Ltd.  Tel: +35 621 44 62 05 |
| **Deutschland**  Bayer Vital GmbH  Tel: +49 (0)214-30 513 48 | **Nederland**  Bayer B.V.  Tel: +31-23 – 799 1000 |
| **Eesti**  Bayer OÜ  Tel: +372 655 8565 | **Norge**  Bayer AS  Tlf: +47 23 13 05 00 |
| **Ελλάδα**  Bayer Ελλάς ΑΒΕΕ  Τηλ: +30-210-61 87 500 | **Österreich**  Bayer Austria Ges.m.b.H.  Tel: +43-(0)1-711 46-0 |
| **España**  Bayer Hispania S.L.  Tel: +34-93-495 65 00 | **Polska**  Bayer Sp. z o.o.  Tel: +48 22 572 35 00 |
| **France**  Bayer HealthCare  Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54 | **Portugal**  Bayer Portugal, Lda.  Tel: +351 21 416 42 00 |
| **Hrvatska**  Bayer d.o.o.  Tel: +385-(0)1-6599 900 | **România**  SC Bayer SRL  Tel: +40 21 529 59 00 |
| **Ireland**  Bayer Limited  Tel: +353 1 216 3300 | **Slovenija**  Bayer d. o. o.  Tel: +386 (0)1 58 14 400 |
| **Ísland**  Icepharma hf.  Sími: +354 540 8000 | **Slovenská republika**  Bayer spol. s r.o.  Tel. +421 2 59 21 31 11 |
| **Italia**  Bayer S.p.A.  Tel: +39 02 397 8 1 | **Suomi/Finland**  Bayer Oy  Puh/Tel: +358- 20 785 21 |
| **Κύπρος**  NOVAGEM Limited  Tηλ: +357 22 48 38 58 | **Sverige**  Bayer AB  Tel: +46 (0) 8 580 223 00 |
| **Latvija**  SIA Bayer  Tel: +371 67 84 55 63 |  |

**Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f’**

**Sorsi oħra ta’ informazzjoni**

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

Għal informazzjoni lokali skennja hawn biex tidħol fis-sit elettroniku <https://www.pi.bayer.com/eylea3>.

Kodiċi QR li jkollu l-link għall-fuljett ta’ tagħrif inkluż.

--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

It-tagħrif li jmiss qed jingħata għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss:

Il-kunjett huwa għall-użu ta’ darba f’għajn waħda biss. L-estrazzjoni ta’ dożi multipli minn kunjett wieħed tista’ żżid ir-riskju ta’ kontaminazzjoni u ta’ infezzjoni sussegwenti.

**Tużax** jekk il-pakkett jew il-komponenti tiegħu jkunu skaduti, ikollhom xi ħsara, jew ikunu ġew imbagħbsa.

Iċċekkja t-tikketta fuq il-kunjett biex tkun ċert li għandek il-qawwa ta’ Eylea li beħsiebek tuża. Id-doża ta’ 8 mg teħtieġ l-użu tal-kunjett ta’ Eylea 114.3 mg/mL.

L-injezzjoni ġol-vitriju għandha ssir permezz ta’ labra tal-injezzjoni ta’ 30 G × ½ pulzier *(mhux inkluża)*.

L-użu ta’ labra ta’ daqs iżgħar (gauge ogħla) mill-labra tal-injezzjoni rakkomandata ta’ 30 G × ½ pulzier jista’ jwassal għal żieda fil-forzi tal-injezzjoni.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 1. | Qabel l-għoti, spezzjona s-soluzzjoni għall-injezzjoni viżwalment.  **Tużax** il-kunjett jekk jiġu osservati xi frak, is-soluzzjoni tkun imċajpra jew tkun bidlet il-kulur. | |
| 2. | Neħħi l-għatu tal-plastik u ddisinfetta l-parti ta’ barra tat-tapp tal-gomma tal-kunjett. |  |
| 3. | Uża teknika asettika biex twettaq passi 3‑10. Waħħal il-labra biex tiffiltra fornuta fil-kartuna mas-siringa Luer‑lock sterili ta’ 1 mL. |  |
| 4. | Imbotta l-labra biex tiffiltra fiċ-ċentru tat-tapp tal-kunjett sakemm il-labra tidħol kompletament fil-kunjett u t-tarf imiss il-qiegħ jew it-tarf tal-qiegħ tal-kunjett. | |
| 5. | Iġbed il-kontenut kollu tal-kunjett ta’ Eylea 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. Kompli mejjel il-kunjett waqt li tkun qed tiġbed u żomm il-ponta angulata tal-labra biex tiffiltra taħt il-wiċċ tal-likwidu. | |
| C:\Users\GBHPS\AppData\Local\Temp\4\ST4\Production\97e2f9dd-f077-40fb-a38e-7a2ad4836b7d\Images/png/584128907__Web.png | ponta angulata tal-labra tipponta l’isfel  soluzzjoni |
| 6. | Kun żgur li l-bastun tal-planġer ikun miġbud biżżejjed lura meta tkun qed tbattal il-kunjett biex tbattal il-labra biex tiffiltra kompletament. Wara l-injezzjoni kwalunkwe prodott mhux użat għandu jintrema. | |
| 7. | Neħħi l-labra biex tiffiltra u armiha kif jixraq. **Nota:** Il-labra biex tiffiltra **m’għandhiex** tintuża għall-injezzjoni ġol-vitriju. | |
| 8. | Ilwi b’mod sod il-labra 30 G × ½ pulzier tal-injezzjoni fuq il-ponta Luer-lock tas-siringa |  |
| 9. | Waqt li żżomm is-siringa bil-labra tipponta ’l fuq, iċċekkja s-siringa għall-bżieżaq. Jekk ikun hemm xi bżieżaq, tektek is-siringa bil-mod b’subgħajk sakemm il-bżieżaq jitilgħu ’l fuq. |  |
| 10. | Biex telimina l-bżieżaq kollha u biex neħħi prodott mediċinali żejjed, agħfas il-plunġer l-isfel bil-mod biex iġġib it-tarf ċatt tal-planġer mal-linja li timmarka **0.07 mL** fuq is-siringa. | |
| |  | | --- | |  | | soluzzjoni wara li tneħħi l-bżieżaq tal-arja u l-prodott mediċinali żejjed  linja tad-doża għal 0.07 ml  xifer ċatt tal-planġer | | |

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

**Fuljett ta’ tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent**

**Eylea 114.3 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni f’siringa mimlija għal-lest**

aflibercept

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

1. Żomm dan il-fuljett. Jista’ jkollok bżonn terġa’ taqrah.
2. Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
3. 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’inhu Eylea u għalxiex jintuża

2. X’għandek tkun taf qabel ma tirċievi Eylea

3. Kif se jingħata Eylea

4. Effetti sekondarji possibbli

1. Kif taħżen Eylea

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. **X’inhu Eylea u għalxiex jintuża**

**X’inhu Eylea**

Eylea fih is-sustanza attiva aflibercept. Jagħmel parti minn grupp ta’ mediċini msejħa sustanzi kontra n-neovaskularizzazzjoni.

It-tabib tiegħek se jinjetta Eyleafl-għajn tiegħek biex jittratta disturbi fl-għajnejn fl-adulti msejħa:

* deġenerazzjoni makulari relatata mal-età mxarrba (AMD imxarrba - *wet age-related macular degeneration*)
* indeboliment fil-vista kkawżat minn edima makulari dijabetika (DME - *diabetic macular oedema*).

Dawn id-disturbi jaffettwaw il-makula. Il-makula hija l-parti ċentrali tal-membrana sensittiva għad-dawl fin-naħa ta’ wara tal-għajn. Hija responsabbli għal vista ċara.

AMD imxarrba hija kkawżata meta kanali tad-demm mhux normali jiffurmaw u jikbru taħt il-makula. Il-kanali tad-demm mhux normali jistgħu jnixxu fluwidu jew demm fl-għajn. Il-kanali tad-demm li jnixxu u jikkawżaw nefħa tal-makula jikkawżaw DME. Iż-żewġ disturbi jistgħu jaffettwaw il-vista tiegħek.

**Kif jaħdem Eylea**

Eylea jwaqqaf it-tkabbir ta’ kanali tad-demm mhux normali ġodda fl-għajn. Eylea jista’ jgħin jistabbilizza u ħafna drabi jtejjeb il-vista.

1. **X’għandek tkun taf qabel ma tirċievi Eylea**

**Mhux se tirċievi Eylea jekk inti**

1. allerġiku għal aflibercept jew għal xi sustanza oħra ta’ din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6)
2. għandek infezzjoni fl-għajn jew madwar l-għajn
3. għandek uġigħ jew ħmura fl-għajn (infjammazzjoni severa fl-għajn).

**Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib tiegħek **qabel tirċievi** Eylea jekk inti:

* għandek glawkoma – kundizzjoni fl-għajn ikkawżata minn pressjoni għolja fl-għajn
* għandek passat mediku ta’ leħħiet ta’ dawl jew tikek skuri jiċċaqalqu u jekk id-daqs jew in-numru tagħhom jiżdied f’daqqa
* kellek operazzjoni fl-għajnejn fl-aħħar 4 ġimgħat jew hija ppjanata operazzjoni fl-għajnejn fl-4 ġimgħat li ġejjin.

Għid lit-tabib tiegħek **immedjatament jekk** tiżviluppa:

- ħmura fl-għajn

- uġigħ fl-għajnejn

- żieda fl-iskumdità

- vista mċajpra jew imnaqqsa

- żieda fis-sensittività għad-dawl

Dawn jistgħu jkunu sintomi ta’ infjammazzjoni jew infezzjoni u t-tabib tiegħek jista’ jieqaf jagħtik Eylea.

Barra dan, huwa importanti għalik li tkun taf li:

* is-sigurtà u l-effikaċja ta’ Eylea meta jingħata fiż-żewġ għajnejn fl-istess waqt ma ġewx studjati u użu bħal dan jista’ jżid ir-riskju ta’ effetti sekondarji.
* injezzjonijiet ta’ Eylea jistgħu jikkawżaw żieda tal-pressjoni fl-għajn f’xi pazjenti fi żmien 60 minuta mill-injezzjoni. It-tabib tiegħek se jissorvelja dan wara kull injezzjoni.
* it-tabib tiegħek se jiċċekkja għal fatturi ta’ riskju oħrajn li jistgħu jżidu ċ-ċans ta’ tiċrita jew qlugħ ta’ wieħed mis-saffi fuq wara tal-għajn. F’każijiet bħal dawn it-tabib tiegħek se jagħtik Eylea b’attenzjoni.
* nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament u għal mill-inqas 4 xhur wara l-aħħar injezzjoni ta’ Eylea.

L-użu ta’ sustanzi simili għal dawk li jinsabu f’Eylea huwa potenzjalment relatat mar-riskju li emboli tad-demm jimblukkaw kanali tad-demm, li jista’ jwassal għal attakk tal-qalb jew puplesija. Teoretikament, dan jista’ jseħħ ukoll wara injezzjoni ta’ Eylea fl-għajn. Jekk kellek puplesija, puplesija żgħira jew attakk tal-qalb fl-aħħar 6 xhur, it-tabib tiegħek se jagħtik Eylea b’attenzjoni.

**Tfal u adolexxenti**

L-użu ta Eylea fi tfal jew adolexxenti taħt 18-il sena ma ġiex studjat għax il-mard indikat fil-biċċa l-kbira jseħħ fl-adulti. Għalhekk, l-użu tiegħu f’dan il-grupp ta’ età mhux rilevanti.

**Mediċini oħra u Eylea**

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

**Tqala u treddigħ**

- Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament u għal mill-inqas 4 xhur wara l-aħħar injezzjoni ta’ Eylea.

- Hemm esperjenza limitata dwar l-użu ta’ Eylea f’nisa tqal. In-nisa m’għandhomx jirċievu Eyleawaqt it-tqala sakemm il-benefiċċju potenzjali għall-mara ma jkunx akbar mir-riskju potenzjali għat-tarbija fil-ġuf.

- Ammonti żgħar ta’ Eylea jistgħu jgħaddu fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. L-effett fuq trabi tat-twelid/trabi li qed jiġu mredda’ mhux magħruf. Eylea mhux rakkomandat waqt it-treddigħ.

Għalhekk, jekk inti tqila jew qed tredda’, taħseb li tista’ tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel ma tirċievi din il-mediċina.

**Sewqan u tħaddim ta’ magni**

Wara li tirċievi Eylea jista’ jkollok xi problemi temporanji fil-vista. Issuqx u tużax magni meta jkollok esperjenza ta’ dawn.

**Eylea fih polysorbate 20**

Din il-mediċina fiha 0.021 mg ta’ polysorbate 20 f’kull doża ta’ 0.07 ml li huwa ekwivalenti għal 0.3 mg/ml. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allerġiċi. Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek xi allerġija magħrufa.

1. **Kif se jingħata Eylea**

Id-doża rakkomandata hija ta’ 8 mg aflibercept għal kull injezzjoni.

* Se tirċievi injezzjoni waħda kull xahar għall-ewwel 3 xhur.
* Wara dan, tista’ tirċievi injezzjonijiet sa kull 6 xhur. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi dwar il-frekwenza abbażi tal-kundizzjoni tal-għajn tiegħek.
* Jekk it-tabib tiegħek jibdel it-trattament tiegħek għal Eylea 114.3 mg/ml, it-tabib tiegħek se jiddeċiedi dwar il-frekwenza wara l-ewwel injezzjoni.

**Metodu ta’ kif għandu jingħata**

It-tabib tiegħek se jinjetta Eylea f’għajnejk (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 qatra għall-għajnejn (loppju lokali) biex imewwet l-għajn biex inaqqas jew jevita wġigħ ikkawżat mill-injezzjoni.

**Jekk tinsa tieħu doża ta’ Eylea**

Agħmel appuntament ġdid mat-tabib tiegħek kemm jista’ jkun malajr.

**Jekk twaqqaf it-trattament b’Eylea**

Kellem lit-tabib tiegħek qabel twaqqaf it-trattament. It-twaqqif tat-trattament jista’ jżid ir-riskju tiegħek ta’ telf tal-vista u l-vista tiegħek tista’ tmur għall-agħar.

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

**4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista’ tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f’kulħadd.

L-effetti sekondarji tal-injezzjoni ta’ Eylea huma kkawżati mill-mediċina nnifisha jew mill-proċedura tal-injezzjoni u fil-biċċa l-kbira jaffettwaw l-għajn.

**Xi effetti sekondarji jistgħu jkunu serji**

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament jekk għandek xi waħda minn dawn li ġejjin:

* effett sekondarju komuni, li jista’ jaffettwa sa persuna waħda minn kull 10
* il-lenti tiċċajpar (katarretta)
* fsada fin-naħa ta’ wara tal-għajn (emorraġija fir-retina)
* żieda tal-pressjoni ġewwa l-għajn
* fsada fl-għajn (emorraġija fil-vitriju)
* effett sekondarju mhux komuni, li jista’ jaffettwa sa persuna waħda minn kull 100
* ċertu forom ta’ ittapnar tal-lenti (katarretta subkapsulari/nukleari)
* qlugħ, tiċrita jew fsada mis-saff sensittiv għad-dawl fin-naħa ta’ wara tal-għajn, li jwassal għal leħħ ta’ dawl flimkien ma’ tikek, li kultant javvanzaw għal telf tal-vista (qlugħ jew tiċrita tar-retina)

**Effetti sekondarji possibbli oħra**

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

* reazzjonijiet allerġiċi

- tikka li tiċċaqlaq fil-vista tiegħek (tikek fil-vitriju)

- qlugħ tas-sustanza qisha ġell ġewwa l-għajn (qlugħ tal-vitriju)

- tnaqqis fl-akutezza tal-vista

- uġigħ fl-għajnejn

- fsada ġewwa l-għajn (emorraġija konġuntivali)

* ħsara lis-saff trasparenti tal-boċċa tal-għajn quddiem il-ħabba tal-għajn (keratite bil-ponot, barxa fil-kornea)

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

* qlugħ jew tiċrita ta’ wieħed mis-saffi fin-naħa ta’ wara tal-għajn, li jwassal għal leħħ ta’ dawl flimkien ma tikek li kultant javanzaw għal telf tal-vista (tiċrita/qlugħ tal-epitelju tal-pigment tar-retina)
* infjammazzjoni tal-ħabba tal-għajn, ta’ partijiet oħra tal-għajn, jew tas-sustanza qisha ġell ta’ ġol-għajn (uveite, irite, iridoċiklite, vitrite)
* ċertu forom ta’ ittapnar tal-lenti (katarretta kortikali)
* ħsara fis-saff ta’ quddiem tal-boċċa tal-għajn (erożjoni tal-kornea)
* vista mċajpra
* uġigħ fl-għajn fis-sit tal-injezzjoni
* sensazzjoni ta’ xi ħaġa barranija fl-għajn
* żieda fid-dmugħ
* fsada fis-sit tal-injezzjoni
* ħmura fl-għajn
* nefħa tal-kappell tal-għajn
* ħmura fl-għajn (iperimija fl-għajn)
* irritazzjoni fis-sit tal-injezzjoni

**Rari** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1 000):

* nefħa tas-saff ta’ quddiem tal-boċċa tal-għajn (edima fil-kornea)
* il-lenti tittappan (opaċitajiet tal-lenti)
* deġenerazzjoni tal-membrana sensittiva għad-dawl fin-naħa ta’ wara tal-għajn (deġenerazzjoni tar-retina)
* irritazzjoni tal-kappell tal-għajn

**Mhux magħrufa** (ma tistax tittieħed stima tal-frekwenza mid-*data* disponibbli):

* infjammazzjoni tal-parti l-bajda tal-għajn assoċjata ma’ ħmura u uġigħ (sklerite)

Minbarra ta’ fuq, jistgħu jseħħu wkoll l-effetti sekondarji li ġejjin:

* sensazzjoni mhux normali fl-għajn
* ħsara fis-superfiċje tas-saff trasparenti fil-parti ta’ quddiem tal-għajn (difett fl-epitelju tal-kornea)
* infjammazzjoni ta’ partijiet oħra tal-għajn (leħħa fil-kompartament anterjuri)
* infjammazzjoni serja jew infezzjoni ġewwa l-għajn (endoftalmite)
* telf tal-vista
* il-lenti tittappan minħabba korriment (katarretta trawmatika)
* materja fl-għajn (ipopijon)
* reazzjonijiet allerġiċi severi

**Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett.Tista’ wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali mniżżla f’[Appendix V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista’ tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta’ din il-mediċina.

**5. Kif taħżen Eylea**

* 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 wara JIS. Id-data ta’ meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta’ dak ix-xahar.
* Aħżen fi friġġ (2°C ‑ 8°C). Tagħmlux fil-friża.
* Żomm is-siringa mimlija għal-lest fil-folja tagħha u fil-kartuna ta’ barra sabiex tilqa’ mid-dawl.
* Qabel l-użu, il-folja mhux miftuħa tista’ tinħażen barra mill-friġġ f’temperatura taħt 25 °C għal perjodu sa 24 siegħa.

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

**X’fih Eylea**

1. Is-sustanza attiva hi: aflibercept. 1 mL ta’ soluzzjoni fih 114.3 mg aflibercept. Kull siringa mimlija għal-lest fiha 0.184 mL. Dan jipprovdi ammont li jista’ jintuża biex tingħata doża waħda ta’ 0.07 mL li fiha 8 mg aflibercept.
2. Is-sustanzi l-oħra huma: sucrose, arginine hydrochloride, histidine hydrochloride monohydrate, histidine, polysorbate 20, ilma għall-injezzjonijiet.

Għal aktar informazzjoni ara ‘Eylea fih polysorbate 20’ fis-sezzjoni 2.

**Kif jidher Eylea u l-kontenut tal-pakkett**

Eylea 114.3 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni f’siringa mimlija għal-lest hija soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni). Is-soluzzjoni hija bla kulur sa isfar ċar.

Daqs tal-pakkett: siringa mimlija għal-lest waħda.

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

Bayer AG

51368 Leverkusen

Il-Ġermanja

**Manifattur**

Bayer AG

Müllerstraße 178

13353 Berlin

Il-Ġermanja

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

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Bayer SA-NV  Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11 | **Lietuva**  UAB Bayer  Tel. +37 05 23 36 868 |
| **България**  Байер България ЕООД  Tел.: +359 (0)2 4247280 | **Luxembourg/Luxemburg**  Bayer SA-NV  Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11 |
| **Česká republika**  Bayer s.r.o.  Tel: +420 266 101 111 | **Magyarország**  Bayer Hungária KFT  Tel:+36 14 87-41 00 |
| **Danmark**  Bayer A/S  Tlf: +45 45 23 50 00 | **Malta**  Alfred Gera and Sons Ltd.  Tel: +35 621 44 62 05 |
| **Deutschland**  Bayer Vital GmbH  Tel: +49 (0)214-30 513 48 | **Nederland**  Bayer B.V.  Tel: +31-23 – 799 1000 |
| **Eesti**  Bayer OÜ  Tel: +372 655 8565 | **Norge**  Bayer AS  Tlf: +47 23 13 05 00 |
| **Ελλάδα**  Bayer Ελλάς ΑΒΕΕ  Τηλ: +30-210-61 87 500 | **Österreich**  Bayer Austria Ges.m.b.H.  Tel: +43-(0)1-711 46-0 |
| **España**  Bayer Hispania S.L.  Tel: +34-93-495 65 00 | **Polska**  Bayer Sp. z o.o.  Tel: +48 22 572 35 00 |
| **France**  Bayer HealthCare  Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54 | **Portugal**  Bayer Portugal, Lda.  Tel: +351 21 416 42 00 |
| **Hrvatska**  Bayer d.o.o.  Tel: +385-(0)1-6599 900 | **România**  SC Bayer SRL  Tel: +40 21 529 59 00 |
| **Ireland**  Bayer Limited  Tel: +353 1 216 3300 | **Slovenija**  Bayer d. o. o.  Tel: +386 (0)1 58 14 400 |
| **Ísland**  Icepharma hf.  Sími: +354 540 8000 | **Slovenská republika**  Bayer spol. s r.o.  Tel. +421 2 59 21 31 11 |
| **Italia**  Bayer S.p.A.  Tel: +39 02 397 8 1 | **Suomi/Finland**  Bayer Oy  Puh/Tel: +358- 20 785 21 |
| **Κύπρος**  NOVAGEM Limited  Tηλ: +357 22 48 38 58 | **Sverige**  Bayer AB  Tel: +46 (0) 8 580 223 00 |
| **Latvija**  SIA Bayer  Tel: +371 67 84 55 63 |  |

**Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f’**

**Sorsi oħra ta’ informazzjoni**

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

Għal informazzjoni lokali skennja hawn biex tidħol fis-sit elettroniku <https://www.pi.bayer.com/eylea4>.

Kodiċi QR li jkollu l-link għall-fuljett ta’ tagħrif inkluż.

--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

It-tagħrif li jmiss qed jingħata għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss:

Is-siringa mimlija għal-lest b’sistema ta’ dożaġġ OcuClick hija għall-użu ta’ darba f’għajn waħda biss. L-estrazzjoni ta’ dożi multipli minn siringa mimlija għal-lest waħda b’sistema ta’ dożaġġ OcuClick tista’ żżid ir-riskju ta’ kontaminazzjoni u infezzjoni sussegwenti.

**Tużax** jekk il-pakkett jew il-komponenti tiegħu jkunu skaduti, ikollhom xi ħsara, jew ikunu ġew imbagħbsa.

Iċċekkja t-tikketta fuq is-siringa mimlija għal-lest b’sistema ta’ dożaġġ OcuClick biex tkun ċert li għandek il-qawwa ta’ Eylea li beħsiebek tuża. Id-doża ta’ 8 mg teħtieġ l-użu tas-siringa mimlija għal-lest ta’ Eylea 114.3 mg/mL.

L-injezzjoni ġol-vitriju għandha ssir permezz ta’ labra tal-injezzjoni ta’ 30 G × ½ pulzier (mhux inkluża).

L-użu ta’ labra ta’ daqs iżgħar (gauge ogħla) mill-labra tal-injezzjoni rakkomandata ta’ 30 G × ½ pulzier jista’ jwassal għal żieda fil-forzi tal-injezzjoni.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Deskrizzjoni tas-siringa mimlija għal-lest b’sistema ta’ dożaġġ OcuClick integrata** | | | |
| **Ein Bild, das Antenne, Messgerät, Design enthält.  Automatisch generierte Beschreibung**  għatu tas-siringa  Luer‑lock  Tap tal-planġer  Sistema ta’ dożaġġ OcuClick  maqbad għas-swaba’  bastun tal-planġer  gwida  veduta ta’ 90°  xaqq | | | |
| 1. | IPPREPARA | | |
| Meta tkun lest biex tagħti Eylea 114.3 mg/mL, iftaħ il-kartuna u neħħi l-folja sterili. Iftaħ il-folja billi tqaxxarha b’attenzjoni waqt li tiżgura l-isterilità tal-kontenut tagħha.  Żomm is-siringa fit-trej sterili sakemm tkun lest biex twaħħal il-labra tal-injezzjoni.  Uża teknika asettika biex twettaq passi 2‑9. | | |
| 2. | NEĦĦI S-SIRINGA | | |
| Neħħi s-siringa mill-folja sterilizzata. | | |
| 3. | SPEZZJONA S-SIRINGA U S-SOLUZZJONI GĦALL-INJEZZJONI | | |
| **Tużax** is-siringa mimlija għal-lest jekk   * ikun jidher xi frak, is-soluzzjoni tidher imdardra, jew tkun biddlet il-kulur * kwalunkwe parti tas-siringa mimlija għal-lest b’sistema ta’ dożaġġ OcuClick ikollha l-ħsara jew tkun laxka * l-għatu tas-siringa jinqala’ minn mal-Luer‑lock. | | |
| 4. | QAĊĊAT L-GĦATU TAS-SIRINGA |  | |
| Biex **tqaċċat** (tneħħix billi ddawwar) l-għatu tas-siringa, żomm is-siringa f’id waħda u l-għatu tas-siringa bis-saba’ l-kbir u l-werrej tal-id l-oħra.  **Nota:** Tiġbidx il-bastun tal-planġer lura. | Ein Bild, das Entwurf, Zeichnung, Lineart, Malbuch enthält.  Automatisch generierte Beschreibung  **QAĊĊAT!** | |
| 5. | WAĦĦAL IL-LABRA |  | |
| Waħħal il-labra tal-injezzjoni 30 G × ½ pulzier sewwa mat-tarf Luer‑lock tas-siringa billi ddawwar. | Ein Bild, das Entwurf, Zeichnung, Design, Kunst enthält.  Automatisch generierte Beschreibung  Luer‑lock | |
| 6. | NEĦĦI L-BŻIEŻAQ TAL-ARJA |  | |
| Waqt li żżomm is-siringa bil-labra tipponta ’l fuq, iċċekkja s-siringa għall-bżieżaq tal-arja. Jekk ikun hemm xi bżieżaq, tektek is-siringa bil-mod b’subgħajk sakemm il-bżieżaq jitilgħu ’l fuq. | Ein Bild, das Entwurf, Zeichnung, Lineart, Darstellung enthält.  Automatisch generierte Beschreibung  **TEKTEK!** | |
| 7. | NEĦĦI L-ARJA U L-VOLUM ŻEJJED BIEX TIPPRAJMJA | | |
| Is-siringa m’għandhiex linja li turi d-doża għaliex hija mfassla biex tissettja d-doża b’mod mekkaniku kif spjegat fil-passi t’hawn taħt.  L-ipprajmjar u l-issettjar tad-doża għandhom isiru bl-użu tal-passi li ġejjin.  Biex telimina l-bżieżaq kollha u tneħħi prodott mediċinali żejjed, agħfas il-bastun tal-planġer bil-mod (l-istampa tax-xellug t’hawn taħt) sakemm jieqaf, jiġifieri meta l-gwida fuq il-bastun tal-planġer tilħaq il-maqbad għas-swaba’ (l-istampa tal-lemin t’hawn taħt). | | |
| Ein Bild, das Entwurf, Lineart, Zeichnung, Kunst enthält.  Automatisch generierte Beschreibung  bastun tal-planġer  gwida  **Kun ċert/a li l-bżieżaq tal-arja jkunu fil-wiċċ biex ikunu jistgħu jitneħħew.**  maqbad għas-swaba’  bużżieqa tal-arja  soluzzjoni | Ein Bild, das Entwurf, Zeichnung, Kunst, Darstellung enthält.  Automatisch generierte Beschreibung  maqbad għas-swaba’  bastun tal-planġer  gwida  bastun tal-planġer magħfus s’isfel nett | |
| 8. | ISSETTJA D-DOŻA | |  |
| Dawwar it-tarf tal-bastun tal-planġer 90 grad lejn il-lemin jew lejn ix-xellug sakemm il-gwida tal-bastun tal-planġer tiġi bi dritt ix-xaqq. Tista’ tisma’ ‘klikk’.  **Innota:** Issa l-apparat huwa lest biex tagħti d-doża. Timbuttax il-bastun tal-planġer qabel ma tiddaħħal fl-għajn. | | Ein Bild, das Entwurf, Lineart, Zeichnung, Clipart enthält.  Automatisch generierte Beschreibung  gwida  bastun tal-planġer  xaqq  **KLIKK!** |
| 9. | AGĦTI L-INJEZZJONI | |  |
| Daħħal il-labra fis-sit tal-injezzjoni okulari. Injetta s-soluzzjoni billi timbotta l-bastun tal-planġer sakemm jieqaf, jiġifieri sakemm il-gwida tkun kompletament ġewwa x-xaqq.  Ladarba l-gwida tkun fix-xaqq timbuttax iżjed. Huwa normali li tara ammont żgħir ta’ soluzzjoni residwa li jibqa’ fis-siringa. | | Ein Bild, das Entwurf, Zeichnung, Leuchtturm, Lineart enthält.  Automatisch generierte Beschreibung  gwida  bastun tal-planġer  xaqq |
| 10. | Is-siringa mimlija għal-lest hija għall-għoti ta’ doża waħda u għall-użu ta’ darba waħda biss.  Wara l-injezzjoni armi s-siringa użata ġo kontenitur għal oġġetti li jaqtgħu jew bil-ponta. | | |

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