

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

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

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

Eċċipjent b'effett magħruf

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

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni)

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

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Baiama huwa indikat għall-adulti għat-trattament ta'

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Baiama huwa għall-injezzjoni ġol-vitriju biss.

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

Požologija

AMD imxarrba

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Jekk riżultati viżivi u anatomiċi jindikaw li l-pazjent ma jkunx qed jibbenefika minn trattament kontinwu, Baiama 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 iżzommu 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 angjografija bi fluorescein).

Edima makulari diabetika

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

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

Abbażi tal-ġudizzju tat-tabib ta' riżultati viżivi u/jew anatomiċi, l-intervall bejn trattament u ieħor jista' jinżamm ta' xahrejn jew jiġi individwalizzat, b'hal b'kors ta' dożaġġ ta' ikkura u tawwal, fejn l-intervalli bejn it-trattament ġeneralment jiġu estiżi b'żidiet ta' ġimgħatejn 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, Baiama għandhu jitwaqqaf.

Neovaskularizzazzjoni korojdali mijopika

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

Jistgħu jingħataw doži 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 doži m'għandux ikun iqsar minn xahar.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment epatiku u/jew renali

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

Dejta disponibbli ma tissuggerixx il-bżonn ta' aġġustament fid-doża b'Baiama 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' Baiama ma ġewx determinati f' tfal u adolexxenti b'età ta' inqas minn 18-il sena. M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' aflibercept fil-popolazzjoni pedjatrika għall-indikazzjonijiet ta' AMD imxarra, 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-ġhoti ta' injezzjonijiet ġol-vitriju. B'mod ġenerali, għandhom jiġu żgurati anestesija u asepsi adegwati, inkluż mikrobiċida topiku bi spettru wiesa' (eż. povidone iodine applikat fuq il-ġilda ta' madwar l-ġhajn, il-kappell tal-ġhajn u s-superfċje tal-ġhajn). Disinfezzjoni kirurġika tal-idejn, ingwanti sterili, għata sterili, u spekulum sterili tal-kappell tal-ġhajn (jew ekwivalenti) huma rakkomandati.

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

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

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

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

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

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

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

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

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

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

Infjammazzjoni severa attiva fl-ġhajn.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

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

Reazzjonijiet relatati ma' injezzjoni ġol-vitriju

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

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

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

Immunogeniċità

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

Effetti sistemici

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

Popolazzjonijiet b'dejta limitata

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

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

Informazzjoni dwar l-eċċipjenti

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

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

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

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni.

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

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

Tqala

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

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

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

Treddigh

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

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

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

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

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

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

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

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

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

Komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

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

Tabella 1: Ir-reazzjonijiet avversi tal-mediċina kollha li deheru 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 immunitarja	Mhux komuni	Sensittività eċċessiva***
Disturbi fl-ghajnejn	Komuni ħafna	Akutezza viżiva mnaqqsa, Emorraġija fir-retina, Emorraġija fil-konguntiva, Uġiġh fl-ghajn
	Komuni	Tiċrita fl-epitelju tal-pigment tar-retina*, Qluġh tal-epitelju tal-pigment tar-retina, Degenerazzjoni tar-retina, Emorraġija fil-vitriju, Katarretta, Katarretta kortikali, Katarretta nukleari, Katarretta subkapsulari, Tahfir tal-kornea, Barxa fil-kornea, Žieda fil-pressjoni ta' ġol-ghajn, Vista mċajpra, Materjal fil-vitriju, Qluġh tal-vitriju, Uġiġh fis-sit tal-injezzjoni, Sensazzjoni ta' oġġett barrani fl-ghajnejn, Žieda fid-dmugħ, Edima fil-kappell tal-ghajn, Emorraġija fis-sit tal-injezzjoni, Keratite bil-ponot, Iperimija fil-konguntiva, Iperimija fl-ghajn
	Mhux komuni	Endoftalmite**, Qluġh tar-retina, Tiċrita fir-retina, Irite, Uveite, Iridoċiklite, Nuqqas ta' luċidità tal-lenti, Difett fl-epitelju tal-kornea, Irritazzjoni fis-sit tal-injezzjoni, Sensazzjoni mhux normali fl-ghajn, Irritazzjoni tal-kappell tal-ghajn, 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-konguntiva f'pazjenti li kienu qed jirċievu sustanzi anti-trombotiċi. Din l-inċidenza akbar kienet komparabbli bejn pazjenti kkurati b'ranibizumab u aflibercept.

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

Bħal ma bil-proteini terapewtiċi kollha, hemm potenzjal ta' immunogeniċità b'Baiama.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

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

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

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

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

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

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Il-fattur tat-tkabbir tal-endotelju vaskulari A (VEGF-A - *vascular endothelial growth factor-A*) u l-fattur tat-tkabbir tal-plaċenta (PlGF - *placental growth factor*) huma membri tal-familja ta' VEGF ta' fatturi angjogeniċi li jistgħu jaġixxu bħala fatturi ta' permeabilità vaskulari, mitogeniċi 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. Aktivazzjoni 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 korojdaġli 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'aflibercept (injezzjoni waħda kull xahar għal 3 xhur konsekuttivi, segwiti minn injezzjoni waħda kull xahrejn), il-ħxuna ċentrali tar-retina [CRT - *central retinal thickness*] naqset eżatt wara l-bidu tat-trattament, u d-daqs medju tal-leżjoni ta' CNV naqas, konsistenti mar-riżultati osservati b'ranibizumab 0.5 mg kull xahar.

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

L-istudju ALTAIR twettaq fuq pazjenti Ġappuniżi b'AMD imxarrba li qatt ma rċewew trattament qabel, li juri riżultati simili għall-istudji VIEW bl-użu ta' 3 injezzjonijiet inizjali ta' aflibercept 2 mg darba fix-xahar, segwiti minn injezzjoni waħda wara xahrejn oħra, u mbagħad komplew b'kurs ta' ittratta u estendi b'intervalli bejn it-trattament varjabbli (aġġustamenti ta' gimghatejn jew 4 gimghat) sa intervall massimu ta' 16-il gimgha skont kriterji speċifikati minn qabel. Fil-gimgha 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' gimghatejn u l-grupp ta' aġġustament ta' 4 gimghat, rispettivament. Il-proporzjon ta' pazjenti mingħajr fluwidu fuq OCT fil-gimgha 52 kien ta' 68.3% u 69.1% fil-gruppi ta' aġġustament ta' 2 u 4 gimghat, 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 jespjora n-nuqqas ta' inferjorità ta' kors ta' dożaġġ ta' ittratta u estendi ta' aflibercept 2 mg mibdi immedjatament wara l-ġhoti ta' 3 injezzjonijiet inizjali ta' darba kull xahar u injezzjoni waħda addizzjonali wara xahrejn kontra kors ta' dożaġġ ta' ittratta u estendi mibdi wara sena ta' trattament. Għal pazjenti li jeħtieġu dożaġġ aktar frekwenti minn Q8 mill-inqas darba matul il-kors tal-istudju, is-CRT baqgħet oġhla, iżda t-tnaqqis medju fis-CRT mil-linja bazi sa gimgha 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-demmi u r-retina, zieda fil-permeabilità vaskulari, edima fir-retina, u kumplikazzjonijiet ta' neovaskularizzazzjoni.

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

Edima makulari dijabetika

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

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

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

L-istudju VIOLET qabbel tliet korsijiet ta' dożaġġ differenti ta' aflibercept 2 mg għat-trattament ta' DME wara mill-inqas sena ta' trattament f'intervalli fissi, fejn it-trattament inbeda b'5 doži konsekuttivi ta' kull xahar segwiti b'dożaġġ kull xahrejn. F'gimgha 52 u gimgha 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'gimgha 52, u 2.3, -13.9 u -15.5 mikroni f'gimgha 100.

Neovaskularizzazzjoni korojdali mijopika

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

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

Effikaċja klinika u sigurtà

AMD imxarrba

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' aflibercept kienu evalwati f'żewġ studji randomised, b'aktar minn ċentru wieħed, *double-masked* u kkontrollati b'mod attiv f'pazjenti b'AMD imxarrba (VIEW1 u VIEW2) b'total ta' 2,412-il pazjent ikkurati u li setgħu jiġu evalwati għall-effikaċja (1,817 b'aflibercept). L-

etajiet tal-pazjenti varjaw minn 49 sa 99 sena b' medja ta' 76 sena. F'dawn l-istudji kliniċi, madwar 89% (1,616/1,817) tal-pazjenti randomised għal trattament b'aflibercept kellhom età ta' 65 sena jew aktar, u madwar 63% (1,139/1,817) kellhom età ta' 75 sena jew aktar. F'kull studju, il-pazjenti kienu assenjati b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1:1:1 għal wiehed minn 4 korsijiet ta' dożaġġ:

- 1) aflibercept mogħti b'doża ta' 2 mg kull 8 ġimgħat wara 3 doži inizjali ta' darba kull xahar (aflibercept 2Q8);
- 2) aflibercept mogħti b'doża ta' 2 mg kull 4 ġimgħat (aflibercept 2Q4);
- 3) aflibercept mogħti b'doża ta' 0.5 mg kull 4 ġimgħat (aflibercept 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' aflibercept 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' aflibercept 2Q8 meta mqabbel ma' 94.4% tal-pazjenti fil-grupp ta' ranibizumab 0.5Q4. Fiż-żewġ studji aflibercept intweriet li mhux inferjuri u li hija klinikament ekwivalenti għall-grupp ta' ranibizumab 0.5Q4.

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

Tabella 2: Riżultati tal-effikaċja f'ġimgha 52 (analizi primarja) u ġimgha 96; dejta kkombinata mill-istudji VIEW1 u VIEW2^{B)}

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

^{A)} BCVA - Best Corrected Visual Acuity; L-Ahjar Akutezza Viżiva Kkoreġuta

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

LS: Least square means derivat minn ANCOVA

PPS - Per Protocol Set: Sett Skont il-Protokoll

^{B)} Sett ta' Analizi Shiha (FAS - Full Analysis Set), L-Ahjar Osservazzjoni Trasferita 'l Quddiem (LOCF - Last Observation Carried Forward) għall-analizi kollha minbarra l-proporzjon ta' pazjenti li zammew l-akutezza viżiva f'ġimgha 52 li huwa PPS

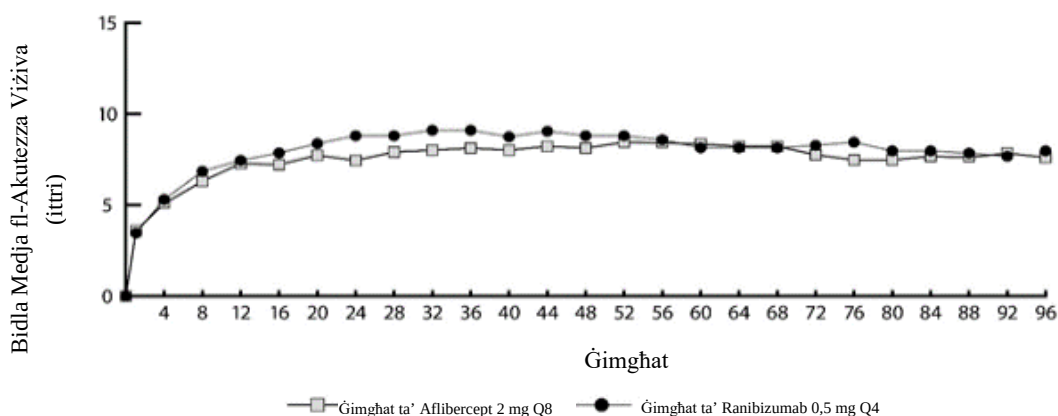
^{C)} Id-differenza hija l-valur tal-grupp ta' aflibercept nieqes il-valur tal-grupp ta' ranibizumab. Valur pożittiv jiffavorixxi aflibercept.

^{D)} Intervall ta' kunfidenza (CI - confidence interval) ikkalkulat b'approssimazzjoni normali

^{E)} Wara l-bidu tat-trattament bi tliet dozi ta' darba fix-xahar

^{F)} Intervall ta' kunfidenza li qiegħed sew 'l fuq minn -10% jindika nuqqas ta' inferjorità ta' aflibercept għal ranibizumab

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



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

Fit-tieni sena tal-istudju, l-effikaċja ġeneralment kienet miżmuma tul l-aħħar valutazzjoni f' ġimgha 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 wiehded biss.

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

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

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

Il-pazjenti kollha rċewew doži ta' kull xahar ta' aflibercept 2 mg għal 3 xhur, segwiti minn injezzjoni waħda wara intervall ieħor ta' xaharejn. F' ġimgha 16, il-pazjenti kienu randomised 1:1 f'żewġ gruppi ta' trattament: 1) aflibercept ittratta u estendi b'aġġustamenti ta' ġimagħtejn u 2) aflibercept ittratta u estendi b'aġġustamenti ta' 4 ġimghat. 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 ġimgha għaž-żewġ gruppi.

Il-punt primarju tal-effikaċja kien il-bidla medja fil-BCVA mil-linja bażi sa ġimgha 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 ġimgha 52.

F' ġimgha 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 daww fil-grupp ta' aġġustament ta' 4 ġimghat [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 ġimghat). Il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu ≥ 15 -il ittra f' ġimgha 52 kien ta' 32.5% fil-grupp ta' aġġustament ta' ġimagħtejn u 30.9% fil-grupp ta' aġġustament ta' 4 ġimghat. Il-proporzjon ta' pazjenti li estendew l-intervall ta' trattament tagħhom għal 12-il ġimgha jew aktar kien ta' 42.3% fil-grupp ta' aġġustament ta' ġimagħtejn u 49.6% fil-grupp ta' aġġustament ta' 4 ġimghat. Barra dan, fil-grupp ta' aġġustament ta' 4 ġimghat 40.7% tal-pazjenti ġew estiżi għal

intervalli ta' 16-il ġimġha. Fl-aħħar vista sa ġimġha 52, 56.8% u 57.8% tal-pazjenti fil-gruppi ta' aġġustament ta' ġimagħtejn u ta' 4 ġimġhat, rispettivament kellhom l-injezzjoni li jmiss tagħhom skedata wara intervall ta' 12-il ġimġha jew aktar.

Fit-tieni sena tal-istudju, l-effikaċja ġeneralment kienet miżmuma sa u inkluż l-aħħar valutazzjoni f' ġimġha 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 ġimġhat. Il-proporzjon ta' pazjenti li estendew l-intervall ta' trattament tagħhom għal 12-il ġimġha jew aktar kien ta' 56.9% fil-grupp ta' aġġustament ta' ġimagħtejn u ta' 60.2% fil-grupp ta' aġġustament ta' 4 ġimġhat. Fl-aħħar żjara qabel ġimġha 96, 64.9% u 61.2% tal-pazjenti fil-gruppi ta' aġġustament ta' ġimagħtejn u 4 ġimġhat, rispettivament kellhom l-injezzjoni li jmiss skedata f'intervall ta' 12-il ġimġha jew wara. Matul it-tieni sena ta' trattament pazjenti kemm fil-gruppi ta' aġġustament ta' ġimagħtejn kif ukoll ta' 4 ġimġhat irċiew medja ta' 3.6 u 3.7 injezzjonijiet, rispettivament. Matul il-perjodu ta' trattament ta' sentejn il-pazjenti rċiew medja ta' 10.4 injezzjonijiet.

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

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

Edima makulari sekondarja għal CRVO

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' aflibercept kienu evalwati f'żewġ studji *randomised*, b'aktar minn ċentru wieħed, *double-masked* u kkontrollati b'kura mingħajr medikina f'pazjenti b'edima makulari sekondarja għal CRVO (COPERNICUS u GALILEO) b'total ta' 358 pazjent ikkurati u li setgħu jiġu evalwati għall-effikaċja (217 b'aflibercept). L-etajiet tal-pazjenti varjaw minn 22 sa 89 sena b'edima ta' 64 sena. Fl-istudji dwar CRVO, madwar 52% (112/217) tal-pazjenti *randomised* għal trattament b'aflibercept kellhom età ta' 65 sena jew aktar, u madwar 18% (38/217) kellhom età ta' 75 sena jew aktar. Fiż-żewġ studji, il-pazjenti kienu assenjati b'mod *randomised* fi proporzjon ta' 3:2 biex jirċiewu 2 mg aflibercept kull 4 ġimġhat (2Q4), jew għall-grupp ta' kontroll biex jirċiewu injezzjonijiet mingħajr medikina kull 4 ġimġhat għal total ta' 6 injezzjonijiet.

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

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

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

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

Tabella 3: Riżultati tal-effikaċja f' ġimgha 24, ġimgha 52 u ġimgha 76/100 (Sett ta' Analizi Shiha b'LOCF^{C)}) fl-istudju COPERNICUS u GALILEO

Riżultati tal-Effikaċja	COPERNICUS						GALILEO					
	Ġimgha 24		Ġimgha 52		Ġimgha 100		Ġimgha 24		Ġimgha 52		Ġimgha 76	
	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 114)	Kontroll (n = 73)	Aflibercept 2 mg (N = 114)	Kontroll ^{E)} (N = 73)	Aflibercept ^{F)} 2 mg (n = 114)	Kontroll ^{E,F)} (n = 73)	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 103)	Kontroll (N = 68)	Aflibercept 2 mg (N = 103)	Kontroll (N = 68)	Aflibercept ^{G)} 2 mg (N = 103)	Kontroll ^{G)} (N = 68)
Proporzjon ta' pazjenti b'zieda ta' ≥ 15 -il ittra mil-linja bażi	56%	12%	55%	30%	49.1%	23.3%	60%	22%	60%	32%	57.3%	29.4%
Differenza miżuna ^{A,B,E)} (CI ta' 95%) valur p	44.8% (33.0, 56.6) p < 0.0001		25.9% (11.8, 40.1) p = 0.0006		26.7% (13.1, 40.3) p = 0.0003		38.3% (24.4, 52.1) p < 0.0001		27.9% (13.0, 42.7) p = 0.0004		28.0% (13.3, 42.6) p = 0.0004	
Bidla medja f'BCVA ^{C)} kif imkejjel mill-punteġġ ta' ittri minn ETDRS ^{C)} 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' LS ^{A,C,D,E)} (CI ta' 95%) valur p	21.7 (17.4, 26.0) p < 0.0001		12.7 (7.7, 17.7) p < 0.0001		11.8 (6.7, 17.0) p < 0.0001		14.7 (10.8, 18.7) p < 0.0001		13.2 (8.2, 18.2) p < 0.0001		7.6 (2.1, 13.1) p = 0.0070	

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

B) Differenza u intervall ta' kunfidenza (CI - *confidence interval*) huma kkalkulati permezz tat-test Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) agġustat 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 $\leq 20/200$)

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

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

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

SD - *Standard deviation*: Devjazzjoni standard

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

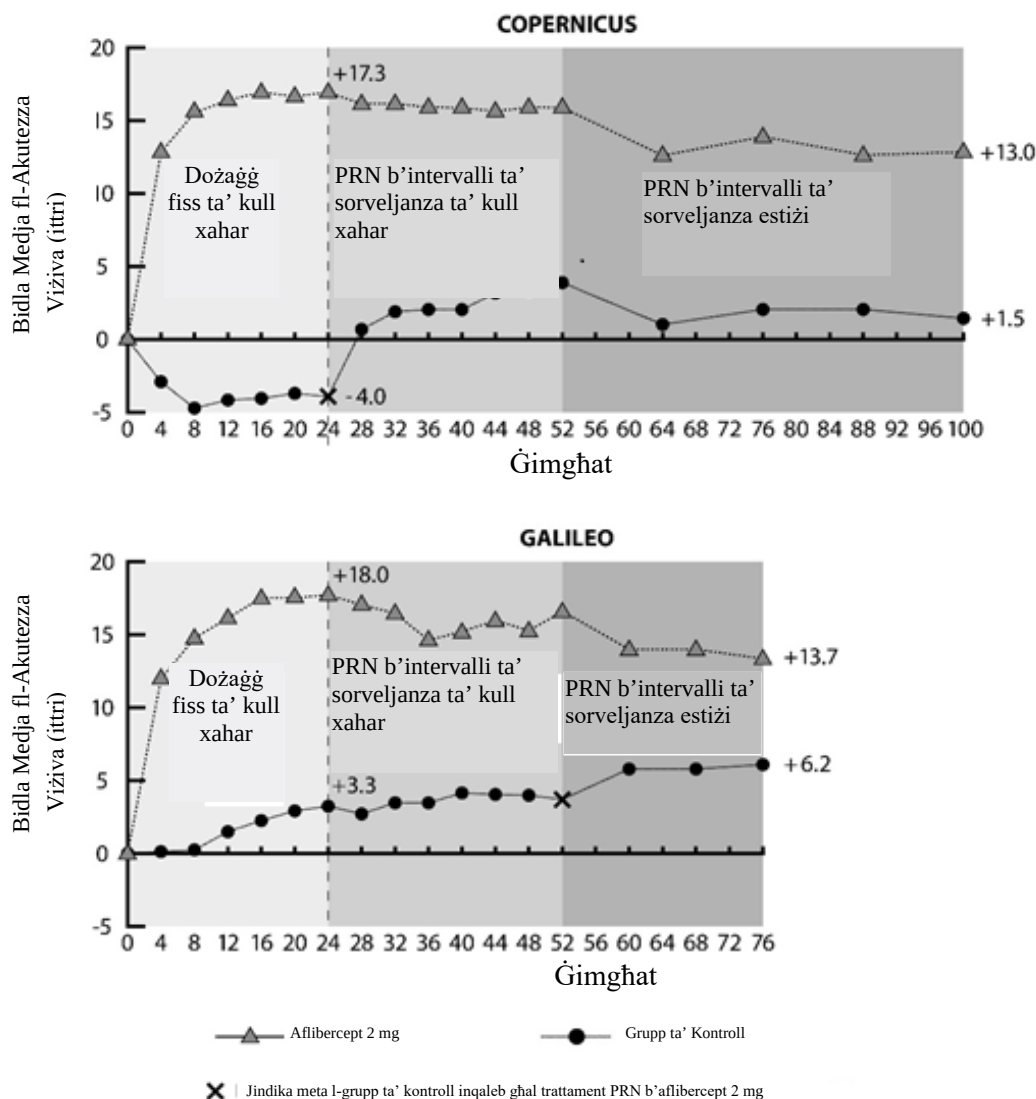
D) Differenza medja ta' LS u intervall ta' kunfidenza bbażati fuq mudell ANCOVA bi grupp ta' trattament ta' fatturi, reġjun (l-Amerika kontra l-bqija tad-dinja għal COPERNICUS u l-Ewropa kontra l-Asja/Paċifiku għal GALILEO) u għall-kategorija ta' BCVA fil-linja bażi ($> 20/200$ u $\leq 20/200$)

E) Fl-istudju COPERNICUS, il-pazjenti tal-grupp ta' kontroll setgħu jirċievu aflibercept fuq bażi skont il-bżonn bi frekwenza sa kull 4 ġimghat matul ġimgha 24 sa ġimgha 52; il-pazjenti kellhom visti kull 4 ġimghat.

F) Fl-istudju COPERNICUS, il-pazjenti fil-grupp ta' kontroll kif ukoll dawk ta' aflibercept 2 mg irċievu aflibercept 2 mg fuq bażi skont il-bżonn bi frekwenza sa kull 4 ġimghat li bdew minn ġimgha 52 sa ġimgha 96; il-pazjenti kellhom visti mandatorji kull 3 xhur iżda setgħu ġew invistati b'mod aktar frekwenti sa kull 4 ġimghat jekk meħtieġ.

G) Fl-istudju GALILEO, il-pazjenti fil-grupp ta' kontroll kif ukoll dawk ta' aflibercept 2 mg irċievu aflibercept 2 mg fuq bażi skont il-bżonn kull 8 ġimghat li bdew minn ġimgha 52 sa ġimgha 68; il-pazjenti kellhom visti mandatorji kull 8 ġimghat.

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



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

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

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

Fl-analiżi tad-dejta kkombinata ta' GALILEO u COPERNICUS, aflibercept wera bidliet klinikament sinifikanti mil-linja bażi fil-punt finali sekondarju tal-effikaċja speċifikat minn qabel tal-Kwestjonarju

tal-Funzjoni Viżiva tal-Istitut Nazzjonali tal-Għajnejn (NEI VFQ-25 - *National Eye Institute Visual Function Questionnaire*). Id-daqs ta' dawn il-bidliet kien simili għal dak osservat fi studji ppubblikati, li jikkorrispondu għal żieda ta' 15-il ittra fl-Aħjar Akutezza Viżiva Kkoreġuta (BCVA - *Best Corrected Visual Acuity*).

Edima makulari sekondarja għal BRVO

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

Fl-istudju VIBRANT, il-punt finali primarju tal-effikaċja kien il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu żieda ta' mill-inqas 15-il ittra fil-BCVA f'ġimgħa 24 meta mqabbel mal-linja bażi u l-grupp ta' aflibercept kien superjuri għall-grupp ta' kontroll li fih il-pazjenti 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 aflibercept fl-istudju VIBRANT. Il-kors ta' titjib fil-vista kien mgħaġġel u l-massimu intlaħaq wara 3 xhur b'manteniment tal-effett sa xahar 12.

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

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

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

Riżultati tal-Effikaċja	VIBRANT			
	Ġimgha 24		Ġimgha 52	
	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 91)	Kontroll Attiv (lejżer) (N = 90)	Aflibercept 2 mg Q8 (N = 91) ^{D)}	Kontroll Attiv (lejżer)/Aflibercept 2 mg ^{E)} (N = 90)
Proporzjon ta' pazjenti b' zieda 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 imkejje 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 = 0.0035 ^{F)}	

A) Id-differenza hi aflibercept 2 mg Q4 ġimghat mingħajr il-Kontroll fejn il-pazjenti rċewew il-Lejżer

B) Id-differenza u CI ta' 95% huma kkalkulati permezz tal-iskema ta' kejl Mantel-Haenszel aġġustata skont ir-regjun (Amerika ta' Fuq vs. il-Ġappun) u l-kategorija ta' BCVA fil-linja bażi ($> 20/200$ u $\leq 20/200$)

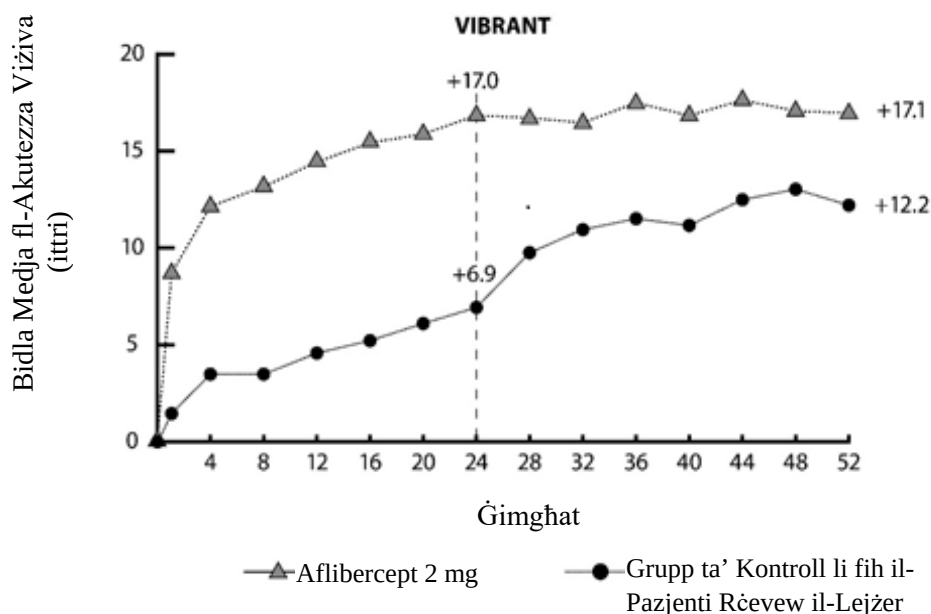
C) Differenza medja ta' LS u CI ta' 95% ibbażati fuq mudell ANCOVA bil-grupp ta' trattament, kategorija ta' BCVA fil-linja bażi ($> 20/200$ u $\leq 20/200$) u r-regjun (Amerika ta' Fuq vs. il-Ġappun) bħala effetti fissi, u BCVA fil-linja bażi bħala kovarjabbli.

D) Minn ġimgha 24 'il quddiem l-intervall bejn it-trattament fil-grupp ta' trattament b'aflibercept kien estiż għall-individwi kollha minn 4 ġimghat għal 8 ġimghat sa ġimgha 48.

E) B'bidu f' ġimgha 24 individwi fil-grupp ta' trattament bil-lejżer setgħu jirċievu trattament ta' salvataġġ b'aflibercept, jekk jilhqgħu għall-inqas kriterju ta' eligibilità wieħed speċifikat minn qabel. Total ta' 67 individwu f'dan il-grupp irċewew trattament ta' salvataġġ b'aflibercept. Il-kors fiss għal trattament ta' salvataġġ b'aflibercept kien ta' aflibercept 2 mg kull 4 ġimghat għal tliet darbiet segwit minn injezzjonijiet kull 8 ġimghat.

F) Valur p nominali

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



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

Edima makulari diabetika

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

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

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

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

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

Riżultati dettaljati mill-analiżi tal-istudji VIVID^{DME} u VISTA^{DME} huma murija f'Tabella 5 u Figura 4 hawn taht.

Tabella 5: Riżultati tal-effikaċja f'ġimgha 52 u ġimgha 100 (Sett ta' Analizi Shiha b'LOCF) fl-istudji VIVID^{DME} u VISTA^{DME}

Riżultati tal-Effikaċja	VIVID ^{DME}						VISTA ^{DME}					
	Ġimgha 52			Ġimgha 100			Ġimgha 52			Ġimgha 100		
	Aflibercept 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 136)	Kontroll Attiv (lejżer) (N = 132)	Aflibercept 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 136)	Kontroll Attiv (lejżer) (N = 132)	Aflibercept 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 154)	Kontroll Attiv (lejżer) (N = 154)	Aflibercept 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Aflibercept 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' LS ^{B,C,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 Aġġustata ^{D,C,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 VIVID^{DME}, u passat ta' MI u/jew CVA bħala fattur għal VISTA^{DME}

^C Id-differenza hi l-grupp ta' aflibercept 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 VIVID^{DME} u storja medika ta' MI jew CVA għal VISTA^{DME}

^E BCVA - *Best Corrected Visual Acuity*: L-Aħjar Akutezza Viżiva Kkoreġuta

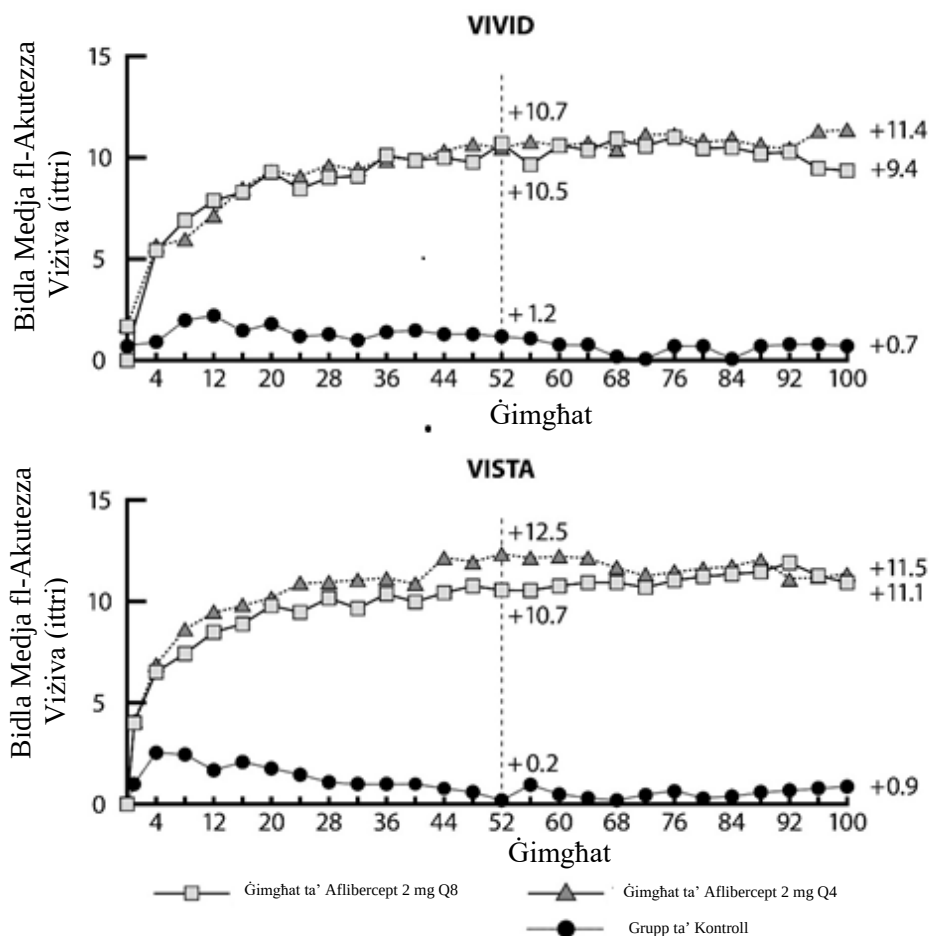
ETDRS - *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*: Studju dwar Trattament Bikri ta' Retinopatija Dijabetika

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

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

CI: Intervall ta' kunfidenza

Figura 4: Bidla Medja f'BCVA kif Imkejja mill-Puntegġ ta' Ittri minn ETDRS mil-Linja Bażi sa Ġimġha 100 fl-Istudji VIVID^{DME} u VISTA^{DME}



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

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

Pazjenti b'marda fiż-żewġ għajnejn kienu eliġibbli biex jirċievu trattament kontra VEGF fl-għajn l-oħra jekk stmat bħala meħtieġ mit-tabib. Fl-istudju VISTA^{DME}, 217 (70.7%) tal-pazjenti ta' aflibercept rċewew injezzjonijiet ta' aflibercept fiż-żewġ għajnejn sa ġimġha 100; fl-istudju VIVID^{DME}, 97 (35.8%) tal-pazjenti ta' aflibercept rċewew 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'ġimġha 52, dan il-kors ta' trattament irriżulta f'pazjenti li rċewew medja ta' 9.2 injezzjonijiet, li huwa simili għan-numru ta' dozi mogħtija fil-grupp ta' aflibercept 2Q8 f'VIVID^{DME} u VISTA^{DME}, filwaqt li l-effikaċja globali tal-grupp ta' trattament ta' aflibercept fi Protokoll T kien komparabbli mal-grupp ta' aflibercept 2Q8 f'VIVID^{DME} u VISTA^{DME}. Fi Protokoll T kienet osservata żieda medja ta' 13.3 ittri bi 42% tal-pazjenti jżidu mill-inqas 15-il ittra fil-vista mil-linja bażi. Ir-riżultati tas-sigurtà wrew li l-inċidenza globali ta' avvenimenti avversi fl-għajnejn u mhux fl-għajnejn (inklużi ATEs) kienu komparabbli fil-gruppi tat-trattament kollha f'kull studju u bejn l-istudji.

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

Il-punt finali primarju tal-effikaċja (bidla fil-BCVA mil-linja bażi sa ġimġha 52) kien ta' 0.5 ± 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; margni NI 4 ittri). Il-bidliet fil-BCVA mil-linja bażi sa ġimġha 100 kienu konsistenti mar-riżultati ta' ġimġha 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 ġimġha kien ta' 12.3, 10.0 u 11.5 għal 2Q8fix, 2T&E u 2PRN, rispettivament.

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

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

Neovaskularizzazzjoni korojdali mijopika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' aflibercept kienu evalwati fi studju *randomised, b'aktar minn centru wiehed, double-masked*, ikkontrollat bi trattament mingħajr medikina, f'pazjenti Asjatiċi li qatt ma ħadu trattament qabel b'CNV mijopika. Total ta' 121 pazjent kienu trattati u setgħu jiġu evalwati għall-effikaċja (90 b'aflibercept). L-etajiet tal-pazjenti varjaw minn 27 sa 83 sena b'medja ta' 58 sena. Fl-istudju dwar CNV mijopika, madwar 36% (33/91) tal-pazjenti *randomised* għal trattament b'aflibercept kellhom 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 aflibercept fil-vitriju jew injezzjonijiet mingħajr medikina mogħtija darba fil-bidu tal-istudju b'aktar injezzjonijiet mogħtija kull xahar f'każ ta' persistenza tal-marda jew rikorrenza sa ġimġha 24, meta l-punt finali primarju kien evalwat. F'ġimġha 24, pazjenti li inizjalment kienu *randomised* għal trattament mingħajr medikina kienu eliġibbli biex jirċievu l-ewwel doża ta' aflibercept. Wara dan, il-pazjenti fiż-żewġ gruppi komplew ikunu eliġibbli għall-injezzjonijiet addizzjonali f'każ ta' persistenza tal-marda jew rikorrenza.

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

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

Tabella 6: Riżultati tal-effikaċja f'ġimgha 24 (analizi primarja) u ġimgha 48 fl-istudju MYRROR (Sett ta' Analizi Shiha b'LOCF^{A)})

Riżultati tal-Effikaċja	MYRROR			
	Ġimgha 24		Ġimgha 48	
	Aflibercept 2 mg (N = 90)	Trattament minghajr mediċina (N = 31)	Aflibercept 2 mg (N = 90)	Trattament minghajr mediċina/Aflibercept 2 mg (N = 31)
Bidla medja f'BCVA ^{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 ^{C,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)	

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

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

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

SD - Standard deviation: Devjazzjoni standard

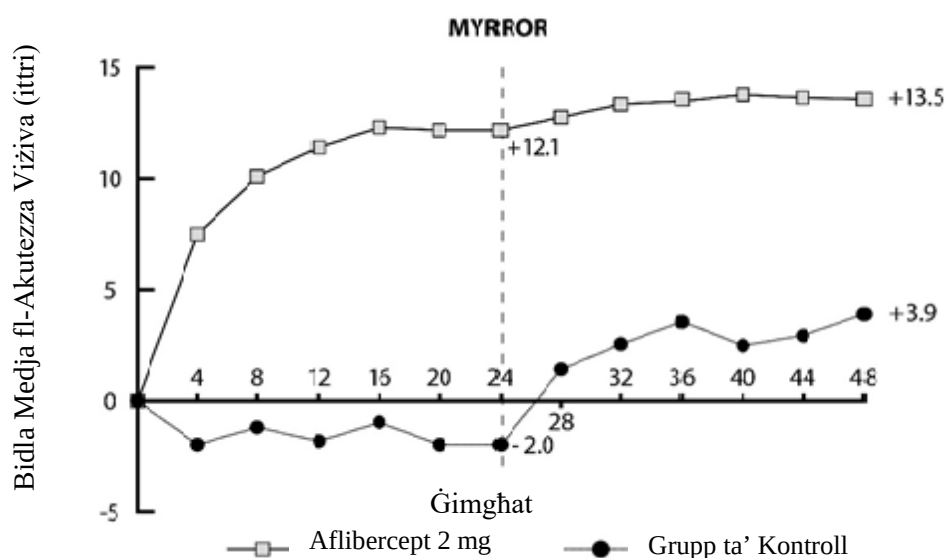
C) Medja ta' LS: Medja ta' least squares derivata minn mudell ANCOVA

D) CI - Confidence Interval: Intervall ta' Kunfidenza

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

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

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



Popolazzjoni pedjatrika

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

5.2 Taghrif farmakokinetiku

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

Assorbiment / Distribuzzjoni

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

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

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

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

Eliminazzjoni

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

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

Indeboliment renali

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

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

Riżultati simili kienu osservati f'pazjenti b'CRVO fl-istudju GALILEO, f'pazjenti b'DME fl-istudju VIVID^{DME} u f'pazjenti b'CNV mijopika fl-istudju MYRROR.

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

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

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

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

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

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

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

6.2 Inkompatibbiltajiet

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

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

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

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

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

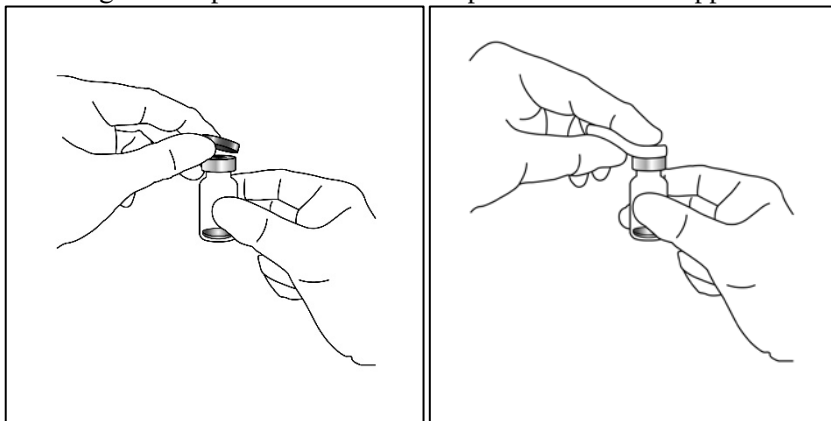
Għall-preparazzjoni u l-injezzjoni ġol-vitriju huma meħtieġa l-apparati mediċi li ġejjin għal użu ta' darba:

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

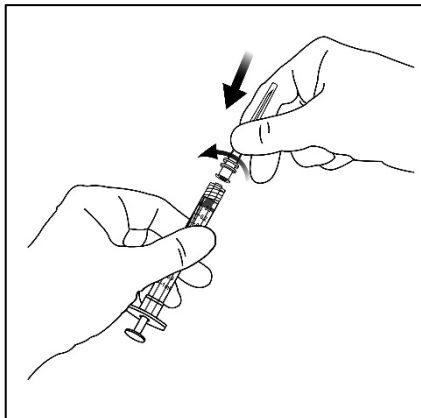
Dawn l-apparati mediċi mhumiex inklużi f'dan il-pakkett.

Istruzzjonijiet dwar l-użu tal-kunjett:

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

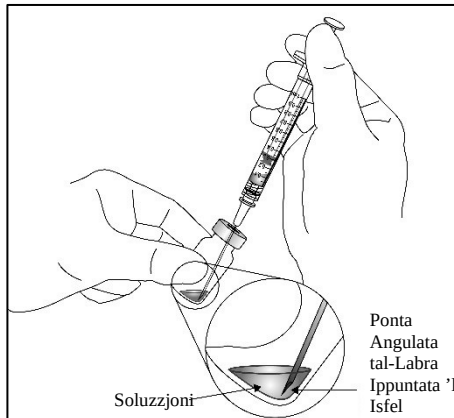
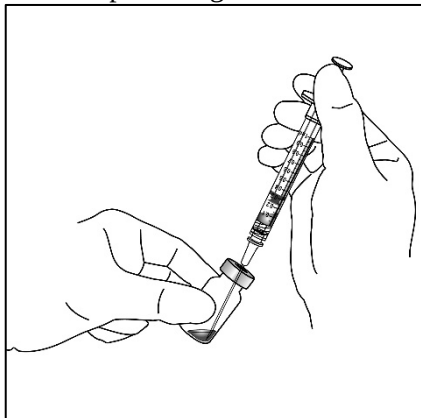


2. Wahhal il-labra 18 G biex tiffiltra ta' 5 mikroni mas-siringa Luer lock sterili ta' 1 mL:

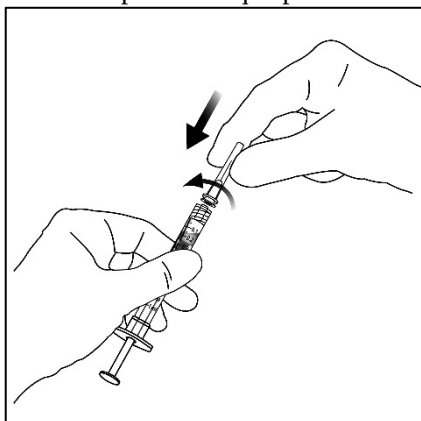


3. Imbotta l-labra biex tiffiltra fiċ-ċentru tat-tapp tal-kunjett sakemm il-labra tidhol kompletament fil-kunjett u t-tarf imiss il-qieġ jew it-tarf tal-qieġ tal-kunjett.

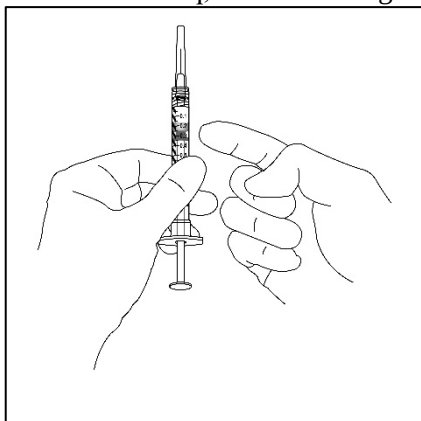
4. Bl-użu ta' teknika asettika iġbed il-kontenut kollu tal-kunjett ta' Baia fis-siringa, waqt li żżomm il-kunjett wiċċu 'l fuq u kemmxejn immejjel biex tkun tista' tiġbed il-kontenut kollu b'mod aktar faċli. Biex tiskoraġġixxi l-introduzzjoni ta' arja, kun ċert li l-ponta angulata tal-labra biex tiffiltra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



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

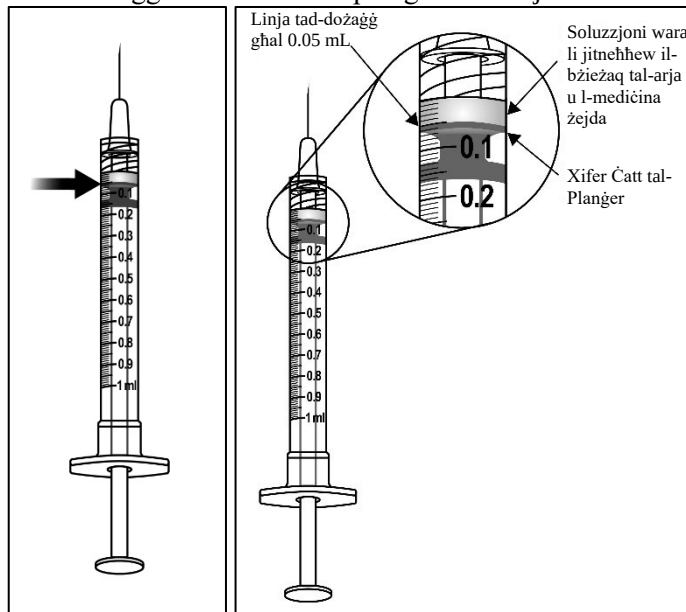


8. Waqt li żżomm is-siringa bil-labra tippona 'l fuq, iċċekkja s-siringa għall-bżieża. Jekk ikun hemm xi bżieża, tektek is-siringa bil-mod b'subgħajk sakemm il-bżieża jtilgħu 'l fuq:



9. Elimina l-bżieża kollha u neħhi l-prodott medikinali żejjed billi tgħafas il-plunger 'l isfel bil-

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



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

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

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

Formycon AG
82152 Martinsried/Planegg
Il-Ġermanja

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

EU/1/24/1887/001

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 13 ta' Jannar 2025

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid 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 jikkoincidu, dawn jistgħu jiġu ppreżentati fl-istess hin.

Sistema ta' Farmakovigilanza

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

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

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

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

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

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

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

Il-pakkett ta' informazzjoni għall-pazjent tal-materjal edukattiv jinkludi gwida ta' informazzjoni għall-pazjenti "Il-gwida tiegħek dwar Baïama" 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'Baïama
- Kif tipprepara għal trattament b'Baïama
- X'inhuma l-passi wara trattament b'Baïama
- Sinjali u sintomi ewlenin ta' avvenimenti avversi serji inkluż edoftermite, infjammazzjoni ġol-għajnejn, pressjoni ġewwa l-għajnejn miżjuda, tiċrita tal-epitelju tal-pigment tar-retina u katarretta
- Meta għandhom ifittxu attenzjoni urġenti mill-fornitur tal-kura tas-saħħa tagħhom
- Pazjenti nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv u nisa tqal m'għandhomx jużaw Baïama

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni

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

Doża waħda: 2 mg/0.05 mL

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ.
Tagħmlux fil-friza.
Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

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

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

Formycon AG
82152 Martinsried/Planegg
Il-Ġermanja

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

EU/1/24/1887/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

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

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

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

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

4 mg/0.1 mL

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

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

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

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

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

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhu Baiaama u għalxiex jintuża

Baiaama huwa soluzzjoni li tiġi injettata fl-ġhajn għat-trattament ta' kondizzjonijiet fl-ġhajn fl-adulti msejja

- degenerazzjoni 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'Baiaama, 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-demmi godda fl-ġhajn. Dawn il-kanali tad-demmi godda jistgħu jikkawżaw it-tnixxija ta' komponenti tad-demmi fl-ġhajn u eventwalment jikkawżaw ħsara lit-tessuti fil-ġhajn responsabbli għall-vista.

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

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

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

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

2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Baiama

Mhux se tinghata Baiama

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

Twissijiet u prekawżjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tinghata Baiama:

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

Barra dan, huwa importanti għalik li tkun taf li:

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

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

Hemm biss esperjenza limitata fit-trattament ta'

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

M'hemmx esperjenza fit-trattament ta'

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

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

Tfal u adolexxenti

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

Mediċini oħra u Baiama

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

Tqala u treddigh

- Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament u għal mill-inqas tliet xhur oħra wara l-aħħar injezzjoni ta' Baiama
- M'hemmx esperjenza bl-użu ta' aflibercept f'nisa tqal. Baiama 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'Baiama.
- Ammonti żgħar ta' aflibercept jistgħu jgħaddu fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. L-effetti fuq trabi tat-twelid/trabi li jkunu qed jiġu mreda' mhumix magħrufa. Baiama mhux rakkomandat waqt it-treddigh. Jekk inti mara li qed treda', iddiskuti dan mat-tabib tiegħek qabel it-trattament b'Baiama.

Sewqan u thaddim ta' magni

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

Baiama fih polysorbate u sodium

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

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

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

3. Kif se tinghata Baiama

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

Id-doża rakkomandata hija 2 mg aflibercept (0.05 mL).
Baia ma 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 uġiġħ 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 jkollok 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' Baia ma darba fix-xahar.

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

It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jwaqqaf it-trattament b'Baia ma, 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 jzid 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 diġabetika (DME - diabetic macular oedema)

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

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

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

CNV mijopika

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

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

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

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

Jekk tinsa tiegħu doża ta' Baia

Aghmel appuntament ġdid għal vista u injezzjoni.

Jekk twaqqaf it-trattament b'Baia

Kellem lit-tabib tiegħek qabel twaqqaf it-trattament.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

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

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

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

Lista ta' effetti sekondarji rrappurtati

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- infjammazzjoni tal-parti l-bajda tal-ġħajn assoċjata ma' ħmura u wġiġħ (sklerite)

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

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

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Baiama

- Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Aħżen fi frigg (2 °C - 8 °C). Tagħmlux fil-friża.

- Il-kunjett mhux miftuh jista' jinħażen barra mill-frigġ taħt 25 °C sa 24 siegħa.
- Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.
- Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-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 ohra

X'fih Baiaama

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

Kif jidher Baiaama u l-kontenut tal-pakkett

Baiaama huwa soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni) f'kunjett. Is-soluzzjoni hija bla kulur sa isfar ċar. Daqs tal-pakkett ta' kunjett wiehed.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Formycon AG
82152 Martinsried/Planegg
Il-Ġermanja

Manifattur

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

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

BE / BG / CZ / DK / DE / EE / IE / EL / ES / FR / HR / IS / CY / LV / LT / LU / HU / MT / NL / NO / AT / PL / PT / RO / SI / SK / FI / SE:

Formycon AG
Tel.: + 49 89 864667 100

IT:

NTC s.r.l.
Tel.: +39 02 4385041

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħhar f'

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

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

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

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

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

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

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

labra biex tiffiltra sterili ta' 5 mikroni (18 gauge × 1½ pulzier)

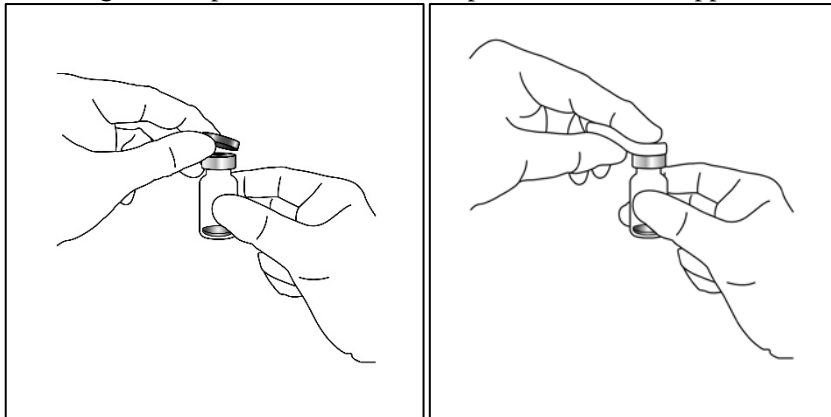
siringa Luer lock sterili ta' 1 mL

labra tal-injezzjoni sterili ta' 30 G × ½ pulzier, meħtieġa għall-injezzjoni ġol-vitriju.

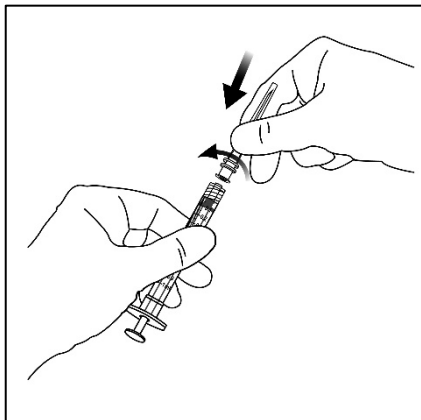
Dawn l-apparati mediċi mhumiex inklużi f'dan il-pakkett.

Istruzzjonijiet dwar l-użu tal-kunjett:

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

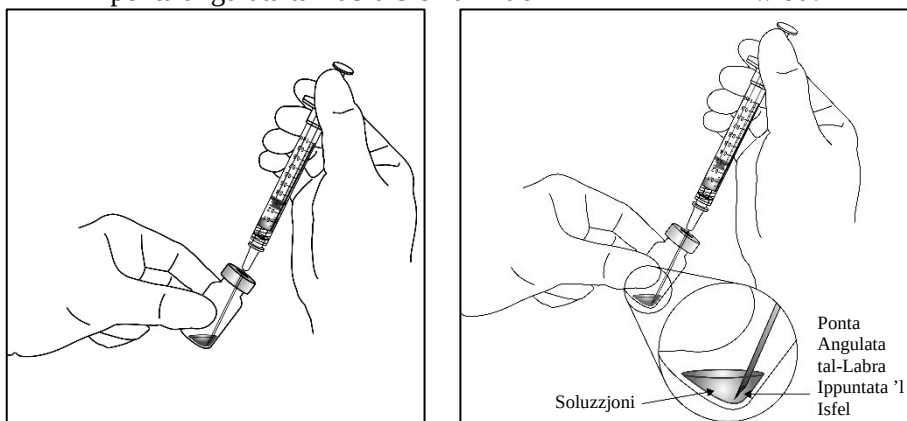


2. Waħhal il-labra 18 G biex tiffiltra ta' 5 mikroni mas-siringa Luer lock sterili ta' 1 mL:

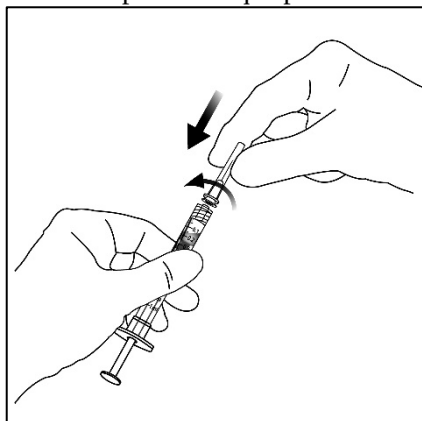


3. Imbotta l-labra biex tiffiltra fiċ-ċentru tat-tapp tal-kunjett sakemm il-labra tidhol kompletament fil-kunjett u t-tarf imiss il-qiegħ jew it-tarf tal-qiegħ tal-kunjett.
4. Bl-użu ta' teknika asettika iġbed il-kontenut kollu tal-kunjett ta' Baiama fis-siringa, waqt li żżomm il-kunjett wiċċu 'l fuq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

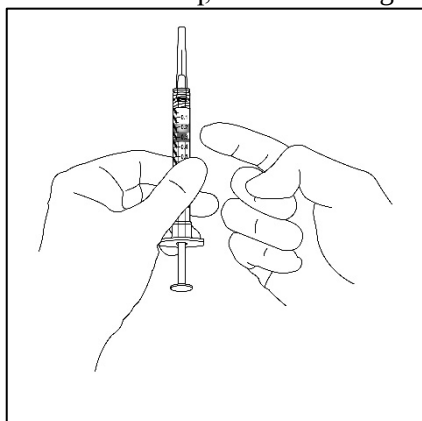
b'mod aktar faċli. Biex tiskoraġġixxi l-introduzzjoni ta' arja, kun ċert li l-ponta angulata tal-labra biex tiffiltra tkun taħt il-wieċ tal-likwidu. Komplij mejjel il-kunjett waqt li qed tiġbed u zomm il-ponta angulata tal-labra biex tiffiltra taħt il-wieċ tal-likwidu:



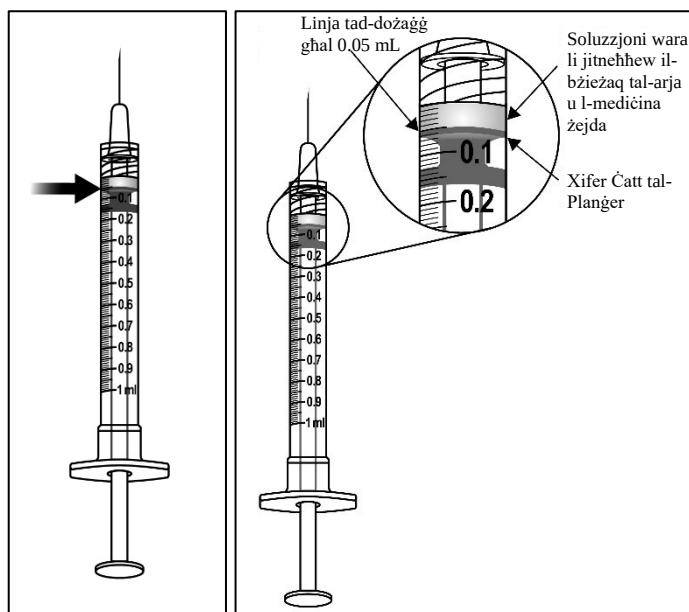
5. Kun żgur li l-bastun tal-plaġer ikun miġbud biżżejjed lura meta tkun qed tbattal il-kunjett biex tbattal il-labra biex tiffiltra kompletament.
6. Nehhi l-labra biex tiffiltra minn mas-siringa u armiha kif jixraq.
Nota: Il-labra biex tiffiltra m'għandhiex tintuża għall-injezzjoni ġol-vitriju
7. Bl-użu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



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



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



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

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