

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Byooviz 10 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

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

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni

Soluzzjoni fl-ilma ċara, li l-kulur tagħha jvarja bejn bla kulur għal isfar ċar.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

Pożoloġija

Adulti

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

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

Minn hemm 'il quddiem, intervalli ta' monitoraġġ u tat-trattament għandhom jiġu determinati mit-

tabib u għandhom ikunu bbażati fuq l-attività tal-marda, kif evalwata mill-akutezza tal-vista u/jew parametri anatomiċi.

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

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

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

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

Ranibizumab u fotokoagulazzjoni bil-lejżer f'DME jew edima makulari sekondarja għal BRVO
Hemm ftit tal-esperjenza dwar l-għoti ta' ranibizumab flimkien ma' fotokoagulazzjoni bil-lejżer (ara sezzjoni 5.1). Meta jingħataw fl-istess ġurnata, ranibizumab għandu jingħata għall-anqas 30 minuta wara l-fotokoagulazzjoni bil-lejżer. Ranibizumab jista' jingħata lil pazjenti li diġà ngħataw trattament b'fotokoagulazzjoni bil-lejżer.

Terapija fotodinamika b'ranibizumab u verteporfin f'CNV sekondarja għal PM
M'hemmx esperjenza dwar l-għoti flimkien ta' ranibizumab u verteporfin.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-fwied

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

Indeboliment renali

M'hemmx bżonn li tinbidel id-doża f'pazjenti b'indeboliment renali (ara sezzjoni 5.2).

Anzjani

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

Kunnett li jintuża darba għall-użu ġol-vitriju biss.

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

Byooviz għandu jkun mifli għal frak jew telf tal-kulur qabel jinghata. Għal informazzjoni dwar il-preparazzjoni ta' Byooviz, ara sezzjoni 6.6.

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

Adulti

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

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

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

Pazjenti li jkollhom infjammazzjoni fl-ghajn attiva u severa.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Tracċabilità

Sabiex tittejjeb it-tracċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

Reazzjonijiet marbuta ma' injezzjoni ġol-vitriju

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

Żiediet fil-pressure ta' ġol-ghajn

Fl-adulti ziediet temporanji fil-pressure ta' ġol-ghajn (IOP) dehru fi żmien 60 minuta minn meta tkun inghatat injezzjoni b'ranibizumab. Żidiet sostenibbli fl-IOP dehru wkoll (ara sezzjoni 4.8). Kemm il-pressure ta' ġol-ghajn kif ukoll il-perfużjoni tan-nerv ottiku għandhom ikunu monitorjati u maniġġjati kif xieraq.

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

Trattament bilaterali

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

Immunogenicità

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

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

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

Meta ranibizumab m'għandux jingħata fl-adulti

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

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

Tiċrita fl-epitelju pigmentat tar-retina

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

Qluġ tar-retina regmatogenuż jew toqob fil-makula fl-adulti

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

Popolazzjonijiet li hemm *data* limitata fuqhom

Hemm biss esperjenza limitata fejn tidhol it-trattament ta' pazjenti b'DME minhabba dijabete tat-tip I. Ranibizumab ma ġiex studjat f'pazjenti li kienu ngħataw qabel injezzjonijiet fil-vitriju, f'pazjenti b'infjezzjonijiet sistemici attivi, jew f'pazjenti b'kondizzjonijiet konkorrenti fl-għajnejn bħal qluġ tar-retina jew toqba fil-makula. Hemm esperjenza limitata dwar it-trattament b'ranibizumab f'pazjenti li għandhom id-dijabete b'HbA_{1c} ta' aktar minn 108 mmol/mol (12%) u m'hemm l-ebda esperjenza f'pazjenti bi pressjoni għolja mhux ikkontrollata. Dan in-nuqqas ta' informazzjoni għandu jitqies mit-tabib meta jittrata pazjenti bħal dawn.

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

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

data biex wiehed jiddeċiedi dwar l-effett ta' ranibizumab f'suġġetti b'PM b'leżjonijiet extrafoveali.

Effetti sistemici wara użu intravitreali

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

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

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

Ma twettaq l-ebda studju formali ta' interazzjoni.

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

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

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

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

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

Tqala

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

Treddigh

Abbażi ta' *data* limitata hafna, ranibizumab jista' jigi eliminat f'livelli baxxi fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. L-effett ta' ranibizumab fuq it-tarbija li għadha titwieled/it-tarbija li qed titredda' mhux magħruf. Bħala miżura ta' prekawżjoni, it-treddigh mhux rakkomandat waqt li jkun qed jintuża ranibizumab.

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni

Il-proċedura tat-trattament tista' tikkawża disturbi tal-mument fil-vista, li jistgħu jeffettwaw il-ħila

biex issuq jew thaddem magni (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti li jkollhom dawn is-sinjali m'għandhomx isuqu jew iħaddmu magni sakemm jgħaddu dawn id-disturbi.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

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

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

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

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

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

Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella[#]

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont il-klassifika tas-sistema tal-organi u l-frekwenza billi ntuzat 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 $< 1/1,000$), rari ħafna ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi għandhom jitnizzlu f'ordni skont is-serjetà tagħhom b'dawk l-aktar serji jitnizzlu l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji.

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet

Komuni ħafna

Nażofaringite

Komuni

Infezzjoni fl-apparat tal-awrina*

Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika

Komuni

Anemija

Disturbi fis-sistema immuni

Komuni

Sensittività eċċessiva

Disturbi psikjatriċi

Komuni

Ansjetà

Disturbi fis-sistema nervuża

Komuni ħafna

Uġiġh ta' ras

Disturbi fl-ghajnejn

Komuni hafna

Vitrite, qlugħ tal-vitriju, emorraġija tar-retina, disturbi tal-vista, uġiġħ fl-ghajnejn, ħjut fil-vitriju, emorraġija tal-kongunktiva, irritazzjoni fl-ghajnejn, sensazzjoni ta' korpi barranin fl-ghajnejn, zieda fid-dmugħ, blefarite, ghajnejn xotta, iperimja fl-ghajnejn, ħakk fl-ghajnejn.

Komuni

Degenerazzjoni tar-retina, disturbi fir-retina, qlugħ tar-retina, tiċrit tar-retina, qlugħ tal-epitilju pigmentat tar-retina, tiċrit tal-epitilju pigmentat tar-retina, akutezza mnaqqsa tal-vista, emorraġija tal-vitriju, disturbi tal-vitriju, uvejite, irite, iridoċiklite, katarretta, katarretta sottokapsulari, il-kapsula posterjuri ssir opaka, keratite *punctuate*, brix tal-kornea, vampa tal-kavità anterjuri, vista mċajpra, emorraġija fis-sit tal-injezzjoni, emorraġija tal-ghajnejn, kongunktivite, kongunktivite allergika, taħmiġ ta' l-ghajnejn, fotopsja, fotofobja, skomfort fl-ghajnejn, edima ta' tebqet l-ghajnejn, uġiġħ ta' tebqet l-ghajnejn, iperimja fil-kongunktiva.

Mhux komuni

Telf tad-dawl, endoftalmite, *hypopyon*, *hyphaema*, keratopatija, adeżjoni tal-iris, depożiti fil-korneja, edima tal-korneja, *striae* fil-korneja, uġiġħ fis-sit tal-injezzjoni, irritazzjoni fis-sit tal-injezzjoni, sensazzjoni mhux normali fl-ghajnejn, irritazzjoni ta' tebqet l-ghajnejn.

Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali

Komuni

Sogħla

Disturbi gastro-

Komuni

Tqalligh

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda

Komuni

Reazzjonijiet allergiċi (raxx, urtikarja, ħakk, eritema)

Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi

Komuni hafna

Artralġja

Investigazzjonijiet

Komuni hafna

Żieda fil-pressjoni intraokulari

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

* osservata biss fil-popolazzjoni DME

Reazzjonijiet avversi relatati mal-prodott u l-klassi

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

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

medicinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Każijiet ta' doża eċċessiva mogħtija bi żball kienu rrapportati minn studji kliniċi f' AMD mxarrba u tagħrif ta' wara t-tqegħid fis-suq. Reazzjonijiet avversi assoċjati ma' dawn il-każijiet irrappurtati kienu żieda fil-pressure ta' go l-għajn, telf ta' dawl għaddieni, tnaqqis fl-akutezza tal-vista, edima fil-kornea, ugiħ fil-kornea u wgiħ fl-għajn. Jekk tingħata doża eċċessiva, il-pressure ta' go l-għajn għandha tinżamm taht osservazzjoni u tiġi kkurata, jekk jitqies meħtieġ mit-tabib li jkun hemm.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Ranizumab huwa framment ta' antikorp rikombinat għall-bniedem immirat kontra l-fattur A (VEGF-A) ta' tkabbir endotiljali vaskulari tal-bniedem. Tehel b'affinità kbira ma' l-iżoformi VEGF-A (e.ż. VEGF₁₁₀, VEGF₁₂₁ u VEGF₁₆₅), u b'hekk ma thallix VEGF-A jehel mar-riċetturi tiegħu VEGFR-1 u VEGFR-2. Meta VEGF-A jehel mar-riċetturi tiegħu, ikun hemm proliferazzjoni taċ-ċelluli endotiljali u neovaskularizzazzjoni kif ukoll tnixxija vaskulari, li kollha kemm huma hu maħsub li jikkontribwixxu għall-avvanz tal-forma neovaskulari tad-deġenerazzjoni makulari relatata ma' l-età, mijopija patoloġika u CNV jew ma' indeboliment tal-vista kkawżat jew minn, edima makulari diabetika jew minn edima makulari sekondarja għal RVO fl-adulti.

Effikaċja klinika u sigurtà

Trattament ta' AMD mxarrba

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

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

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

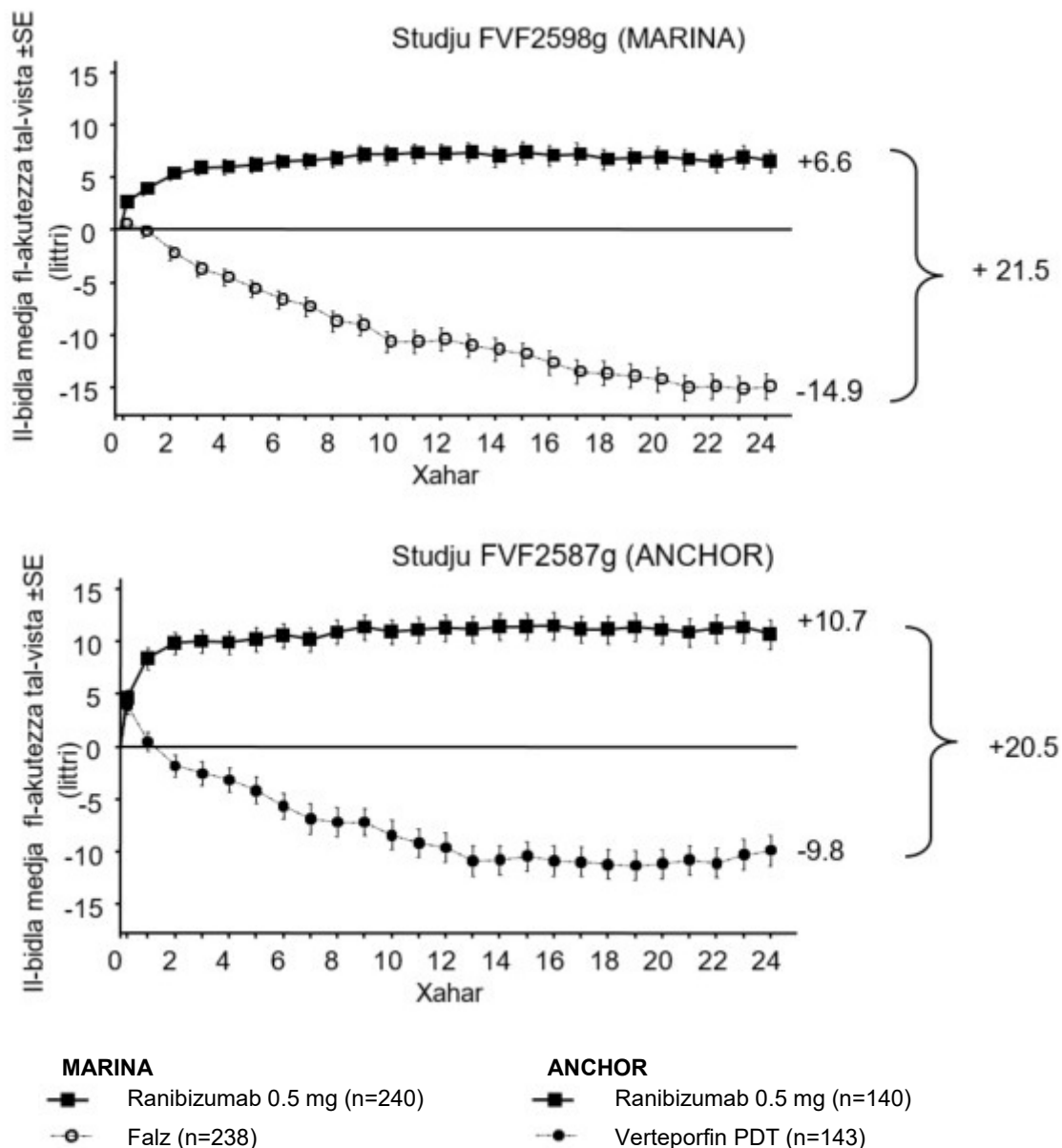
Tabella 1 u Figura 1 qed jipprezentaw fil-qosor il-kejl tal-kisbiet ewlenin.

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

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

^a p<0.01

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



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

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

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

Wara żieda inizzjali fl-akutezza tal-vista (wara dożaġġi mogħtija darba f'xahar), bħala medja, l-akutezza tal-vista tal-pazjenti marret għall-aħjar b'għoti ta' doża kull tliet xhur, u marret lura għal dak li kienet fil-linja bażi mat-12-il Xahar u dan l-effett kien essenzjalment miżmum fil-biċċa l-kbira

tal- pazjenti li ngħataw ranibizumab (82%) fix-Xahar 24. *Data* limitata minn individwi mogħtija trattament falza li aktar tard irċewew ranibizumab issuggeriet li trattament li tinbeda kmieni tista' tkun assoċjata ma' l-ppriservar aħjar tal-akutezza tal-vista.

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

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

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

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

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

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

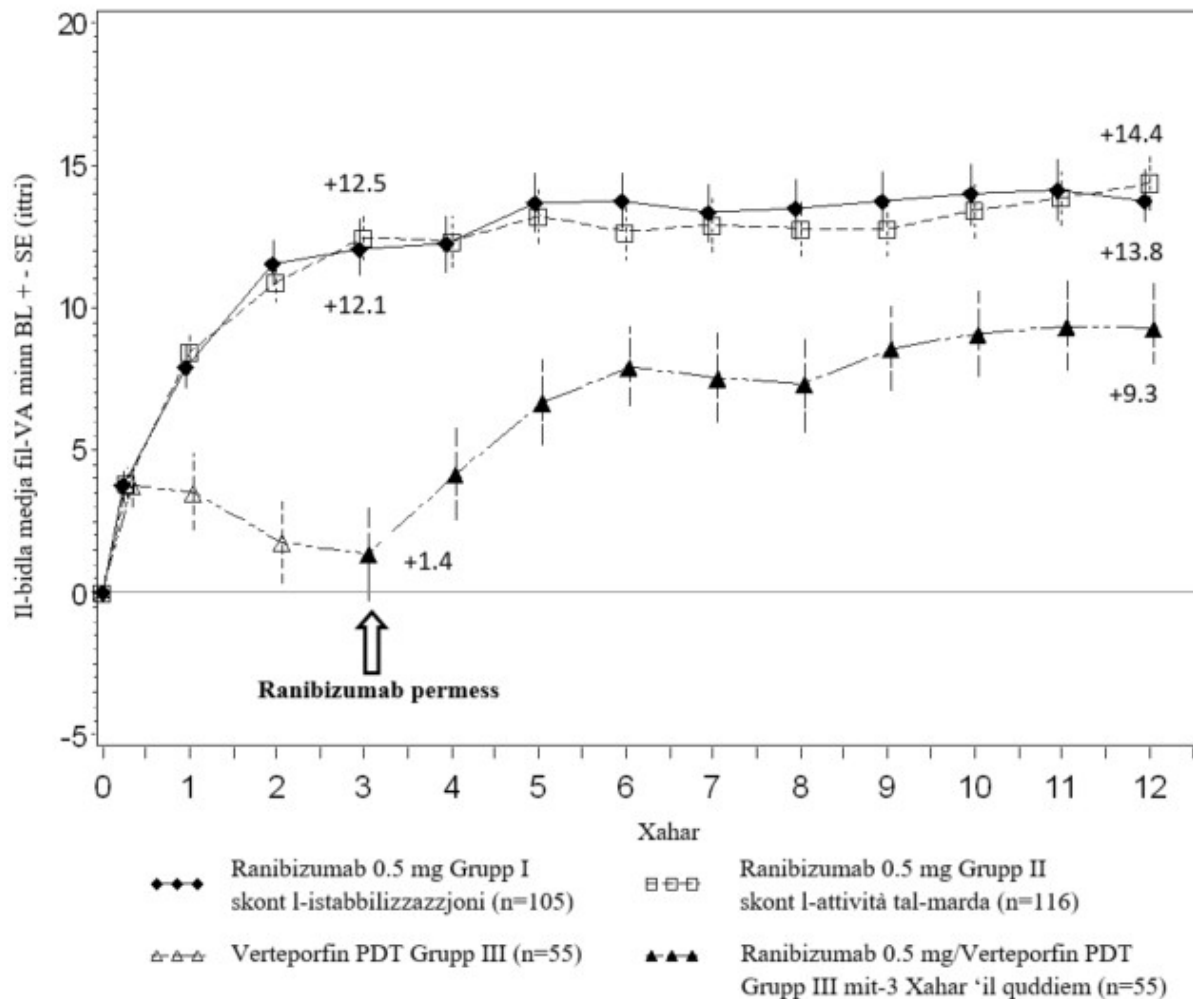
Tabella 2 Riżultati fit-3 u fit-12-il Xahar (RADIANCE)

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

^a p<0.00001 imqabbel mal-kontroll vPDT

^b Kontroll komparattiv sat-3 Xahar. Pazjenti randomizzati għall-vPDT thallew jirċievu trattament b'ranibizumab sa mit-3 Xahar (fi Grupp III, 38 pazjent irċewew ranibizumab sa mit-3 Xahar)

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



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

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

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

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

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

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

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

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

il-perjodu ta' 12 il xahar.

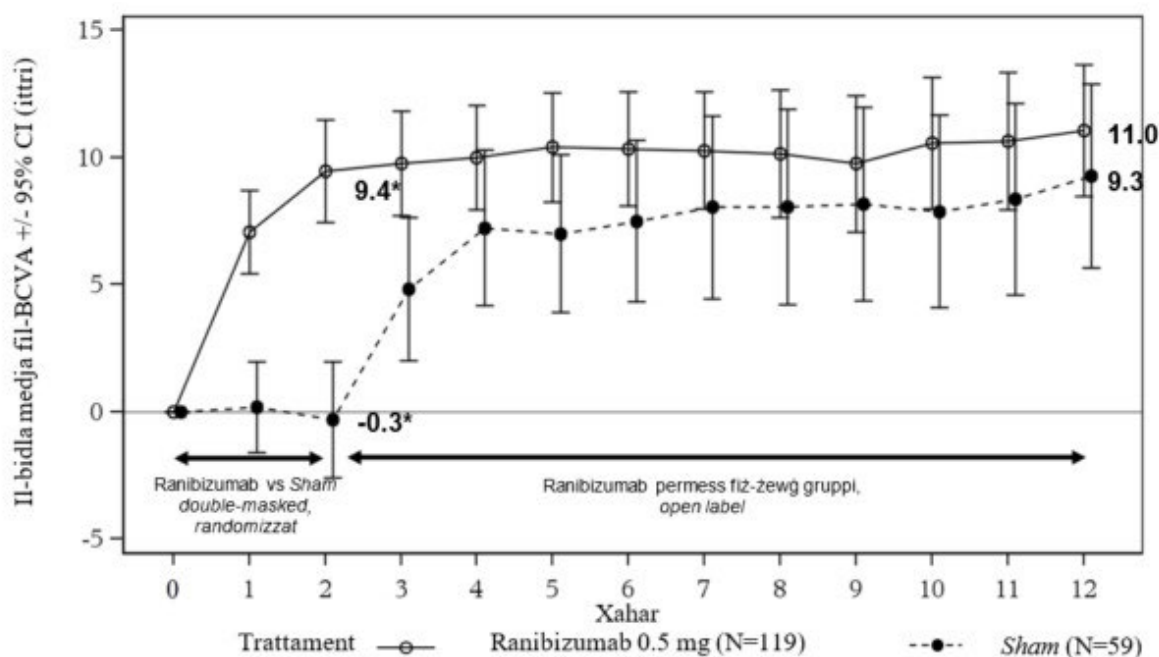
Tabella 3 Rizultati fit-2 Xahar (MINERVA)

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

^a Tqabbil minn naħa waħda $p < 0.001$ mal-kontroll bix-*sham*

^b CSFT – ħxuna tas-sottokamp tar-retina ċentrali

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



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

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

Tabella 4 L-effett ġenerali b'mod ġenerali u fis-sottogruppi fl-aetijoloġija fil-linja baži

L-aetijoloġija b'mod ġenerali u skont il- linja baži	L-effett tat-trattament imqabbel ma' sham [ittri]	L-ghadd ta' pazjenti [n] (trattament + sham)
B'mod ġenerali	9.9	178
Strixxi angijojdi	14.6	27
Retinokorojdopatija postinfjammatorja	6.5	28
Korijoretinopatija seroża ċentrali	5.0	23
Korijoretinopatija idjopatika	11.4	63
Aetijoloġiji mħallta ^a	10.6	37

^a tinkludi aetijoloġiji differenti li jseħħu bi frekwenza baxxa mhux inklużi f'sottogruppi oħrajn

Fl-istudju pivotali G2301 (MINERVA), ħames pazjenti adolexxenti li kellhom bejn 12 u 17-il sena b'indeboliment tal-vista sekondarju għall-CNV ingħataw trattament *open-label* b'ranibizumab

0.5 mg fil-linja baži segwiti b'regim ta' trattament individwalizzat b'hal popolazzjoni adulta. BCVA tgiebet mil-linja baži sa' 12-il Xahar fil-hames pazjenti kollha, fuq medda ta' 5 sa 38 ittra (medja ta' 16.6 ittri). It-titjib tal-vista kien akkumpanjat bi stabilizzazzjoni jew tnaqqis fil-hxuna tas-sottokamp ċentrali tul perjodu ta' 12-il xahar. L-ghadd medju ta' injezzjonijiet ta' ranibizumab mogħtija tul l-istudju tal-ghajn matul it-12-il xahar kien ta' 3 (medda ta' 2 sa 5). B'mod ġenerali, it-trattament b'ranibizumab kien toleranti.

Trattament għal indeboliment tal-vista minhabba DME

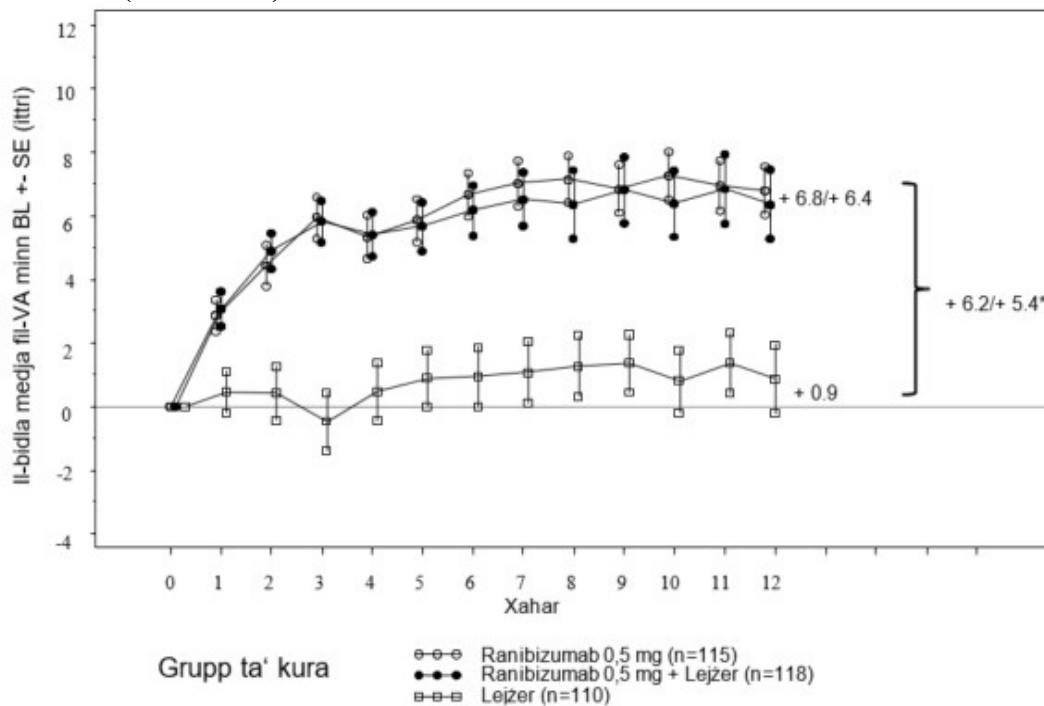
L-effikaċja u s-sigurtà ta' ranibizumab kienu evalwati fi tliet studji randomizzati u kkontrollati għal mill- inqas 12-il xahar. Total ta' 868 pazjent (708 attivi u 160 ikkontrollati) ħadu sehem f'dawn l-istudji.

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

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

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

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



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

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

L-effett wara 12-il xahar kien konsistenti fil-biċċa l-kbira tas-sottogruppi. Madankollu, individwi b'BCVA fil-linja bażi >73 ittra u edima makulari bi f'xuna ċentrali tar-retina <300 µm ma deherx li b'benefikaw minn trattament b'ranibizumab meta mqabbel ma' fotokoagulazzjoni bil-lejżer.

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

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

^ap<0.0001 għall-paragun tal-gruppi ta' ranibizumab kontra l-grupp tal-lejżer.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabella 6 Rizultati fl-istudju D2304 (RETAIN)

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

^ap<0.0001 għall-valutazzjoni ta' nuqqas ta' inferjorità għal PRN

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

Trattament tal-PDR

Is-sigurtà u l-effikaċja klinika ta' ranibizumab f'pazjenti b'PDR kienu evalwati bi Protocol S li evalwa t- trattament b'ranibizumab 0.5 mg permezz ta' injezzjonijiet fil-vitriju mqabbel ma' fotokoagulazzjoni panretinali (PRP). L-endpoint primarju kien it-tibdil fil-medja tal-akutezza tal-vista fit-tieni sena.

Barra minn hekk, it-tibdil fil-gravità tar-retinopatija dijabetika (DR) kien evalwat skont ritratti tal-parti fonda tal-għajn billi ntuża l-punteġġ tal-gravità tad-DR (DRSS).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

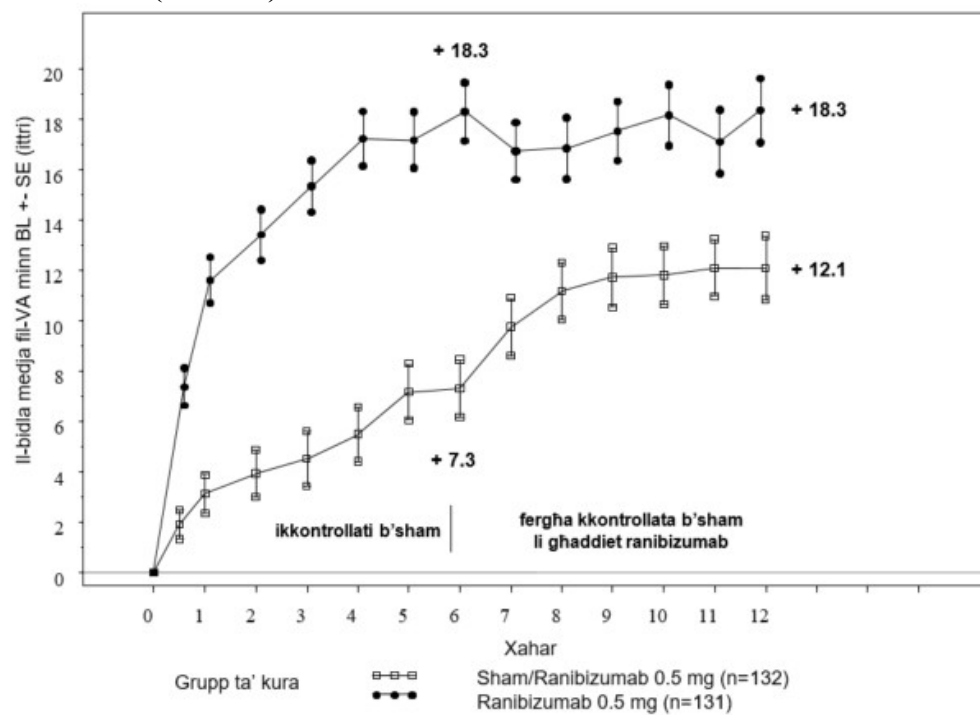
Il-kejl tar-rizultati ewlenin minn BRAVO u CRUISE qed jidhru fil-qosor f'Tabella 8 u f'Figura 5 u 6.

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

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

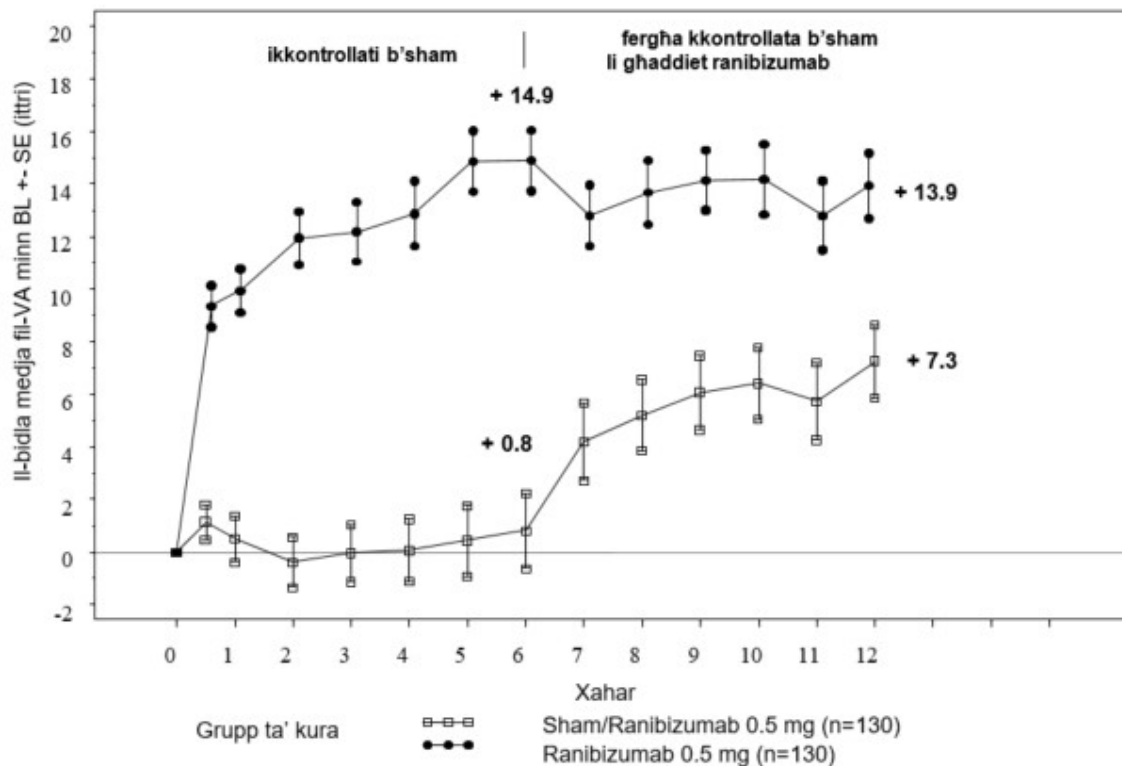
^ap<0.0001 għaż-żewġ studji

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



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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

L-effett tat-trattament b'ranibizumab kien l-istess irrispettivament mill-preżenza ta' iskemja retinali. Waqt BRIGHTER, il-pazjenti li kellhom iskemja (N=46) jew nuqqas tagħha (N=133) u kienu ttrattati b'monoterapija b'ranibizumab kellhom bidla medja mil-linja bażi ta' +15.3 u +15.6 ittri, rispettivament, fl-24 Xahar. Waqt CRYSTAL, il-pazjenti b'iskemja (N=53) jew minghajrha (N=300) u ttrattati b'monoterapija b'ranibizumab kellhom bidla fil-medja mil-linja bażi ta' +15.0 u ta' +11.5 ittri rispettivament.

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

5.2 Taghrif farmakokinetiku

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

Minn analiżi tal-farmakokinetiċi tal-popolazzjoni u l-ghejbien ta' ranibizumab mis-serum għal pazjenti b'AMD neovaskulari trattament bid-doża ta' 0.5 mg, il-medja tal-half-life tal-eliminazzjoni ta' ranibizumab fil-vitriju hija madwar 9 ijiem. Wara l-ghotja fil-vitriju ta' ranibizumab 0.5 mg/ġhajn darba f'xahar, is- C_{max} ta' ranibizumab, li jinkiseb madwar jum 1 wara d-doża, huwa mbassar li jkun ġeneralment fil-medda ta' bejn 0.79 u 2.90 ng/m, u C_{min} huwa mbassar li jvarja ġeneralment bejn 0.07 u 0.49 ng/mL. Il-konċentrazzjonijiet ta' ranibizumab fis-serum huma mbassra li jkunu madwar 90,000-darba aktar baxxi mill-konċentrazzjonijiet ta' ranibizumab fil-vitriju.

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

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

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

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

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

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

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

M'hemmx *data* dwar kanċerogeniċità jew mutageniċità.

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

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

α,α -trehalose dihydrate
Histidine hydrochloride, monohydrate
Histidine
Polysorbate 20
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

4 snin

6.4 Prekawzzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi friġġ ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$). Tagħmlux fil-friża.
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.
Qabel l-użu, il-kunjett mhux miftuħ jista' jinħażen f'temperaturi li ma jaqbżux 30°C sa xahrejn.

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

Pakkett b'kunjett waħdu

Kunjett wiehed (ħġieġ tat-tip I) b'tapp (lasktu tal-chlorobutyl) li fih 0.23 mL ta' soluzzjoni sterili.

Pakkett b'kunjett + labra b'filtru + labra tal-injezzjoni

Kunjett wiehed (ħġieġ tat-tip I) b'tapp (lasktu tal-chlorobutyl) li fih 0.23 mL ta' soluzzjoni sterili, labra 1 spuntata b'filtru ($18\text{G} \times 1\frac{1}{2}"$, 1.2 mm x 40 mm, 5 μm), u labra 1 tal-injezzjoni ($30\text{G} \times \frac{1}{2}"$, 0.3 mm x 13 mm).

Jista' jkun li mhux kull tip ta' pakkett ikun fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor

Pakkett b'kunjett waħdu

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

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

- labra b'filtru ta' 5 µm (18G)
- labra tal-injezzjoni (30G x ½") u siringa sterili ta' 1 mL (li tinkludi l-marka ta' 0.05 mL).

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

Pakkett b'kunjett + labra b'filtru + labra tal-injezzjoni

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

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

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

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

1. Qabel jingibed, il-parti ta' barra tat-tapp tal-lasktu tal-kunjett għandu jiġi diżinfettat.
2. Waħhal labra b'filtru ta' 5 µm (18G x 1½", 1.2 mm x 40 mm) fuq siringa ta' 1 mL. Imbotta l-ponta tal-labra b'filtru li ma taqtax fiċ-ċentru tat-tapp tal-kunjett sakemm il-labra tmiss it-tarf tal-qiegħ tal-kunjett.
3. Iġbed il-likwidu kollu mill-kunjett, fil-waqt li żżomm il-kunjett f'pożizzjoni dritta, mejjel ftit sabiex ikun ehfef biex tiġbdu kollu.
4. Aċċerta ruġek li l-bastun tal-plaġer ikun lura biżżejjed meta tkun qed tbattal il-kunjett sabiex tkun tista' tbattal għall-kollox il-labra b'filtru.
5. Halli l-labra b'filtru li ma taqtax fil-kunjett u aqla' s-siringa mill-labra b'filtru li ma taqtax. Il-labra b'filtru għandha timtrema wara li jkun nġibdu l-kontenuti tal-kunjett u m'għandhomx jintużaw għall-injezzjoni fil-vitriju.
6. B'mod asettiku u sod, arma labra tal-injezzjoni (30G x ½", 0.3 mm x 13 mm) fuq is-siringa.
7. B'attenzjoni neħhi l-ghatu mil-labra tal-injezzjoni mingħajr ma taqla l-labra minn mas-siringa.

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

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

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

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

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

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
In-Netherlands

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

EU/1/21/1572/001
EU/1/21/1572/002

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 18 ta' Awwissu 2021

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

ANNES II

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

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

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

Wacker Biotech GmbH
Hans-Knöll-Straße 3
07745 Jena
Il-Ġermanja

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

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
In-Netherlands

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).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

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

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

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

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

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

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

• Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji

Qabel it-tnedija ta' Byooviz f'kull Stat Membru l-MAH irid jaqbel dwar il-kontenut u l-format tal-materjal edukattiv aħhari mal-Awtorità Kompetenti Nazzjonali.

Il-materjal edukattiv għandu l-għan li jipprovdi edukazzjoni adegwata għall-pazjenti dwar is-sinjali u sintomi ewlenin tar-reazzjonijiet avversi potenzjali u dwar meta għandhom ifittixu attenzjoni urġenti mit-tabib tagħhom, biex jiġi żgurat li dawn l-avvenimenti jiġu identifikati u ttrattati malajr.

L-MAH għandu jara li f'kull Stat Membru fejn jinbiegħ Byooviz, il-kliniċi oftalmologiċi kollha fejn Byooviz huwa mistenni li jintuża jingħataw pakkett ta' tagħrif aġġornat għall- pazjent.

Il-pakkett ta' tagħrif tal-pazjent għandu jkun provdut kemm bħala kotba żgħira ta' tagħrif għall- pazjent u fajl bl-awdjo li jkun fih dawn l-elementi kruċjali:

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

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

KUNJETT + LABRA B'FILTRU + LABRA TAL-INJEZZJONI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Byooviz 10 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni
ranibizumab
2.3 mg/0.23 mL

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

Millilitru wiehed fih 10 mg ta' ranibizumab. Kull kunjett fih 2.3 mg ranibizumab f' soluzzjoni ta' 0.23 mL.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għal injezzjoni

Kunjett ta' 0.23 mL (2.3 mg) x 1,
Labra 1 b'filtru,
Labra 1 tal-injezzjoni.
Doża singola għall-adulti: 0.5 mg/0.05 mL. Il-volum żejjed għandu jitneħħa.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għal użu ġol-vitriju
Kunjett u labar għal użu ta' darba biss.
Il-labra b'filtru mhijiex għall-injezzjoni.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi friġġ (2°C - 8°C). Tagħmlux fil-friża.
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

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

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

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
In-Netherlands

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

EU/1/21/1572/001

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

TIKKETTA

KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Byooviz 10 mg/mL
Injezzjoni
ranibizumab
Għal użu ġol-vitriju

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

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

2.3 mg/0.23 mL

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA****KUNJETT****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Byooviz 10 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni
ranibizumab
2.3 mg/0.23 mL

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

Millilitru wiehed fih 10 mg ta' ranibizumab. Kull kunjett fih 2.3 mg ta' ranibizumab f' soluzzjoni ta' 0.23 mL.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni

Kunjett ta' 0.23 mL (2.3 mg) x1.
Doża singola għall-adulti: 0.5 mg/0.05 mL. Il-volum żejjed għandu jitnehħa.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għal użu ġol-vitriju.
Kunjett għal użu ta' darba biss.

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

Aħżen fi friġġ (2°C - 8°C). Tagħmlux fil-friża.
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

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

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

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
In-Netherlands

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

EU/1/21/1572/002

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
TIKKETTA
KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Byooviz 10 mg/mL
Injezzjoni
ranibizumab
Għal użu ġol-vitriju

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

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

2.3 mg/0.23 mL

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent adult

Byooviz 10 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni ranibizumab

▼ 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.

ADULTI

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda 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 effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhum Byooviz u għalxiex jintuża X'inhum Byooviz

Byooviz huwa soluzzjoni injettata fl-għajnejk. Byooviz jagħmel parti minn grupp ta' mediċini msejja sustanzi kontra l-vaskularizzazzjoni mill-ġdid. Huwa fih is-sustanza attiva msejja ranibizumab.

Għalxiex jintuża Byooviz

Byooviz jintuża fl-adulti biex jitratta mard varju tal-għajnejk li jwassal għal indeboliment tal-vista.

Dan il-mard jigi minn hsara lir-retina (kisja sensitiva għad-dawl fuq wara tal-għajnejk) ikkawżata minn:

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

Kif jahdem Byooviz

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

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

2. X'ghandek tkun taf qabel ma tinghata Byooviz

M'ghandekx tircievi Byooviz

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel ma inti tinghata Byooviz.

- Byooviz jinghata bħala injezzjoni ġol-għajn. Xi drabi, jista' jkun li jsseħħu infezzjoni tal-parti ta' ġewwa tal-għajn, uġigh jew ħmura (infjammazzjoni), qluġh jew tiċrit ta' wiehed mis-saffi ta' wara l-għajn (qluġh jew tiċrit tar-retina u tiċrita jew qluġh tal-epitelju pigmentat tar-retina), jew li l-lenti tittappan (katarretti) wara li tinghata trattament b'Byooviz. Huwa importanti li tinduna u titratta din l-infezzjoni jew qluġh tar-retina kemm jista' jkun malajr. Jekk jogħġbok għid lit-tabib immedjament jekk jiżviluppawlek sintomi bħal uġigh f'għajnejk jew fastidju f'għajnejk, għajnejk isiru aktar ħomor, tara mċajpar jew tara inqas, jew żieda fin-numru ta' ħjut żgħar li tara f'għajnejk jew żieda fis-sensittività għad-dawl.
- F'xi pazjenti il-pessjoni ta' go l-għajn tista' toghla għal xi perijodu qasir wara l-injezzjoni. Din hija xi ħaġa li jista' jkun li ma tindunax biha, u għalhekk it-tabib ser jeżaminak wara kull injezzjoni.
- Avża lit-tabib tiegħek jekk inti għandek storja medika preċedenti ta' kondizzjonijiet fl-għajnejk jew kuri fl-għajnejk, jew jekk għaddietek puplesija jew ġarrabt sinjali temporanji ta' puplesija (dghufija jew paralizi tal-idejn u r-riglejn jew fil-wiċċ, tbatija biex titkellem jew biex tifhem). Din l-informazzjoni titqies biex jiġi stmat jekk Byooviz huwiex it-trattament xierqa għalik.

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

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

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

Mediċini oħra u Byooviz

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 kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament għal mill-inqas tliet xhur oħra wara l-aħħar injezzjoni ta' Byooviz.
- M'hemmx esperjenza bl-użu ta' Byooviz f'nisa tqal. Byooviz m'għandux jintuża matul it-tqala sakemm il-benefiċċju li jista' jkun hemm ma jegħlibx ir-riskju li jista' jkun hemm għat-tarbija li għadha ma twelditx. Jekk inti tqila, tahseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li toħroġ tqila, iddiskuti dan mat-tabib tiegħek qabel ma tiehu t-trattament b'Byooviz.
- Ammonti żgħar ta' ranibizumab jistgħu jgħaddu fil-ħalib tas-sider, għalhekk Byooviz mhux rakkomandat waqt it-treddigh. Itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel it-trattament b'Byooviz

Sewqan u thaddim ta' magni

Wara t-trattament b'Byooviz il-vista tista' ssir imċajpra għal żmien qasir. Jekk jiġri hekk, issuqx jew thaddimx magni sakemm jgħaddilek.

3. Kif għandu jinghata Byooviz

Byooviz jinghata bħala injezzjoni waħda f'għajnejk mit-tabib tal-għajnejk tiegħek b'loppju lokali. Id-doża ta' injezzjoni s-soltu tkun ta' 0.05 mL (li fih 0.5 mg ta' sustanza attiva). L-intervall bejn żewġ dożi injettati fl-istess għajn għandu jkun mill-inqas erba' ġimgħat. L-injezzjonijiet kollha ser jingħatawlek mit-tabib tal-għajnejk tiegħek.

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

It-trattament titnieda b'injezzjoni waħda ta' Byooviz kull xahar. It-tabib tiegħek se jiċċekkja l-kundizzjoni ta' għajnek u, skont kif tirrispondi għat-trattament, se jiddeċiedi jekk u meta tehtiegħ li tingħata aktar trattament.

Istruzzjonijiet dettaljati għall-użu qed jingħataw fl-aħħar tal-fuljett taht "Kif tipprepara u tagħti Byooviz".

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

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

Qabel twaqqaf it-trattament b'Byooviz

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

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

L-effetti sekondarji assoċjati mal-ġhoti ta' Byooviz jseħħu jew minħabba l-medicina nnifisha jew inkella minħabba l-proċedura tal-injezzjoni u l-biċċa l-kbira jaffettwaw l-għajnejn.

L-effetti sekondarji l-aktar serji huma deskritti hawn taht:

Effetti sekondarji komuni serji (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10): Qlugh jew tiċrita tas-saff li jinsab fuq wara tal-għajn (qlugh jew tiċrita fir-retina), li jikkawża beraq ta' dawl bi ħjut jgħumu li jiżviluppa f'telf temporanju tal-vista, jew ċpar fil-lenti (katarretta).

Effetti sekondarji serji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100): Telf tad-dawl, infezzjoni tal-ballun tal-għajn (endoftalmite) b'infjammazzjoni ta' ġewwa tal-għajn.

Is-sintomi li jista' jkun li thoss huma ugiġh fl-għajn jew żieda fl-iskumdità, ħmura fl-għajn li tmur għall-aġħar, vista mċajpra jew imnaqqsa, żieda fin-numru ta' frak fil-vista tagħhom, jew żieda fis-sensittività għad-dawl. **Jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek immedjatament .jekk tiżviluppa xi wiehed min dawn l-effetti sekondarji.**

L-effetti sekondarji rrapportati l-aktar frekwenti huma deskritti hawn taht:

Effetti sekondarji komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10) Effetti sekondarji tal-vista jinkludu: Infjammazzjoni tal-għajn, fsada fuq wara tal-għajn (fsada mir-retina), disturbi fil-vista, ugiġh fl-għajn, frak zġħir jew tikek fil-vista (ħjut fil-vitriju), għajn ħamra, irritazzjoni fl-għajn, sensazzjoni li hemm xi haġa fl-għajn, żieda fil-produzzjoni fid-dmugħ, infjammazzjoni jew infezzjoni tax-xfar ta' tebqet l-għajn, għajn xotta, ħmura jew ħakk fl-għajn u żieda fil-pessjoni tal-għajn. Effetti sekondarji li m'għandhomx x'jaqsmu mal-vista jinkludu: Ugiġh fil-gerżuma, kongestjoni fl-imnieher, flissjoni, ugiġh ta' ras u wgiġh fil-ġogi.

Effetti sekondarji ohra li jistgħu jseħħu wara trattament b'Byooviz huma deskritti hawn taht:

Effetti sekondarji komuni

Effetti sekondarji tal-vista jinkludu: Tnaqqis fl-akutezza tal-vista, nefha ta' sezzjoni tal-għajn (uvea, kornea), infjammazzjoni tal-kornea (il-parti ta' quddiem tal-għajn), marki zġħar fuq is-superfċje tal-għajn, vista mċajpra, fsada mis-sit tal-injezzjoni, fsada fl-għajn, taħmiġ tal-għajn b'ħakk, ħmura u nefha (kongunktivite), sensittività għad-dawl, skomfort fl-għajn, nefha ta' tebqet l-għajn, ugiġh ta' tebqet l-għajn.

Effetti sekondarji li m'għandhomx x'jaqsmu mal-vista jinkludu: Infezzjoni fl-apparat tal-awrina, għadd

baxx taċ-ċelluli ħomor tad-demem (b'sintomi bħal għejja, qtugħ ta' nifs, sturdament, ġilda pallida), ansjetà, sogħla, tqalligh, reazzjonijiet allergiċi bħal raxx, ħorriqija, ħakk u ħmura fil-ġilda.

Effetti sekondarji mhux komuni

Effetti sekondarji tal-vista jinkludu: Infjammazzjoni u fsada fil-parti ta' quddiem tal-ġajjn, kapsula ta' materja fl-ġajjn, bidliet fis-superfiċje tal-parti ċentrali tal-ġajjn, uġiġħ jew irritazzjoni fis-sit tal-injezzjoni, sensazzjoni mhux normali fl-ġajjn, irritazzjoni ta' tebqet l-ġajjn.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem 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' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tghin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Byooviz

- 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 tal-kunjett wara JIS/EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Aħżen fi friġġ (2°C – 8°C). Tagħmlux fil-friża.
- Qabel l-użu, il-kunjett mhux miftuħ jista' jinħażen f'temperaturi li ma jaqbūx 30°C sa xahrejn.
- Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.
- Tużax jekk xi pakkett ikun danneġġjat.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Byooviz

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

Kif jidher Byooviz u l-kontenut tal-pakkett

Byooviz huwa soluzzjoni għall-injezzjoni f'kunjett (0.23 mL). Is-soluzzjoni hija ċara, mingħajr kulur tagħti fl-isfar ċar u magħmul mill-ilma.

Huma disponibbli żewġ tipi ta' pakketti differenti:

Pakkett b'kunjett waħdu

Pakkett li fih kunjett wieħed tal-ħġieġ b'ranibizumab b'tapp tal-lasktu tal-chlorobutyl. Il-kunjett jista' jintuża darba biss.

Pakkett b'kunjett + labra b'filtru + labra tal-injezzjoni

Pakkett li fih kunjett wieħed tal-ħġieġ b'ranibizumab b'tapp tal-lasktu tal-chlorobutyl, labra waħda spuntata b'filtru (18G x 1½", 1.2 mm x 40 mm, 5 mikrometri) sabiex jingħibed il-kontenut mill-kunjett, u labra waħda tal-injezzjoni (30G x ½", 0.3 mm x 13 mm). Il-komponenti kollha jistgħu jintużaw darba biss.

Jista' jkun li mhux kull tip ta' pakkett ikun fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u Manifattur

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

In-Netherlands

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

België/Belgique/Belgien
Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 (0)2 808 5947

България
Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 359 249 176 81

Česká republika
Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: + 420 228 884 152

Danmark
Biogen (Denmark) A/S
Tlf.: + 45 78 79 37 53

Deutschland
Biogen GmbH
Tel: + 49 (0)89 996 177 00

Eesti
Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 6 68 30 56

Ελλάδα
Genesis Pharma S.A.
Τηλ: + 30 211 176 8555

España
Biogen Spain, S.L.
Tel: + 34 91 310 7110

France
Biogen France SAS
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

Hrvatska
Ewopharma d.o.o
Tel: + 385 (0)1 777 64 37

Ireland
Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 513 33 33

Ísland
Icepharma hf.
Sími: + 354 800 9836

Italia
Biogen Italia s.r.l.
Tel: + 39 (0)6 899 701 50

Κύπρος

Lietuva
Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 52 07 91 38

Luxembourg/Luxemburg
Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +35 227 772 038

Magyarország
Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 848 04 64

Malta
Pharma.MT Ltd
Tel: + 356 27 78 15 79

Nederland
Biogen Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0)20 808 02 70

Norge
Biogen Norway AS
Tlf: + 47 21 93 95 87

Österreich
Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 (0)1 267 51 42

Polska
Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 116 86 94

Portugal
Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,
Unipessoal, Lda
Tel: + 351 308 800 792

România
Ewopharma AG Representative Office
Tel: + 40 377 881 045

Slovenija
Biogen Pharma d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 888 81 07

Slovenská republika
Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 (0)2 333 257 10

Suomi/Finland
Biogen Finland Oy
Puh/Tel: + 358 (0)9 427 041 08

Sverige

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Tηλ: + 357 22 00 04 93

Biogen Sweden AB
Tel: +46 (0)8 525 038 36

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 66 16 40 32

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

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

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

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

Kif tipprepara u taghti Byooviz lill-adulti

Kunnett għal użu ta' darba għal użu ġol-vitriju biss

Byooviz għandu jinghata minn oftalmologu kwalifikat b'esperjenza fl-injezzjonijiet ġol-vitriju.

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

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

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

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

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

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

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

Ranibizumab u fotokoagulazzjoni bil-lejżer f'DME u edima makulari sekondarja għal BRVO

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

Terapija fotodinamika b'ranibizumab u verteporfin f'CNV sekondarja għal PM

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

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

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

Pakkett b'kunjett waħdu

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

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

- labra b'filtru ta' 5 µm (18G)
- labra tal-injezzjoni (30G x ½").
- siringa sterili ta' 1 mL (li tinkludi l-marka ta' 0.05 mL).

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

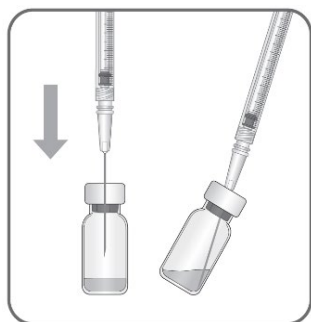
Pakkett b'kunjett + labra b'filtru + labra tal-injezzjoni

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

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

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

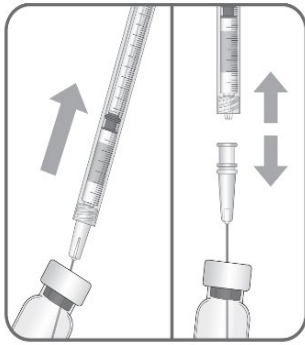
Biex tipprepara Byooviz għall-ġhotja ġol-vitriju lil pazjenti adulti, jekk jogħġbok zomm ma' l-istruzzjonijiet li ġejjin:



1. Qabel jingħbed, il-parti ta' barra tat-tapp tal-lasktu tal-kunjett għandu jiġi diżinfettat.

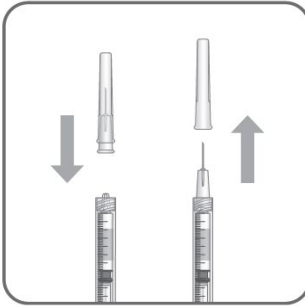
2. Wahhal labra b'filtru ta' 5 µm (18G x 1½", 1.2 mm x 40 mm, 5 µm) fuq siringa ta' mL 1. Imbotta l-ponta tal-labra b'filtru li ma taqtax fiċ-ċentru tat-tapp tal-kunjett sakemm il-labra tmiss it-tarf tal-qiegħ tal-kunjett.

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



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

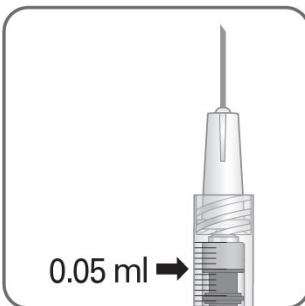
5. Halli l-labra b'filtru li ma taqtax fil-kunnett u aqla' s-siringa mill-labra b'filtru li ma taqtax. Il-labra b'filtru għandha timtrema wara li jkun ngibdu l-kontenuti tal-kunnett u m'għandhomx jintużaw għall-injezzjoni fil-vitriju.



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

7. B'attenzjoni neħhi l-għatu mil-labra tal-injezzjoni mingħajr ma taqla l-labra minn mas-siringa.

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



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

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

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

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