

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Epruvy 10 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Millilitru wiehed fih 10 mg ranibizumab*. Kull kunjett fih 2.3 mg ta' ranibizumab f'0.23 mL ta' soluzzjoni. Dan jipprovdli ammont li jista' jintuża biex tingħata doża waħda ta' 0.05 mL li fiha 0.5 mg ranibizumab lil pazjenti adulti.

*Ranibizumab huwa framment ta' antikorp monoklonali umanizzat magħmul f'ċelluli ta' *Escherichia coli* permezz ta' teknoloġija tat-tfassil tad-DNA.

Eċċipjent b'effett magħruf

Din il-mediċina fiha 0.005 mg ta' polysorbate 20 f'kull doża mogħtija ta' 0.05 mL li hija ekwivalenti għal 0.10 mg/mL.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni

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

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Epruvy huwa indikat f'adulti għal:

- Trattament ta' degenerazzjoni makulari neovaskulari (mxarrba) relatata mal-età (AMD, *age-related macular degeneration*)
- Trattament ta' indeboliment tal-vista minhabba edima makulari dijabetika (DME, *diabetic macular oedema*)
- Trattament ta' retinopatija proliferattiva dijabetika (PDR, *proliferative diabetic retinopathy*)
- Trattament ta' indebiliment tal-vista minhabba edima makulari sekondarja għal okklużjoni tal-vina retinali (RVO [*retinal vein occlusion*] tal-fergħa jew RVO ċentrali)
- Trattament ta' indeboliment tal-vista minhabba neovaskularizzazzjoni korojdali (CNV, *choroidal neovascularisation*)

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Epruvy għandu jingħata minn oftalmologu kwalifikat li għandu esperjenza b'injezzjonijiet fil-vitriju.

Požoloġija

Adulti

Id-doża rakkomandata ta' Epruvy fl-adulti hija ta' 0.5 mg mogħtija bħala injezzjoni singola ġol-vitriju. Dan jaqbel ma' 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 fl-adulti jinbeda 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 kontinwu. F'pazjenti li għandhom AMD mxarrba, DME, PDR u RVO, għall-bidu, jistgħu jkunu 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 jindikaw li l-pazjent mhuwiex jibbenefika mit-trattament kontinwu, Epruvy 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' ittratta-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 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 it-tul ta' dawn l-intervalli. Jekk l-attività tal-marda terġa' sseħħ, l-intervall tat-trattament għandu jitqassar b'mod xieraq.

It-trattament ta' indeboliment tal-vista minhabba CNV għandu jiġi determinat individwalment għal kull pazjent abbażi tal-attività tal-marda. Xi pazjenti jista' jkollhom bżonn injezzjoni waħda biss matul l-ewwel 12-il xahar; oħrajn jaf ikunu jeħtieġu trattament aktar frekwenti, inkluż injezzjoni kull xahar. Għal CNV sekondarja għal mijopija patoloġika (PM, *pathologic myopia*), hafna pazjenti jista' jkollhom bżonn ta' injezzjoni waħda jew tnejn biss matul l-ewwel sena (ara sezzjoni 5.1).

Ranibizumab u fotokoagulazzjoni bil-lejżer f'DME u f'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, Epruvy għandu jingħata mill-anqas 30 minuta wara l-fotokoagulazzjoni bil-lejżer. Epruvy 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 bżonn kunsiderazzjonijiet 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 b'zonn 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' taht it-18-il sena ma għewx determinati s'issa. *Data* disponibbli dwar pazjenti adolesxenti li għandhom minn 12 sa 17-il sena b'indeboliment tal-vista minhabba CNV hija deskritta fis-sezzjoni 5.1 iżda ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar 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 rakkomandata (0.05 mL għall-adulti), parti mill-volum li hemm fil-kunnett għandha tintrema qabel jingħata.

Epruvy għandu jiġi spezzjonat viżwalment għal frak u bidla fil-kulur qabel jingħata.

Il-proċedura tal-injezzjoni għandha ssir taht kundizzjonijiet aseptiċi, li jinkludu l-ħasil tal-idejn b'disinfettant għall-kirurgija, ingwanti sterili, kesa sterili u spekulum sterili ta' tebqet il-ġhajn (jew ekwivalenti) u li jkun hemm disponibbli paraċenteżi sterili (jekk ikun hemm b'zonn). 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-ġhajn, tebqet l-ġhajn u s-superfiċje tal-ġhajn għandhom jingħataw qabel l-injezzjoni skont il-prattika lokali.

Adulti

Fl-adulti l-labura tal-injezzjoni għandha tiddaħħal 3.5-4.0 mm wara l-limbus fil-ħofra tal-vitriju, waqt li jiġi evitat il-meridjan orizzontali u tinżamm il-mira lejn iċ-ċentru tal-globu. Il-volum tal-injezzjoni ta' 0.05 mL imbagħad għandu jingħata; sit sklerali differenti għandu jintuża għall-injezzjonijiet ta' wara. Għal istruzzjonijiet fuq il-preparazzjoni 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.

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

Pazjenti li jkollhom infjammazzjoni fl-ġhajn attiva u severa.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traccabilità

Sabiex tittejjeb it-traccabilità 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-ġhajn, qluġh regmatogenuż tar-retina, tiċrit tar-retina u katarretti trawmatiċi jatrogeniċi (ara sezzjoni 4.8). Teknika ta' injezzjoni aseptika xierqa għandha dejjem tintuża meta jkun qed jingħata ranibizumab. Minbarra hekk, il-pazjenti għandhom jinżammu taht osservazzjoni fil-ġimġha ta' wara l-injezzjoni sabiex tkun tista' tibda trattament kmieni jekk ikun hemm infezzjoni. Il-

pazjenti għandhom jingħataw instruzzjonijiet sabiex jirrappurtaw kwalunkwe sintomi li jistgħu jindikaw li hemm endoftalmite jew kwalunkwe minn dawn l-avvenimenti imsemmija hawn fuq immedjatement.

Żiediet fil-pressure ta' ġol-ġajjn

Fl-adulti żiediet temporanji fil-pressure ta' ġol-ġajjn (IOP, *intraocular pressure*) dehru fi żmien 60 minuta minn meta tkun ingħatat injezzjoni ta' ranibizumab. Żiediet sostenibbli fl-IOP dehru wkoll (ara sezzjoni 4.8). Kemm il-pressure ta' ġol-ġajjn kif ukoll il-perfużjoni tar-ras tan-nerv ottiku għandhom ikunu monitorjati u mmaniġġjati kif xieraq.

Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati bis-sintomi ta' dawn ir-reazzjonijiet avversi li jista' jkun hemm u għandhom jingħatawlihom instruzzjonijiet biex jinfurmaw lit-tabib tagħhom jekk jiżviluppaw sinjali bħal uġiġh fl-ġajjn jew żieda fl-iskumdità, ħmura fl-ġajjn li tmur għall-aġġar, vista mċajpra jew imnaqqsa, żieda fin-numru ta' fraq fil-vista tagħhom, jew żieda 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.

Immunogeniċità

Hemm potenzjal ta' immunogeniċità b'ranibizumab. Għaladarba tista' tiżdied l-espożizzjoni sistemika f'pazjenti b'DME, ma tistax tkun eskluża żieda fir-riskju li din il-popolazzjoni ta' pazjenti tiżviluppa sensittività eċċessiva. Il-pazjenti għandhom ukoll jingħataw instruzzjonijiet biex jirrappurtaw jekk l-infjammazzjoni fl-ġajjn iżzidx fis-severità, li jista' jkun sinjal kliniku li qed jiffurmaw antikorpi fl-ġajjn.

L-użu flimkien ma' prodotti oħra kontra l-VEGF (fattur tat-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'għandux jerġa jingħata qabel ma jkun wasal iż-żmien għat-trattament hekk kif kien skedat fil-każ li:

- jkun hemm tnaqqis fl-akutezza tal-vista bl-aħjar mod li tista' tkun ikkoreġuta (BCVA, *best-corrected visual acuity*) ta' ≥ 30 ittra imqabbel mal-aħjar evalwazzjoni ta' akutezza tal-vista;
- il-pressure ta' ġol-ġajjn tkun ta' ≥ 30 mmHg;
- jkun hemm tiċrita tar-retina;
- jkun hemm emorraġija taħt ir-retina li tinvolvi iċ-ċentru tal-foveja, jew, jekk id-daqs tal-emorraġija jkun ta' $\geq 50\%$ tal-erja tal-ferita kollha;
- tkun saret jew hemm pjanat li ssir operazzjoni fl-ġajjn 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 imxarrba 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 regmatogenuż tar-retina jew toqob fil-makula fl-adulti

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

Popolazzjonijiet b' data limitata

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

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

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

Effetti sistemiċi wara użu ġol-vitriju

Kienu rrapportati avvenimenti avversi sistemiċi li jinkludu emorraġiji mhux okulari u avvenimenti tromboemboliċi tal-arterji wara injezzjoni ġol-vitrijuta' 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 jittratta dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.8)

Epruvy fih polysorbate 20 (E 432)

Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi.

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

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni.

Għall-użu ta' terapija fotodinamika b'verteporfin (PDT, *verteporfin photodynamic therapy*) flimkien ma' ranibizumab f'AMD imxarra 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 fl-istess waqt b'thiazolidinediones.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/kontraċezzjoni fin-nisa

Nisa li jistgħu joħorġu 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-mekkanizmu ta' azzjoni tiegħu, ranibizumab għandu jittqies bħala possibbilment teratoġeniku u tossiku għall-embriju/fetu. Għaldaqstant ranibizumab m'għandux jintuża waqt it-tqala hlief jekk il-benefiċċju mistenni ma jkunx jgħeleb ir-riskju potenzjali għall-fetu. F'każ ta' nisa li jixtiequ joħorġu tqal u li ngħataw trattament b'ranibizumab, huwa rakkomandat li jistennu għallinqas 3 xhur wara l-aħħar doża ta' ranibizumab qabel ma jnisslu tarbija.

Treddigh

Abbażi ta' *data* limitata ħafna, ranibizumab jista' jiġi 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' prekawzjoni, 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 temporanji 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 dawn id-disturbi temporanji fil-vista jgħaddu.

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-għajn, iperimja okulari, zieda fil-pressure ta' ġol-għajn, vitrite, qluġh tal-vitriju, emorragija fir-retina, disturb fil-vista, ħjut fil-vitriju, emorragija fil-konguntiva, irritazzjoni fl-għajn, sensazzjoni ta' korpi barranin fl-għajn, zieda fid-dmugħ, blefarite, għajn xotta u ħakk fl-għajn.

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 nhassu wara l-għoti ta' ranibizumab fl-istudji kliniċi huma mqassra fit-tabella hawn taht.

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

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont il-klassifika tas-sistemi u 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 ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10000$ sa $< 1/1000$), rari ħafna ($< 1/10000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi għandhom

jitniżżlu f'ordni skont is-serjetà tagħhom b'dawk l-aktar serji jitniżżlu l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji.

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
<i>Komuni ħafna</i>	Nażofaringite
<i>Komuni</i>	Infezzjoni fl-apparat tal-awrina*
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	
<i>Komuni</i>	Anemija
Disturbi fis-sistema immuni	
<i>Komuni</i>	Sensittività eċċessiva
Disturbi psikjatriċi	
<i>Komuni</i>	Ansjetà
Disturbi fis-sistema nervuża	
<i>Komuni ħafna</i>	Ugħigh ta' ras
Disturbi fl-għajnejn	
<i>Komuni ħafna</i>	Vitrite, qluġh tal-vitriju, emorraġija fir-retina, disturbi tal-vista, ugħigh fl-għajnejn, ħjut fil-vitriju, emorraġija fil-konguntiva, irritazzjoni fl-għajnejn, sensazzjoni ta' korpi barranin fl-għajnejn, żieda fid-dmugħ, blefarite, għajnejn xotta, iperimja fl-għajnejn, ħakk fl-għajnejn.
<i>Komuni</i>	Degenerazzjoni tar-retina, disturbi fir-retina, qluġh tar-retina, tiċrita tar-retina, qluġh tal-epitilju pigmentat tar-retina, tiċrita tal-epitilju pigmentat tar-retina, akutezza mnaqqsa tal-vista, emorraġija fil-vitriju, disturbi tal-vitriju, uvejite, irite, iridoċiklite, katarretta, katarretta sottokapsulari, il-kapsula posterjuri ssir opaka, keratite <i>punctuate</i> , barxa fil-kornea, vampa tal-kavità anterjuri, vista mċajpra, emorraġija fis-sit tal-injezzjoni, emorraġija fl-għajnejn, konguntivite, konguntivite allergika, tnixxija mill-għajnejn, fotopsja, fotofobja, skomfort fl-għajnejn, edima ta' tebqet l-għajnejn, ugħigh ta' tebqet l-għajnejn, iperimja fil-konguntiva.
<i>Mhux komuni</i>	Telf tad-dawl, endoftalmite, <i>hypopyon</i> , <i>hyphaema</i> , keratopatija, adeżjoni tal-iris, depożiti fil-korneja, edima fil-korneja, <i>striae</i> fil-korneja, ugħigh fis-sit tal-injezzjoni, irritazzjoni fis-sit tal-injezzjoni, sensazzjoni mhux normali fl-għajnejn, irritazzjoni ta' tebqet l-għajnejn.
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	
<i>Komuni</i>	Soghla
Disturbi gastro-intestinali	
<i>Komuni</i>	Tqalligh
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	
<i>Komuni</i>	Reazzjonijiet allergiċi (raxx, urtikarja, ħakk, eritema)
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	
<i>Komuni ħafna</i>	Artralġja
Investigazzjonijiet	
<i>Komuni ħafna</i>	Żieda fil-pressjoni intraokulari

Reazzjonijiet avversi kienu ddefiniti bħala avvenimenti avversi (f'tal-anqas 0.5 punti perċentwali tal-pazjenti) li sehhew b'rata ogħla (mill-anqas 2 punti perċentwali) f'pazjenti li kienu qed jirċievu trattament b'ranibizumab 0.5 mg milli f'dawk li kienu qed jirċievu t-trattament ta' kontroll (trattament *sham* jew verteporfin PDT).

* osservata biss fil-popolazzjoni b'DME

Reazzjonijiet avversi relatati mal-klassi tal-prodott

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

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 mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Każijiet ta' doża eċċessiva mogħtija bi żball kienu rappurtati minn studji kliniċi ta' AMD mxarrba u tagħrif ta' wara t-tqegħid fis-suq. Reazzjonijiet avversi assoċjati ma' dawn il-każijiet irrappurtati kienu zieda fil-pessjoni ta' ġol-ġhajj, telf ta' dawl temporanju, tnaqqis fl-akutezza tal-vista, edima fil-kornea, uġiġħ fil-kornea u wġiġħ fl-ġhajj. Jekk tingħata doża eċċessiva, il-pessjoni ta' ġol-ġhajj għandha tiġi mmonitorjata u ttrattata, jekk jitqies meħtieġ mit-tabib li jkun hemm.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Epruvy 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

Ranizumab huwa framment ta' antikorp monoklonali rikombinanti umanizzat immirat kontra l-fattur A tat-tkabbir tal-endotelju vaskulari (VEGF-A, *vascular endothelial growth factor A*) tal-bniedem. Jehel b'affinità kbira mal-isoformi ta' VEGF-A (e.ż. VEGF₁₁₀, VEGF₁₂₁ u VEGF₁₆₅), u b'hekk ma jhallix VEGF-A jehel mar-riċetturi tiegħu VEGFR-1 u VEGFR-2. Meta VEGF-A jehel mar-riċetturi tiegħu, ikun hemm proliferazzjoni taċ-ċelluli endoteljali u neovaskularizzazzjoni, kif ukoll tnixxija vaskulari, li kollha kemm huma hu maħsub li jikkontribwixxu għall-avvanz tal-forma neovaskulari tad-deġenerazzjoni makulari relatata mal-età, mijopija patoloġika u CNV jew għal 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 u l-effikaċja klinika ta' ranibizumab kienu evalwati fi tliet studji kkontrollati b'*sham* jew b'*sustanza attiva* li damu għaddejjin 24 xahar, *double masked*, randomized f'pazjenti b'AMD neovaskulari. Total ta' 1 323 pazjent (879 bis-sustanza attiva u 444 bħala kontroll) kienu rreġistrati f'dawn l-istudji.

Fl-istudju FVF2598g (MARINA), 716-il pazjent b'leżjonijiet minimament klassiċi jew okkulti mingħajr komponent klassiku kienu randomised fi proporzjon ta' 1:1:1 biex jingħataw injezzjonijiet kull xahar ta' ranibizumab 0.3 mg, ranibizumab 0.5 mg jew *sham*.

Fl-istudju FVF2587g (ANCHOR), 423 pazjent b'leżjonijiet fil-parti l-kbira CNV klassiċi kienu randomised fi 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 tnixxi vaskulari persistenti jew rikorrenti).

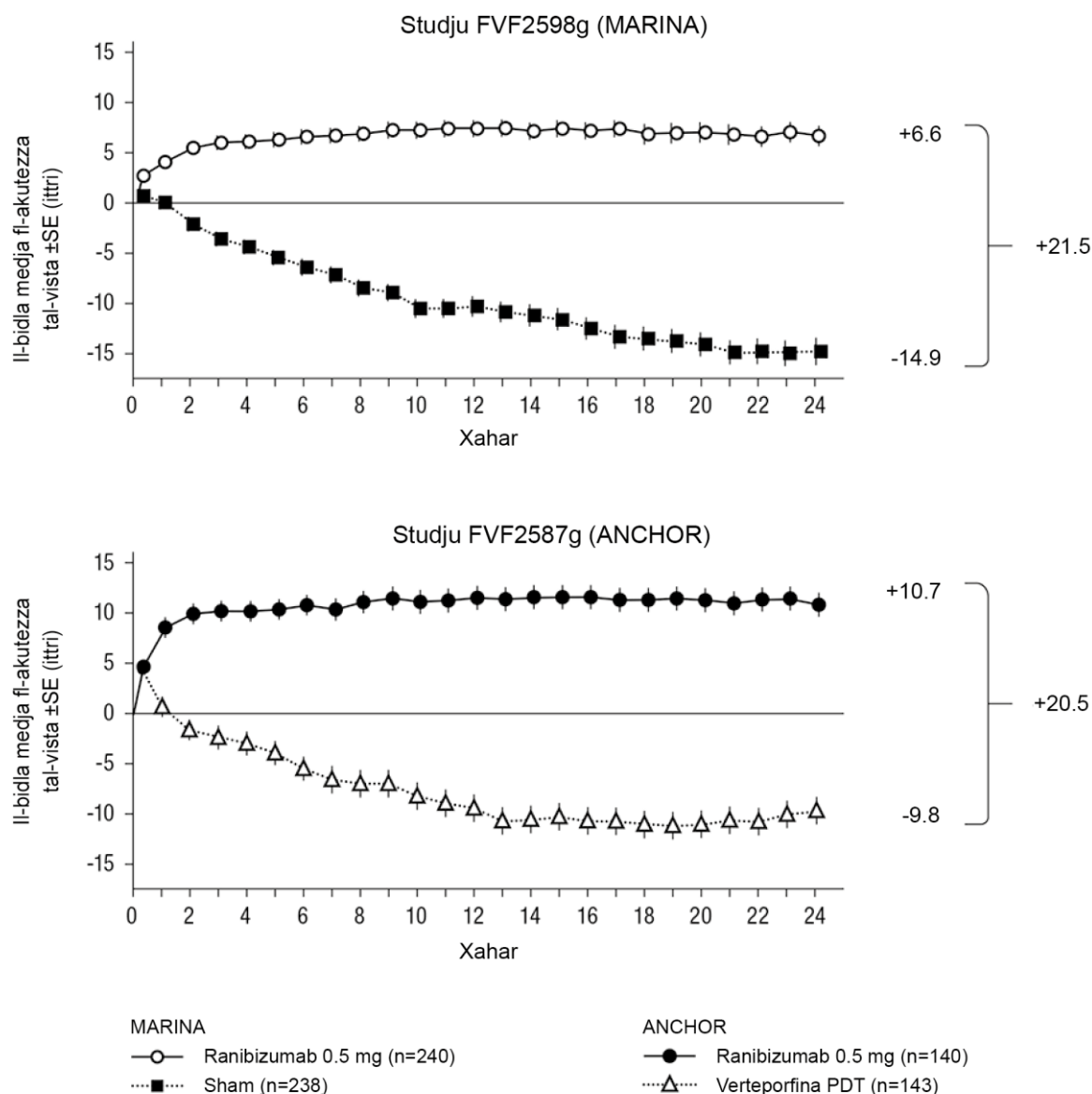
Tabella 1 u Figura 1 qed jipprezentaw fil-qosor il-kejl tar-rizultati ewlenin.

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

Kejl tar-rizultat	Xahar	FVF2598g (MARINA)		FVF2587g (ANCHOR)	
		<i>Sham</i> (n=238)	Ranibizumab 0.5 mg (n=240)	Verteporfin PDT (n=143)	Ranibizumab 0.5 mg (n=140)
Telf ta' <15-il ittra 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-il ittra fl-akutezza tal-vista (%) ^a	Xahar 12	5%	34%	6%	40%
	Xahar 24	4%	33%	6%	41%
Bidla medja 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 sa Xahar 24 fl-istudju FVF2598g (MARINA) u fl-istudju FVF2587g (ANCHOR)



Riżultati miż-żewġ provi indikaw li trattament b'ranibizumab li jitkompla jista' jkun ukoll ta' benefiċċju f'pazjenti li tilfu ≥ 15 -il ittra fl-akutezza tal-vista bl-aħjar mod li tista' tkun ikkoreġuta (BCVA, *best-corrected visual acuity*) fl-ewwel sena ta' trattament.

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

Fl-istudju FVF3192g (PIER), 184 pazjent bil-forom kollha ta' AMD neovaskulari kien randomised fi proporzjon ta' 1:1:1 biex jingħataw ranibizumab 0.3 mg, ranibizumab 0.5 mg, jew injezzjonijiet ta' sham darba fix-xahar għal tliet doġi wara xulxin, segwit b'doġa mogħtija darba kull 3 xhur. Mix-Xahar 14 tal-istudju, pazjenti trattati b'sham thallew jingħataw ranibizumab u minn Xahar 19, kien possibbli trattament aktar frekwenti. Il-pazjenti li kien trattati b'ranibizumab f'PIER irċewew medja ta' 10 trattamenti shaħ.

Wara żieda inizzjali fl-akutezza tal-vista (wara dożaġġi mogħtija darba f'xahar), bħala medja, l-akutezza tal-vista tal-pazjenti marret għall-aġġar b'għoti ta' doża kull tliet xhur, u marret lura għal dak li kienet fil-linja bażi fix-Xahar 12 u dan l-effett kien miżmum fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti li ngħataw ranibizumab (82%) fix-Xahar 24. *Data* limitata minn individwi mogħtija *sham* li aktar tard irċewew ranibizumab issuġġeriet li trattament li jinbada kmieni jista' jkun assoċjat ma' ppreservar 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 tqabblat ma' terapija b'ranibizumab waħdu.

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

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

- Grupp I (ranibizumab 0.5 mg, kors ta' dożaġġ imfassal skont il-kriterji ta' "stabbiltà" definiti bħala l-ebda bidla fil-BCVA mqabbel maż-żewġ evalwazzjonijiet fix-xahar li saru qabel).
- Grupp II (ranibizumab 0.5 mg, kors ta' dożaġġ imfassal skont il-kriterji ta' "attività tal-marda" definiti bħala riżultat tal-indeboliment tal-vista minhabba fluwidu intra- jew sottoretinali jew tnixxija attiva minhabba leżjoni tas-CNV kif evalwata bit-tomografija ta' koerenza ottika u/jew angjografija floroxxenti).
- Grupp III (vPDT – il-pazjenti thallew jingħataw trattament b'ranibizumab minn Xahar 3).

Fi Grupp II, li hu l-pożoloġija rakkomandata (ara sezzjoni 4.2), 50.9% tal-pazjenti kellhom bżonn injezzjoni waħda jew tnejn, 34.5% kellhom bżonn 3 sa 5 injezzjonijiet u 14.7% kellhom bżonn 6 sa 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 huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 2 u f'Figura 2.

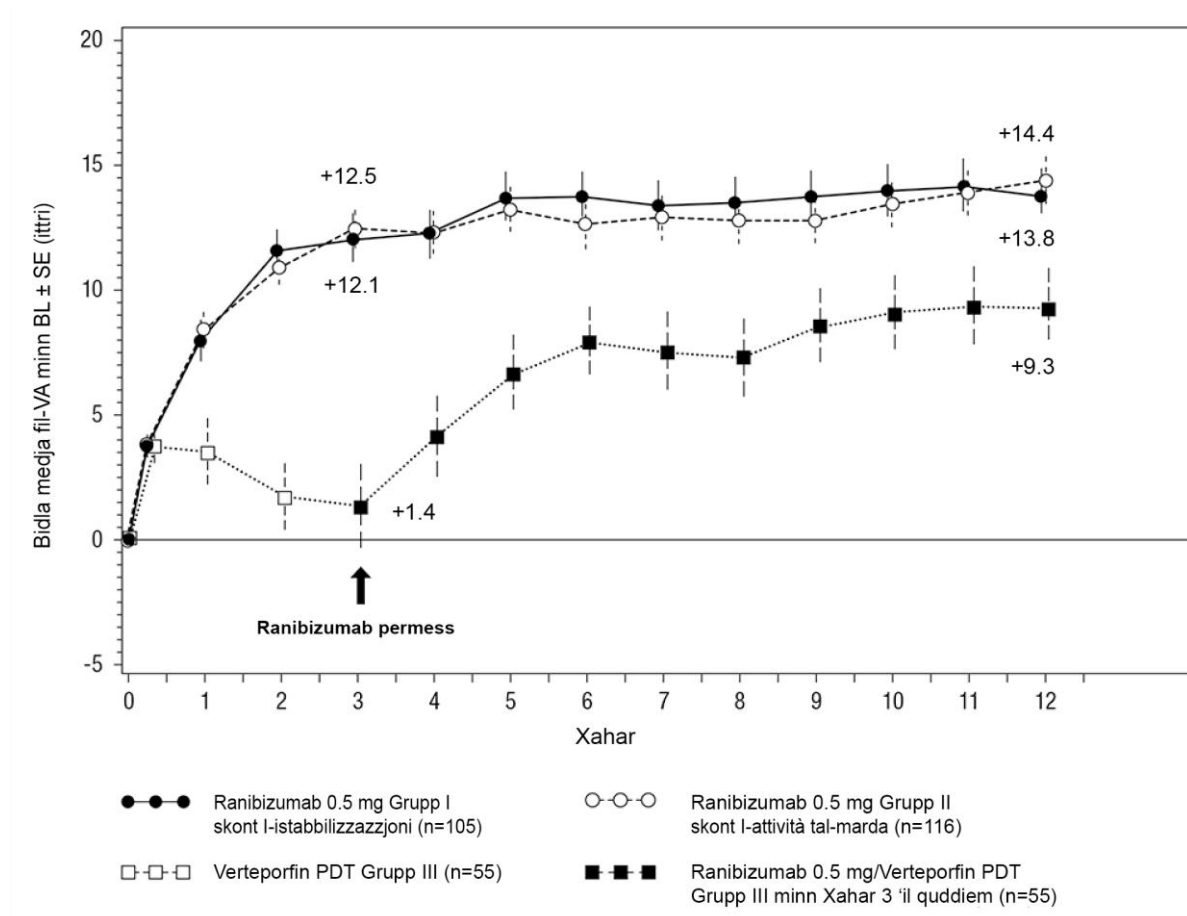
Tabella 2 Riżultati f'Xahar 3 u 12 (RADIANCE)

	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 fil-BCVA minn Xahar 1 sa Xahar 3 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 sa Xahar 12:			
Medja	4,6	3,5	N/A
Medjan	4,0	2,5	N/A
Il-medja medjana tal-bidla fil-BCVA minn Xahar 1 sa Xahar 12 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 sa Xahar 3. Pazjenti randomised għal vPDT thallew jirċievu trattament b'ranibizumab sa minn Xahar 3 (fi Grupp III, 38 pazjent irċewew ranibizumab sa minn Xahar 3)

Figura 2 Il-bidla medja minn BCVA fil-linja bażi maż-żmien sa Xahar 12 (RADIANCE)



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

Kienu osservati benefiċċji rappurtati mill-pazjent fil-grupp mogħti ranibizumab imqabbel ma' vPDT (valur $p < 0.05$) skont it-termini ta' titjib fl-iskor kompost u f' bosta sottoskali (vista ġenerali, attivitajiet tal-viċin, saħħa mentali u dipendenza) tan-NEI VFQ-25.

Trattament ta' indeboliment tal-vista minhabba CNV (minbarra sekondarja għal PM u AMD imxarrba)

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

- ranibizumab 0.5 mg fil-linja bażi, segwit b'kors ta' dożaġġ individwalizzat skont l-attività tal-marda kif ġie evalwat bl-akutezza tal-vista' u/jew parametri anatomiċi (eż. indeboliment fl-akutezza tal-vista, fluwidu intra jew sottoretinali, emorraġija jew tnixxija;
- injezzjoni sham fil-linja bażi, segwita b'kors ta' trattament individwalizzat skont l-attività tal-marda.

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

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

L-ghadd medju ta' injezzjonijiet li ngħataw fi 12-il xahar kien ta' 5.8 fil-grupp ta' ranibizumab kontra 5.4 fil-pazjenti fil-grupp ta' sham li kien eligibbli biex jirċievu ranibizumab minn xahar 2 il-quddiem.

Fil-grupp ta' *sham* 7 minn 59 pazjent ma rċevew l-ebda trattamanet b'ranibizumab fl-għajn tal-istudju waqt il-perjodu ta' 12 il xahar.

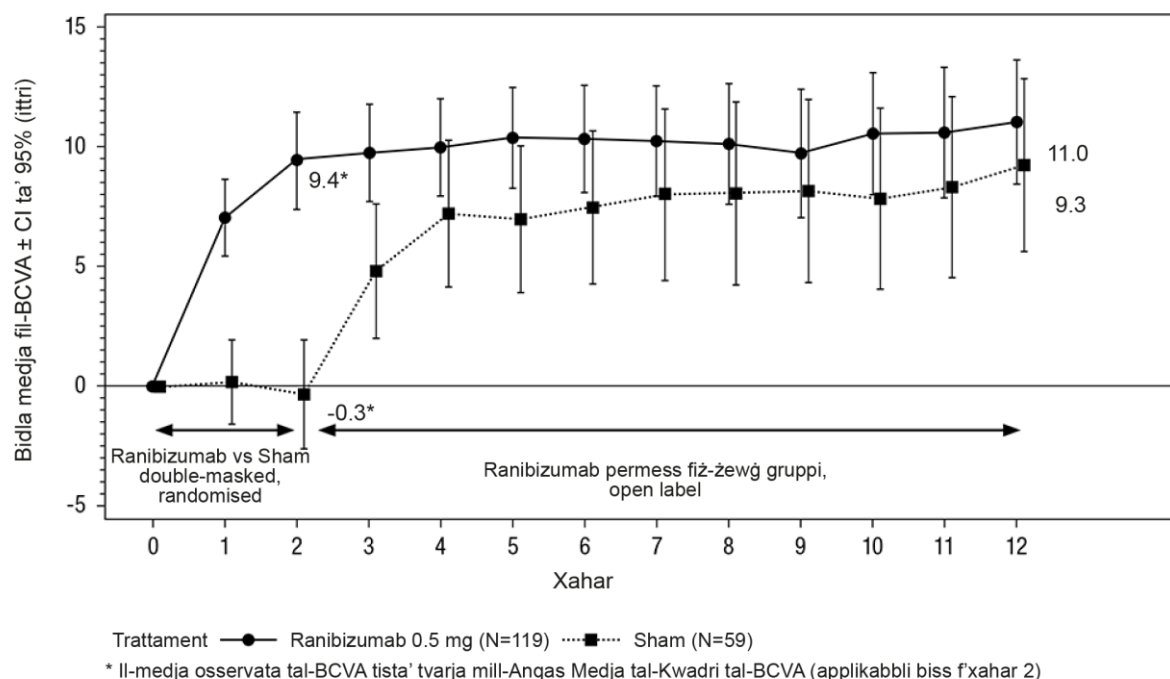
Tabella 3 Riżultati f'Xahar 2 (MINERVA)

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

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

^b CSFT – *central retinal subfield thickness* (hxuna tas-sottokamp tar-retina ċentrali)

Figura 3 Il-bidla medja minn BCVA fil-linja bażi maż-żmien sa Xahar 12 (MINERVA)



Meta ranibizumab jitqabbel kontra l-kontroll b'*sham* fix-Xahar 2, kien osservat effett konsistenti tat-trattament kemm b'mod globali u anke fost is-sottogruppi tal-etjoloġija fil-linja bażi.

Tabella 4 L-effett tat-trattament b'mod globali u fis-sottogruppi tal-etjoloġija fil-linja bażi

Etjoloġija globali u skont il-linja bażi	L-effett tat-trattament imqabbel ma' <i>sham</i> [ittri]	L-għadd ta' pazjenti [n] (trattament +<i>sham</i>)
Globali	9.9	178
Strixxi anġojdi	14.6	27
Retinokorojdotopija postinfjammatorja	6.5	28
Korijoretinopatija seroża ċentrali	5.0	23
Korijoretinopatija idjopatika	11.4	63
Atjoloġiji mħalta ^a	10.6	37

^a tinkludi atjoloġiji differenti li jseħħu bi frekwenza baxxa mhux inkluzi f'sottogruppi oħrajn

Fl-istudju pivotali G2301 (MINERVA), hames pazjenti adolexxenti li kellhom minn 12 sa 17-il sena b'indeboliment fil-vista sekondarju għal CNV ingħataw trattament *open-label* b'ranibizumab 0.5 mg fil-linja bażi segwit b'kors ta' trattament individwalizzat b'hal popolazzjoni adulta. BCVA tgiebet mil-linja bażi sa' Xahar 12 fil-hames pazjenti kollha, b'medda minn 5 sa 38 ittra (medja ta' 16.6 ittri). It-titjib fil-vista kien akkumpanjat minn stabilizzazzjoni jew tnaqqis fil-ħxuna tas-sottokamp ċentrali tul il-perjodu ta' 12-il xahar. L-għadd medju ta' injezzjonijiet ta' ranibizumab mogħtija fl-għajn taħt studju matul it-12-il xahar kien ta' 3 (medda minn 2 sa 5). B'mod globali, it-trattament b'ranibizumab kien ittollerat tajjeb.

Trattament ta' indeboliment tal-vista minhabba DME

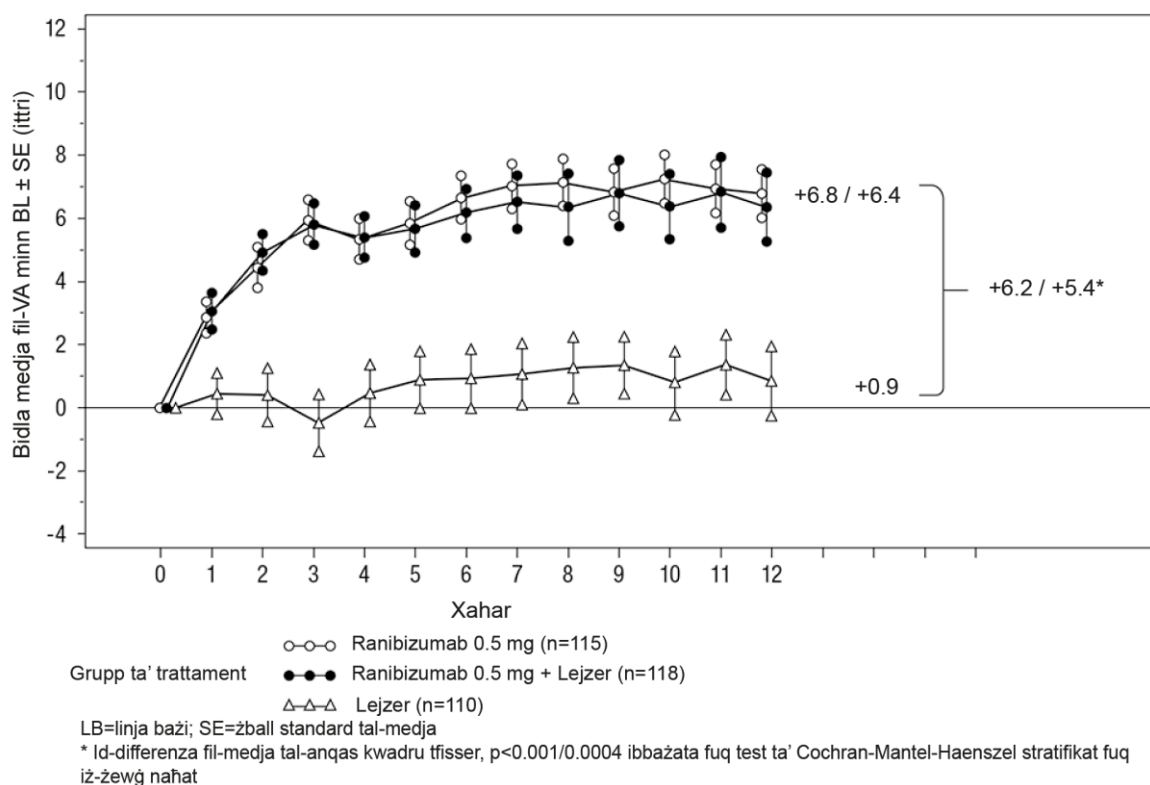
L-effikaċja u s-sigurtà ta' ranibizumab kienu evalwati fi tliet studji randomised u kkontrollati b'tul ta' mill-inqas 12-il xahar. Total ta' 868 pazjent (708 bis-sustanza attiva u 160 b'hal kontroll) kienu rreġistrati f'dawn l-istudji.

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

Fl-istudju ta' fażi III D2301 (RESTORE), 345 pazjent kienu randomised fi proporzjon ta' 1:1:1 biex jirċievu ranibizumab 0.5 mg b'hal monoterapija u fotokoagulazzjoni bil-lejżer *sham*, ranibizumab 0.5 mg flimkien ma' fotokoagulazzjoni bil-lejżer jew injezzjoni *sham* u fotokoagulazzjoni bil-lejżer. 240 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 trattati b'ranibizumab 0.5 mg *pro re nata* (PRN) fl-istess għajn b'hal l-istudju ewlieni (D2301 RESTORE).

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

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



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

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

Kejl tar-riżultat f'Xahar 12 meta mqabbel mal-linja baži fl-istudju D2301 (RESTORE)	Ranibizumab 0.5 mg n=115	Ranibizumab 0.5 mg + Lejzer n=118	Lejżer n=110
Medja tal-bidla medja f'BCVA minn Xahar 1 sa Xahar 12 ^a ($\pm$ SD)	6.1 (6.4) ^a	5.9 (7.9) ^a	0.8 (8.6)
Bidla medja f'BCVA f'Xahar 12 ($\pm$ SD)	6.8 (8.3) ^a	6.4 (11.8) ^a	0.9 (11.4)
Kisba ta' ≥ 15 -il ittra 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-riżultat f'Xahar 36 imqabbel ma' D2301 (RESTORE) fil-linja baži fl-istudju D2301-E1 (Estensjoni RESTORE)	Ranibizumab minn qabel 0.5 mg n=83	Ranibizumab 0.5 mg + lejzer 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 bżonn l-ebda trattament b'ranibizumab matul il-fażi ta' estensjoni kien ta' 19%, 25% u 20% fil-gruppi ta' ranibizumab minn qabel, ranibizumab + lejżer minn qabel u lejżer minn qabel, rispettivament.

Kienu osservati benefiċċji sinifikanti statistikament irrappurtati mill-pazjenti f'bosta mill-funzjonijiet relatati mal-vista meta mogħtija trattament b'ranibizumab (bil-lejżer jew mingħajru) imqabbla mal-grupp ta' kontroll kif imkejjel bin-NEI VFQ-25. Għal sottoskali ohrajn ta' dan il-kwestjonarju ma kienu stabbiliti l-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 kien randomised fi proporzjon ta' 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 inbeda mill-ġdid wara tnaqqis f'BCVA minhabba progressjoni ta' DME u tkompla sakemm reġgħet intlaħqet BCVA stabbli.

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

Il-kejl tar-riżultat ewlieni huwa miġbur fil-qosor fit-Tabella 6.

Tabella 6 Riżultati fl-istudju D2304 (RETAIN)

Kejl tar-riżultat imqabbel mal-linja bażi	Ranibizumab 0.5 mg + lejżer TE n=117	Ranibizumab 0.5 mg TE waħdu n=125	Ranibizumab 0.5 mg PRN n=117
Medja tal-bidla medja f'BCVA minn Xahar 1 sa Xahar 12 (SD)	5.9 (5.5) ^a	6.1 (5.7) ^a	6.2 (6.0)
Medja tal-bidla medja f'BCVA minn Xahar 1 sa Xahar 24 (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 ta' PDR

Is-sigurtà u l-effikaċja klinika ta' ranibizumab f'pazjenti b'PDR kienu evalwati fi Protocol S li evalwa t-trattament b'ranibizumab 0.5 mg permezz ta' injezzjonijiet fil-vitriju mqabbel ma' fotokoagulazzjoni panretinali (PRP, *panretinal photocoagulation*). 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, *diabetic retinopathy*) kien evalwat skont ritratti tal-parti fonda tal-ġajjn billi ntuża l-punteġġ tal-gravità tad-DR (DRSS, *DR severity score*).

Il-Protocol S kien studju ta' fażi III, multiċentriku, randomised, ikkontrollat b'sustanza attiva, b'assenjazzjoni parallela, dwar nuqqas ta' inferjorità li fih kienu rreġistrati 305 pazjenti (394 ġajjn studjati) b'PDR b'DME jew le fil-linja bażi. L-istudju qabbel ranibizumab 0.5 mg permezz ta' injezzjonijiet fil-vitriju ma' trattament standard b'PRP. Total ta' 191 ġajjn (48.5%) kienu randomised għal ranibizumab 0.5 mg u 203 ġajjnejn (51.5%) kienu randomised għal PRP. Total ta' 88 ġajjn (22.3%) kellhom DME fil-linja bażi: 42 (22.0%) u 46 (22.7%) ġajjn fil-gruppi mogħtija ranibizumab u PRP, rispettivament.

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

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

Tabella 7 DRSS imtejjeb jew li mar għall-agħar b' ≥ 2 jew ≥ 3 livelli f'sena 1 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)
aggravar b' ≥ 2 livelli			
n (%)	3 (1.6%)	23 (11.6%)	-9.9 (-14.7, -5.2)
aggravar b' ≥ 3 livelli			
n (%)	1 (0.5%)	8 (4.0%)	-3.4 (-6.3, -0.5)
DRSS = <i>diabetic retinopathy severity score</i> (punteġġ fil-gravità tar-retinopatija dijabetika), n = għadd ta' pazjenti li ssodisfaw il-kundizzjoni dakinhar tal-vista, N = l-għadd totali ta' ġajjnejn fl-istudju.			

F'sena 1 fil-grupp ittrattat b'ranibizumab f'Protocol S, it-titjib ta' ≥ 2 livelli fid-DRSS kien konsistenti f'ġajjnejn mingħajr DME (39.9%) u b'DME fil-linja bażi (48.8%).

Analzi tad-data ta' sena 2 minn Protocol S uriet li 42.3% (n=80) tal-ġajjnejn fil-grupp ittrattat b'ranibizumab kellhom titjib ta' ≥ 2 livelli fid-DRSS mil-linja bażi mqabbel ma' 23.1% (n=46) tal-ġajjnejn 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-ġajjnejn b'DME fil-linja bażi u fost 37.8% (n=56) tal-ġajjnejn mingħajr DME.

Id-DRSS ġie wkoll evalwat fi tliet studji separati ta' fażi III dwar DME kkontrollati b'sustanza attiva (ranibizumab 0.5 mg PRN vs lejżer) li inkludew total ta' 875 pazjent, li madwar 75% minnhom kienu ta' oriġini Asjatika. F'meta-analiżi ta' dawn l-istudji, 48.4% minn 315-il pazjent b'punteggi DRSS gradabbli fis-sottogrupp ta' pazjenti b'DR mhux proliferattiva (NPDR, *non-proliferative DR*) moderatament severa jew aghar fil-linja bażi esperjenzaw titjib ta' ≥ 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% (CI ta' 95%: [20.0, 39.7]). Fl-405 pazjenti b'DRSS gradabbli 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 evalwati fi studji kkontrollati, double-masked, randomised BRAVO u CRUISE li rreġistraw 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-grupp ta' kontrol b'sham qalbu għal 0.5 mg ranibizumab.

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

Tabella 8 Rizultati 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 salvatagħ bil-lejżer matul 12-il xahar	61.4	34.4	NA	NA

^ap<0.0001 għaž-żewġ studji

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

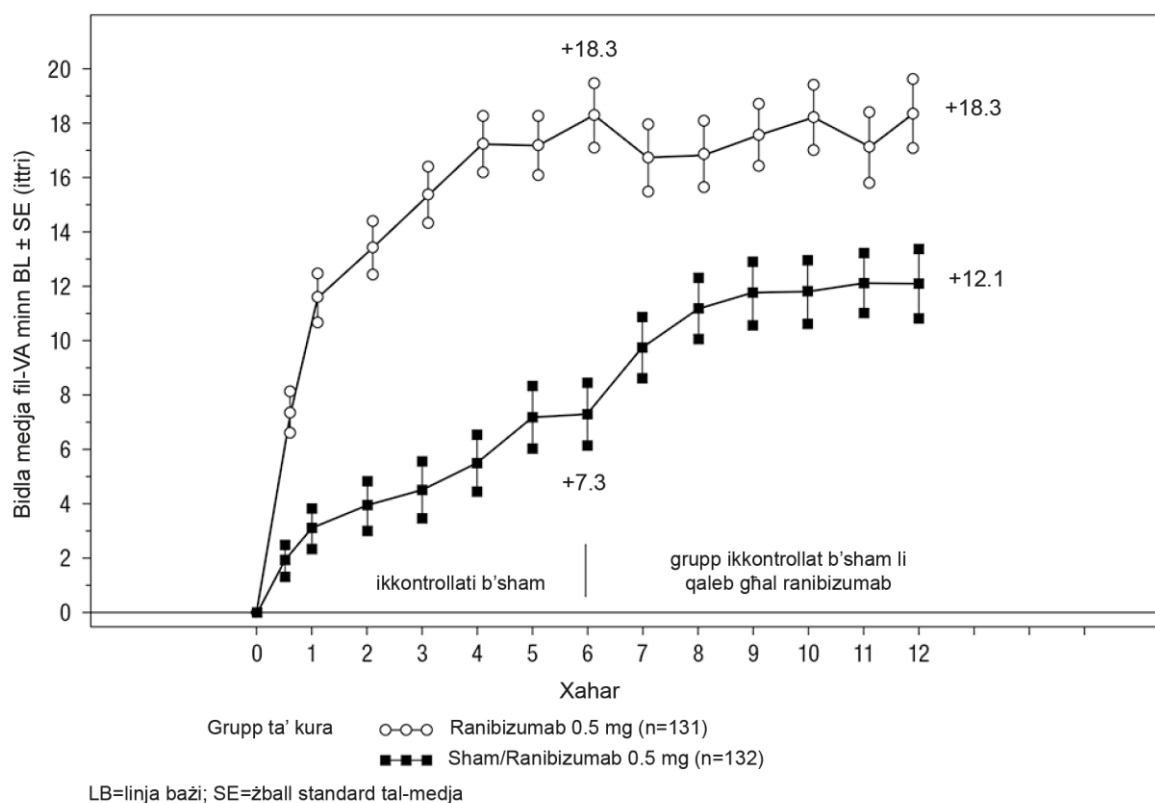
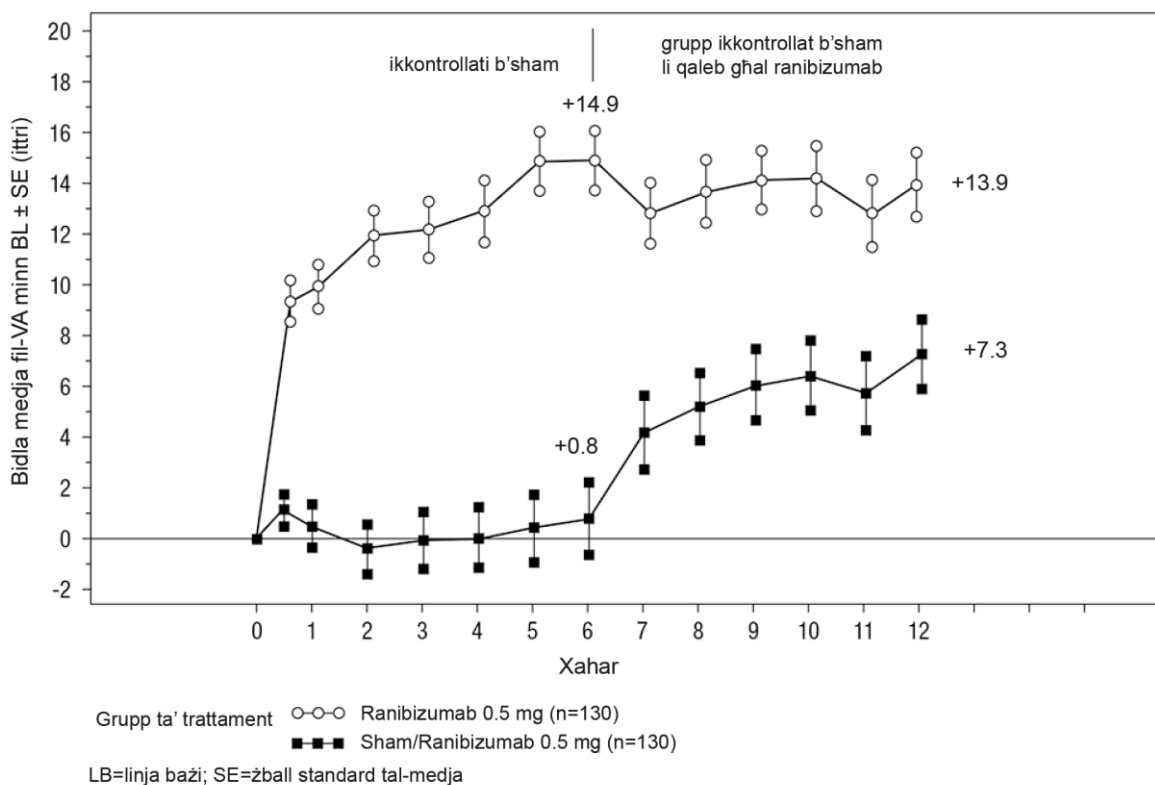


Figura 6 Il-bidla medja minn BCVA tal-linja baži maż-żmien sa Xahar 6 u Xahar 12 (CRUISE)



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, l-individwi ngħataw 0.5 mg ranibizumab PRN bil-kors tad-dożaġġ isegwi l-kriterji ta' stabbilizzazzjoni individwalizzata. BRIGHTER kien studju kkontrollat b'sustanza attiva randomised bi 3 gruppi li qabbel 0.5 mg ranibizumab mogħti bħala monoterapija jew flimkien ma' fotokoagulazzjoni bil-lejżer ma' fotokoagulazzjoni bil-lejżer waħidha. Wara 6 xhur, l-individwi fil-grupp mogħti l-lejżer setgħu jingħataw 0.5 mg ranibizumab. CRYSTAL kien studju bi grupp wieħed b'0.5 mg ranibizumab bħala monoterapija.

Kejl tar-riżultati ewlenin minn BRIGHTER u CRYSTAL qed tidher fit-Tabella 9.

Tabella 9 Ir-Riżultati fix-xhur 6 u 24 (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 fix-Xahar 6 ^a (ittri) (SD)	+14.8 (10.7)	+14.8 (11.13)	+6.0 (14.27)	+12.0 (13.95)
Bidla medja fil-BCVA fix-Xahar 24 ^b (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 fix-Xahar 24 (%)	52.8	59.6	43.3	49.2
L-għadd medju ta' injezzjonijiet (SD) (Xhur 0-23)	11.4 (5.81)	11.3 (6.02)	NA	13.1 (6.39)
^a p<0.0001 għaż-żewġ tqabbiliet fi BRIGHTER fix-Xahar 6: Ranibizumab 0.5 mg vs Lejżer u Ranibizumab 0.5 mg + Lejżer vs Lejżer. ^b p<0.0001 għall-ipoteżi null fi CRYSTAL li l-bidla medja fix-Xahar 24 mil-linja bażi hi żero. * B'bidu fix-Xahar 6 kien permess trattament ta' 0.5 mg ranibizumab (24 pazjent kienu ttrattati bil-lejżer biss).				

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

Fiz-żewġ studji, kien hemm tnaqqis mgħaġġel u statistikament sinifikanti mil-linja bażi fil-ħxuna tas-sottokamp ċentrali tar-retina kif osservat fix-Xahar 1. Dan l-effett inżamm sa Xahar 24.

L-effett tat-trattament b'ranibizumab kien l-istess irrispettivament mill-preżenza ta' iskemja retinali. Fi BRIGHTER, il-pazjenti li kellhom iskemja (N=46) jew nuqqas tagħha (N=133) u li kienu ttrattati b'monoterapija ta' ranibizumab kellhom bidla medja mil-linja bażi ta' +15.0 u +11.5 ittri, rispettivament, fix-Xahar 24. FiCRYSTAL, il-pazjenti b'iskemja (N=53) jew minghajrha (N=300) u ttrattati b'monoterapija ta' ranibizumab kellhom bidla 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 bħala monoterapija irrispettivament mit-tul ta' żmien tal-marda tagħhom kemm fi BRIGHTER kif ukoll fi CRYSTAL. Fil-pazjenti b'marda li kienet ilha fuqhom <3 xhur kellhom żieda fl-akutezza tal-vista ta' 13.3 u 10.0 ittri kienet osservata fix-Xahar 1; u 17.7 u 13.2 ittri fix-Xahar 24 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. Għandu jiġi kkunsidrat bidu tat-trattament meta ssir id-dijanjożi.

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Wara l-ġhotja ta' ranibizumab fil-vitriju darba f'xahar lill-pazjenti b'AMD neovaskulari, il-konċentrazzjonijiet fis-serum ta' ranibizumab kienu ġeneralment baxxi, b'livelli massimi (C_{max}) ġeneralment taħt il-konċentrazzjoni ta' ranibizumab meħtieġa 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-farmakokinetika tal-popolazzjoni u l-għejbien ta' ranibizumab mis-serum għal pazjenti b'AMD neovaskulari trattament bid-doża ta' 0.5 mg, il-medja tal-half-life tal-eliminazzjoni ta' ranibizumab fil-vitriju hija madwar 9 ijiem. Wara l-ġhoti fil-vitriju ta' ranibizumab 0.5 mg/ġhajn darba f'xahar, is- C_{max} ta' ranibizumab fis-serum, li tinkiseb madwar jum 1 wara d-dożaġġ, hija mbassra li ġeneralment tkun fil-medda ta' bejn 0.79 u 2.90 ng/mL, u s- C_{min} hija mbassra li ġeneralment tvarja 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 tiġi eżaminata l-farmakokinetika 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 harira aktar baxxa, iżda din ma kienetx klinikament sinifikanti.

Indeboliment tal-fwied: Ma sarux studji formali sabiex tiġi eżaminata il-farmakokinetika ta' ranibizumab f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied.

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

L-ghoti bilaterali għol-vitriju ta' ranibizumab lix-xadini cynomolgus b'dozi bejn 0.25 mg/għajn u 2.0 mg/għajn darba kull 2 ġimgħat għal mhux aktar minn 26 ġimgħa kkawżat effetti fl-għajnejn li kienu jiddependu mid-doża.

Għol-għajn, kien hemm żidiet fil-vampa tal-kavità anterjuri u fiċ-ċelluli li kienu jiddependu mid-doża, u laħqu l-quċċata jumejn wara li nġhatat l-injezzjoni. Is-severità tar-rispons infjammatorju ġeneralment naqset mal-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 ġimgħa, is-severità tal-infjammazzjoni fil-vitriju żdiedet man-numru ta' injezzjonijiet. Madankollu, kien hemm evidenza li din kienet reversibbli wara l-irkupru. In-natura u l-ħin meta ħarġet l-infjammazzjoni fis-segment posterjuri tindika rispons ta' antikorp medjat mis-sistema immuni, li jista' jkun kilinikament irrilevanti. Il-formazzjoni ta' katarretti dehret f'xi annimali wara perijodi relattivament twal ta' infjammazzjoni qawwija, li tindika li bidliet fil-lenti kienu sekondarji għall-infjammazzjoni severa. Żieda temporanja fil-pressure ta' għol-għajn wara li nġhatat id-doża seħħet wara injezzjonijiet għol-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 għajnejn. Dawn il-bidliet fis-segment posterjuri naqsu, u f'xi każijiet għaddew, waqt il-perijodu ta' rkupru.

Wara l-ghoti għol-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 b'ranibizumab għol-vitriju li jwassal għall-ogħla esponimenti sistemici ta' 0.9-7 drabi aktar mill-aġar każ ta' esponiment kliniku ma silitx tossiċità fl-iżvilupp jew teratoġeniċità, u ma kellu l-ebda effett fuq il-piż jew l-istruttura tal-plaċenta, għalkemm, fuq bażi tal-effett farmakoloġiku tiegħu ranibizumab għandu jitqies li jista' jkun teratoġeniku u tossiku għall-embriju/fetu.

In-nuqqas ta' effetti medjati minn ranibizumab fuq l-iżvilupp tal-embriju/fetu jista' b'mod raġonevoli jkollu x'jaqşam l-aktar mal-fatt li l-parti Fab ma tistax tgħaddi minn għol-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 (il-parti li fiha Fc) proteina għarriera għal ranibizumab, biex b'hekk inaqqas it-tneħħija tiegħu mis-serum tal-omm u jgħin it-trasferiment tiegħu għal għol-plaċenta. Minħabba 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 (E 432)
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

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

medicinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi frigġ ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

Tagħmlux fil-frیža.

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

Qabel l-użu, il-kunjett mhux miftuħ jista' jinżamm f'temperatura ambjentali (25°C) sa 24 siegħa.

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

Kunjett wieħed (ħġieġ tip I) b'tapp (lasktu chlorobutyl) li fih 0.23 mL ta' soluzzjoni sterili.

Daqs tal-pakkett ta' kunjett wieħed.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Il-kunjett għandu jintuża darba biss. Wara l-injezzjoni kwalunkwe prodott li ma jkunx intuża għandu jintrema. Kull kunjett li juri sinjali ta' ħsara jew tbaġħbis m'għandux jintuża. Ma tistax tingħata garanzija tal-isterilità jekk is-sigill tal-pakkett ma jibqax intatt.

Għall-preparazzjoni u għall-injezzjoni fil-vitriju hemm bżonn tat-tagħmir mediku li ġej u li jista' jintuża darba biss:

- labra b'filtru ta' $5\text{ }\mu\text{m}$ (18G)
- siringa sterili ta' 1 mL (li tinkludi l-marka ta' 0.05 mL) u labra tal-injezzjoni (30G x $\frac{1}{2}$ "), għall-pazjenti adulti

Dan it-tagħmir mediku mhuwiex inkluż f'dan il-pakkett. Jista' jinkiseb separatament jew f'kits għall-injezzjoni ġol-vitriju indipendenti (pereżempju l-kit għall-injezzjoni I2 minn Vortex Surgical).

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

1. Qabel jingħibed, neħhi l-għatu tal-kunjett u naddaf is-septum tal-kunjett (eż. bi swab ta' 70% alkoħol).
2. Waħħal labra b'filtru ta' $5\text{ }\mu\text{m}$ (18G x $1\frac{1}{2}$ ", 1.2 mm x 40 mm) fuq siringa ta' 1 mL permezz ta' teknika asettika. Imbotta l-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, filwaqt li żżomm il-kunjett f'pożizzjoni dritta, mejjel f'it sabiex ikun eħfef biex tiġbdu kollu.
4. Aċċerta ruħek li l-bastun tal-planger jingħibed lura biżżejjed meta tkun qed tbattal il-kunjett sabiex tkun tista' tbattal għal 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 tintrema wara li jkun nġibdu l-kontenuti tal-kunjett u m'għandhiex tintuża għall-injezzjoni fil-vitriju.
6. B'mod asettiku u sod, arma labra tal-injezzjoni (30G x $\frac{1}{2}$ ", 0.3 mm x 13 mm) fuq is-siringa.
7. B'attenzjoni neħhi l-għatu mil-labra tal-injezzjoni mingħajr ma taqla l-labra tal-injezzjoni 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 hija lesta għall-injezzjoni.

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

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

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

Midas Pharma GmbH
Rheinstraße 49
D-55218 Ingelheim
Il-Ġermanja

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

EU/1/24/1860/001

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 19 ta' Settembru 2024

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>.

▼ 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

Epruvy 10 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni ġo siringa mimlija għal-lest

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Millilitru wiehed fih 10 mg ranibizumab*. Siringa mimlija għal-lest waħda fiha 0.165 ml, ekwivalenti għal 1.65 mg ranibizumab. Il-volum li jista' jingibed ta' siringa mimlija għal-lest waħda huwa ta' 0.1 ml. Dan jipprovdi ammont li jista' jintuża biex tingħata doża waħda ta' 0.05 mL li fiha 0.5 mg ranibizumab.

*Ranibizumab huwa framment ta' antikorp monoklonali umanizzat magħmul f'ċelluli ta' *Escherichia coli* permezz ta' teknoloġija tat-tfassil tad-DNA.

Eċċipjent b'effett magħruf

Din il-mediċina fiha 0.005 mg ta' polysorbate 20 f'kull doża mogħtija ta' 0.05 ml li hija ekwivalenti għal 0.10 mg/ml.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni

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

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Epruvy huwa indikat f'adulti għal:

- Trattament ta' degenerazzjoni makulari neovaskulari (mxarrba) relatata mal-età (AMD, *age-related macular degeneration*)
- Trattament ta' indeboliment tal-vista minhabba edima makulari dijabetika (DME, *diabetic macular oedema*)
- Trattament ta' retinopatija proliferattiva dijabetika (PDR, *proliferative diabetic retinopathy*)
- Trattament ta' indebiliment tal-vista minhabba edima makulari sekondarja għal okklużjoni tal-vina retinali (RVO [*retinal vein occlusion*] tal-fergħa jew RVO ċentrali)
- Trattament ta' indeboliment tal-vista minhabba neovaskularizzazzjoni korojċali (CNV, *choroidal neovascularisation*)

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Epruvy għandu jingħata minn oftalmologu kwalifikat li għandu esperjenza b'injezzjonijiet fil-vitriju.

Požoloġija

Id-doża rakkomandata ta' Epruvy hija ta' 0.5 mg mogħtija bħala injezzjoni singola ġol-vitriju. Dan jaqbel ma' 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 jinbada 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 kontinwu. F'pazjenti li għandhom AMD mxarrba, DME, PDR u RVO, għall-bidu, jistgħu jkunu 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 jindikaw li l-pazjent mhuwiex jibbenefika mit-trattament kontinwu, Epruvy 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' ittratta-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 it-tul ta' dawn l-intervalli. Jekk l-attività tal-marda terġa' sseħħ, l-intervall tat-trattament għandu jitqassar b'mod xieraq.

It-trattament ta' indeboliment tal-vista minhabba CNV għandu jiġi determinat individwalment għal kull pazjent abbażi tal-attività tal-marda. Xi pazjenti jista' jkollhom bżonn injezzjoni waħda biss matul l-ewwel 12-il xahar; oħrajn jaf ikunu jeħtieġu trattament aktar frekwenti, inkluż injezzjoni kull xahar. Għal CNV sekondarja għal mijopija patoloġika (PM, *pathologic myopia*), hafna pazjenti jista' jkollhom bżonn ta' injezzjoni waħda jew tnejn biss matul l-ewwel sena (ara sezzjoni 5.1).

Ranibizumab u fotokoagulazzjoni bil-lejżer f'DME u f'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, Epruvy għandu jingħata mill-anqas 30 minuta wara l-fotokoagulazzjoni bil-lejżer. Epruvy 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 bżonn kunsiderazzjonijiet 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' taht it-18-il sena ma ġewx determinati s'issa. *Data* disponibbli dwar pazjenti adolesxenti li għandhom minn 12 sa 17-il sena b'indeboliment tal-vista minhabba CNV hija deskritta fis-sezzjoni 5.1.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Siring mimlija għal-lest li tintuża darba għall-użu ġol-vitriju biss.

Is-siringa mimlija għal-lest fiha aktar mid-doża rakkomandata ta' 0.5 mg. Il-volum shiħ li jista' jingħibed mis-siringa mimlija għal-lest (0.1 ml) m'għandux jintuża kollu. Il-volum żejjed għandu jitneħħa qabel ma tingħata l-injezzjoni. Jekk tinjetta l-volum shiħ li hemm fis-siringa mimlija għal-lest jista' jwassal għal doża eċċessiva. Sabiex tneħħi l-bżieċaq tal-arja flimkien mal-ammont żejjed tal-prodott mediċinali, imbotta l-plaġer bil-mod sakemm it-tarf taht it-tumbata tal-istopper tal-lastku jiġi bi dritt il-linja s-sewda tad-dożaġġ mmarkata fuq is-siringa (ekwivalenti għal 0.05 ml, jiġifieri, 0.5 mg ranibizumab).

Epruvy għandu jiġi spezzjonat viżwalment għal frak u bidla fil-kulur qabel jingħata.

Il-proċedura tal-injezzjoni għandha ssir taht kundizzjonijiet aseptiċi, li jinkludu l-ħasil tal-idejn b'disinfettant għall-kirurgija, ingwanti sterili, kesa sterili u spekulum sterili ta' tebqet il-ġhajn (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-ġhajn, tebqet l-ġhajn u s-superfiċje tal-ġhajn għandhom jingħataw qabel l-injezzjoni skont il-prattika lokali.

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

Il-labra tal-injezzjoni għandha tiddaħħal 3.5-4.0 mm wara l-limbus fil-ħofra tal-vitriju, waqt li jiġi evitat il-meridjan orizzontali u tinżamm il-mira lejn iċ-ċentru tal-globu. Il-volum tal-injezzjoni ta' 0.05 mL imbagħad għandu jingħata; sit sklerali differenti għandu jintuża għall-injezzjonijiet ta' wara. Kull siringa mimlija għal-lest għandha tintuża biss biex tittratta ġhajn waħda.

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-ġhajn jew madwar l-ġhajn.

Pazjenti li jkollhom infjammazzjoni fl-ġhajn attiva u severa.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traccabilità

Sabiex tittejjeb it-traccabilità 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-ġhajn, qluġh regmatogenuż tar-retina, tiċrit tar-retina u katarretti trawmatiċi jatroġeniċi (ara sezzjoni 4.8). Teknika ta' injezzjoni aseptika xierqa għandha dejjem tintuża meta jkun

qed jingħata ranibizumab. Minbarra hekk, il-pazjenti għandhom jinżammu taħt osservazzjoni fil-ġimħa ta' wara l-injezzjoni sabiex tkun tista' tibda trattament kmieni jekk ikun hemm infezzjoni. Il-pazjenti għandhom jingħataw instruzzjonijiet sabiex jirrappurtaw kwalunkwe sintomi li jistgħu jindikaw li hemm endoftalmite jew kwalunkwe minn dawn l-avvenimenti imsemmija hawn fuq immedjatament.

Żidiet fil-pressure ta' ġol-ġajjn

Żidiet temporanji fil-pressure ta' ġol-ġajjn (IOP, *intraocular pressure*) dehru fi żmien 60 minuta minn meta tkun ingħatat injezzjoni ta' ranibizumab. Żidiet sostenibbli fl-IOP dehru wkoll (ara sezzjoni 4.8). Kemm il-pressure ta' ġol-ġajjn kif ukoll il-perfużjoni tar-ras tan-nerv ottiku għandhom ikunu monitorjati u mmaniġġjati kif xieraq.

Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati bis-sintomi ta' dawn ir-reazzjonijiet avversi li jista' jkun hemm u għandhom jingħataw l-istruzzjonijiet biex jinfurmaw lit-tabib tagħhom jekk jiżviluppaw sinjali bħal uġiġħ fl-ġajjn jew żieda fl-iskumdità, ħmura fl-ġajjn li tmur għall-aħmar, vista mċajpra jew imnaqqsa, żieda fin-numru ta' frak fil-vista tagħhom, jew żieda 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. Għadarba tista' tiżdied l-espożizzjoni sistemika f'pazjenti b'DME, ma tistax tkun eskluża żieda fir-riskju li din il-popolazzjoni ta' pazjenti tiżviluppa sensittività eċċessiva. Il-pazjenti għandhom ukoll jingħataw instruzzjonijiet biex jirrappurtaw jekk l-infjammazzjoni fl-ġajjn iżżidx fis-severità, li jista' jkun sinjal kliniku li qed jiffurmaw antikorpi fl-ġajjn.

L-użu flimkien ma' prodotti oħra kontra l-VEGF (fattur tat-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

Id-doża għandha titwaqqaf u t-trattament m'għandux jerġa jingħata qabel ma jkun wasal iż-żmien għat-trattament hekk kif kien skedat fil-każ li:

- jkun hemm tnaqqis fl-akutezza tal-vista bl-aħjar mod li tista' tkun ikkoreġuta (BCVA, *best-corrected visual acuity*) ta' ≥ 30 ittra imqabbel mal-aħjar evalwazzjoni ta' akutezza tal-vista;
- il-pressure ta' ġol-ġajjn tkun ta' ≥ 30 mmHg;
- jkun hemm tiċrita tar-retina;
- jkun hemm emorraġija taħt ir-retina li tinvolvi iċ-ċentru tal-foveja, jew, jekk id-daqs tal-emorraġija jkun ta' $\geq 50\%$ tal-erja tal-ferita kollha;
- tkun saret jew hemm pjanat li ssir operazzjoni fl-ġajjn 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 imxarrba u jista' jkun ukoll forom oħrajn ta' CNV, jinkludu qluġ kbir u/jew qawwi fl-epitelju pigmentat tar-retina. Meta wieħed jibda terapija b'ranibizumab, għandha tintuża l-kawtela f'pazjenti b'dawn il-fatturi ta' riskju għal tiċritiet fl-epitelju pigmentat tar-retina.

Qlugh regmatogenuż tar-retina jew toqob fil-makula

It-trattament għandu jitwaqqaf f'dawk l-individwi li jkollhom qlugh regmatogenuż tar-retina jew toqob fil-makula ta' stadju 3 jew 4.

Popolazzjonijiet b'data limitata

Hemm biss esperjenza limitata fejn tidhol it-trattament ta' pazjenti b'DME minhabba dijabete tat-tip I. Ranibizumab ma giex studjat f'pazjenti li kienu ngħataw qabel injezzjonijiet fil-vitriju, f'pazjenti b'infezzjonijiet sistemici attivi, jew f'pazjenti b'kondizzjonijiet konkorrenti fl-għajnejn bħal qlugh tar-retina jew toqba fil-makula. Hemm esperjenza limitata dwar it-trattament b'ranibizumab f'pazjenti li għandhom id-dijabete b'HbA1c ta' aktar minn 108 mmol/mol (12%) u m'hemm l-ebda esperjenza f'pazjenti bi pressjoni għolja mhux ikkontrollata. Dan in-nuqqas ta' informazzjoni għandu jitqies mit-tabib meta jittrata pazjenti bħal dawn.

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

F'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, *verteporfin photodynamic therapy*). Barra minn hekk, filwaqt li deher effett konsistenti f'individwi b'feriti sottofoveali u juxtafoveali, m'hemmx biżżejjed data biex wiehed jiddeċiedi dwar l-effett ta' ranibizumab f'individwi b'PM b'leżjonijiet extrafoveali.

Effetti sistemici wara użu ġol-vitriju

Kienu rrapportati avvenimenti avversi sistemici li jinkludu emorraġiji mhux okulari u avvenimenti tromboembolici tal-arterji wara injezzjoni ġol-vitrijuta' 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 jittratta dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.8)

Epruvy fih polysorbate 20 (E 432)

Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergici.

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

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni.

Għall-użu ta' terapija fotodinamika b'verteporfin (PDT, *verteporfin photodynamic therapy*) flimkien ma' ranibizumab f'AMD imxarrba 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 klinici 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 fl-istess waqt b'thiazolidinediones.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/kontraċezzjoni fin-nisa

Nisa li jistgħu joħorġu 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' azzjoni tiegħu, ranibizumab għandu jitqies bħala possibbilment teratoġeniku u tossiku għall-embriju/fetu. Għaldaqstant ranibizumab m'għandux jintuża waqt it-tqala hlief jekk il-benefiċċju mistenni ma jkunx jgħeleb ir-riskju potenzjali għall-fetu. F'każ ta' nisa li jixtiequ joħorġu tqal u li ngħataw trattament b'ranibizumab, huwa rakkomandat li jistennew għallinqas 3 xhur wara l-aħħar doża ta' ranibizumab qabel ma jnisslu tarbija.

Treddigh

Abbażi ta' *data* limitata ħafna, ranibizumab jista' jiġi 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' prekawzjoni, 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-hila biex issuq u thaddem magni

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

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-għajn, iperimja okulari, zieda fil-pressure ta' ġol-għajn, vitrite, qluġh tal-vitriju, emorraġija fir-retina, disturb fil-vista, ħjut fil-vitriju, emorraġija fil-konguntiva, irritazzjoni fl-għajn, sensazzjoni ta' korpi barranin fl-għajn, zieda fid-dmugh, blefarite, għajn xotta u ħakk fl-għajn.

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

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 fl-istudji kliniċi huma mqassra fit-tabella hawn taħt.

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

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont il-klassifika tas-sistemi u tal-organi u l-frekwenza billi ntużat 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 jitniżżlu f'ordni skont is-serjetà tagħhom b'dawk l-aktar serji jitniżżlu l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji.

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
<i>Komuni ħafna</i>	Nażofaringite
<i>Komuni</i>	Infezzjoni fl-apparat tal-awrina*
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	
<i>Komuni</i>	Anemija
Disturbi fis-sistema immuni	
<i>Komuni</i>	Sensittività eċċessiva
Disturbi psikjatriċi	
<i>Komuni</i>	Ansjetà
Disturbi fis-sistema nervuża	
<i>Komuni ħafna</i>	Uġiġħ ta' ras
Disturbi fl-ghajnejn	
<i>Komuni ħafna</i>	Vitrite, qluġħ tal-vitriju, emorraġija fir-retina, disturbi tal-vista, uġiġħ fl-ghajnejn, ħjut fil-vitriju, emorraġija fil-konguntiva, irritazzjoni fl-ghajnejn, sensazzjoni ta' korpi barranin fl-ghajnejn, żieda fid-dmugħ, blefarite, għajnejn xotta, iġerimja fl-ghajnejn, ħakk fl-ghajnejn.
<i>Komuni</i>	Degenerazzjoni tar-retina, disturbi fir-retina, qluġħ tar-retina, tiċrita tar-retina, qluġħ tal-epitilju pigmentat tar-retina, tiċrita tal-epitilju pigmentat tar-retina, akutezza mnaqqa tal-vista, emorraġija fil-vitriju, disturbi tal-vitriju, uvejite, irite, iridoċiklite, katarretta, katarretta sottokapsulari, il-kapsula posterjuri ssir opaka, keratite <i>punctate</i> , barxa fil-kornea, vampa tal-kavità anterjuri, vista mċajpra, emorraġija fis-sit tal-injezzjoni, emorraġija fl-ghajnejn, konguntivite, konguntivite allergika, tnixxi mill-ghajnejn, fotopsja, fotofobja, skomfort fl-ghajnejn, edima ta' tebqet l-ghajnejn, uġiġħ ta' tebqet l-ghajnejn, iġerimja fil-konguntiva.
<i>Mhux komuni</i>	Telf tad-dawl, endoftalmite, <i>hypopyon</i> , <i>hyphaema</i> , keratopatija, adeżjoni tal-iris, depożiti fil-korneja, edima fil-korneja, <i>striae</i> 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	
<i>Komuni</i>	Sogħla
Disturbi gastro-intestinali	
<i>Komuni</i>	Tqalligħ
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	
<i>Komuni</i>	Reazzjonijiet allergiċi (raxx, urtikarja, ħakk, eritema)

Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	
<i>Komuni ħafna</i>	Artralġja
Investigazzjonijiet	
<i>Komuni ħafna</i>	Żieda fil-pressjoni intraokulari

Reazzjonijiet avversi kienu ddefiniti bħala avvenimenti avversi (f'tal-anqas 0.5 punti perċentwali tal-pazjenti) li sehhew b'rata ogħla (mill-anqas 2 punti perċentwali) f'pazjenti li kienu qed jirċievu trattament b'ranibizumab 0.5 mg milli f'dawk li kienu qed jirċievu t-trattament ta' kontroll (trattament sham jew verteporfin PDT).

* osservata biss fil-popolazzjoni b'DME

Reazzjonijiet avversi relatati mal-klassi tal-prodott

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

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 mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Każijiet ta' doża eċċessiva mogħtija bi żball kienu rappurtati minn studji kliniċi ta' AMD mxarrba u tagħrif ta' wara t-tqegħid fis-suq. Reazzjonijiet avversi assoċjati ma' dawn il-każijiet irrappurtati kienu żieda fil-pressjoni ta' ġol-ghajn, telf ta' dawil temporanju, tnaqqis fl-akutezza tal-vista, edima fil-kornea, uġiġh fil-kornea u wġiġh fl-ghajn. Jekk tingħata doża eċċessiva, il-pressjoni ta' ġol-ghajn għandha tiġi mmonitorjata u ttrattata, jekk jitqies meħtieġ mit-tabib li jkun hemm.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Epruvy 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

Ranizumab huwa framment ta' antikorp monoklonali rikombinanti umanizzat immirat kontra l-fattur A tat-tkabbir tal-endotelju vaskulari (VEGF-A, *vascular endothelial growth factor A*) tal-bniedem. Jehel b'affinità kbira mal-isoformi ta' VEGF-A (e.ż. VEGF₁₁₀, VEGF₁₂₁ u VEGF₁₆₅), u b'hekk ma jhallix VEGF-A jehel mar-riċetturi tiegħu VEGFR-1 u VEGFR-2. Meta VEGF-A jehel mar-riċetturi tiegħu, ikun hemm proliferazzjoni taċ-ċelluli endoteljali u neovaskularizzazzjoni, kif ukoll tnixxija vaskulari, li kollha kemm huma hu maħsub li jikkontribwixxu għall-avvanz tal-forma neovaskulari

tad-deġenerazzjoni makulari relatata mal-età, mijopija patoloġika u CNV jew għal indeboliment tal-vista kkawżat jew minn edima makulari diġabetika jew minn edima makulari sekondarja għal RVO.

Effikaċja klinika u sigurtà

Trattament ta' AMD mxarrba

F'AMD mxarrba, is-sigurtà u l-effikaċja klinika ta' ranibizumab kienu evalwati fi tliet studji kkontrollati b'*sham* jew b'sustanza attiva li damu għaddejjin 24 xahar, *double masked*, randomized f'pazjenti b'AMD neovaskulari. Total ta' 1 323 pazjent (879 bis-sustanza attiva u 444 b'hala kontroll) kienu rreġistrati f'dawn l-istudji.

Fl-istudju FVF2598g (MARINA), 716-il pazjent b'leżjonijiet minimament klassiċi jew okkulti mingħajr komponent klassiku kienu randomised fi proporzjon ta' 1:1:1 biex jingħataw injezzjonijiet kull xahar ta' ranibizumab 0.3 mg, ranibizumab 0.5 mg jew *sham*.

Fl-istudju FVF2587g (ANCHOR), 423 pazjent b'leżjonijiet fil-parti l-kbira CNV klassiċi kienu randomised fi 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 persistenti jew rikorrenti).

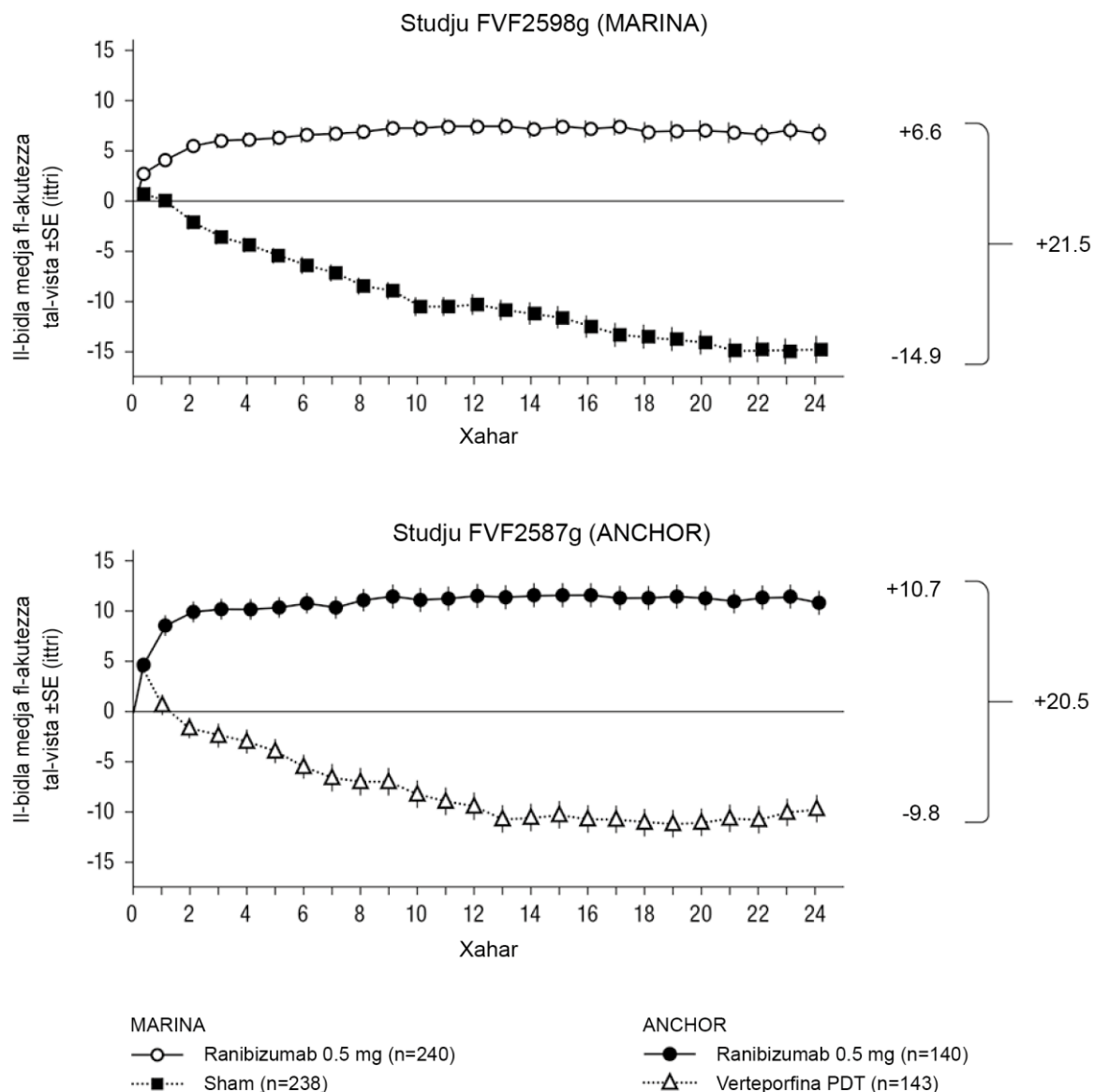
Tabella 1 u Figura 1 qed jipprezentaw fil-qosor il-kejl tar-riżultati ewlenin.

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

Kejl tar-riżultat	Xahar	FVF2598g (MARINA)		FVF2587g (ANCHOR)	
		<i>Sham</i> (n=238)	Ranibizumab 0.5 mg (n=240)	Verteporfin PDT (n=143)	Ranibizumab 0.5 mg (n=140)
Telf ta' <15-il ittra 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-il ittra fl-akutezza tal-vista (%) ^a	Xahar 12	5%	34%	6%	40%
	Xahar 24	4%	33%	6%	41%
Bidla medja 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 sa Xahar 24 fl-istudju FVF2598g (MARINA) u fl-istudju FVF2587g (ANCHOR)



Riżultati miż-żewġ provi indikaw li trattament b'ranibizumab li jitkompla jista' jkun ukoll ta' benefiċċju f'pazjenti li tilfu ≥ 15 -il ittra fl-akutezza tal-vista bl-aħjar mod li tista' tkun ikkoreġuta (BCVA, *best-corrected visual acuity*) fl-ewwel sena ta' trattament.

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

Fl-istudju FVF3192g (PIER), 184 pazjent bil-forom kollha ta' AMD neovaskulari kien randomised fi proporzjon ta' 1:1:1 biex jingħataw ranibizumab 0.3 mg, ranibizumab 0.5 mg, jew injezzjonijiet ta' sham darba fix-xahar għal tliet doġi wara xulxin, segwit b'doġa mogħtija darba kull 3 xhur. Mix-Xahar 14 tal-istudju, pazjenti trattati b'sham thallew jingħataw ranibizumab u minn Xahar 19, kien possibbli trattament aktar frekwenti. Il-pazjenti li kien trattati b'ranibizumab f'PIER irċewew medja ta' 10 trattamenti shaħ.

Wara żieda inizzjali fl-akutezza tal-vista (wara dożaġġi mogħtija darba f'xahar), bħala medja, l-akutezza tal-vista tal-pazjenti marret għall-aġġar b'għoti ta' doża kull tliet xhur, u marret lura għal dak li kienet fil-linja bażi fix-Xahar 12 u dan l-effett kien miżmum fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti li ngħataw ranibizumab (82%) fix-Xahar 24. *Data* limitata minn individwi mogħtija *sham* li aktar tard irċewew ranibizumab issuġġeriet li trattament li jinbada kmieni jista' jkun assoċjat ma' ppreservar 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 f'PM ġew evalwati skont *data* miksuba tul 12-il xahar waqt studju piviali kkontrollat, *double-masked* F2301 (RADIANCE). F'dan l-istudju 277 pazjent kienu randomised fi proporzjon ta' 2:2:1 fil-gruppi li ġejjin:

- Grupp I (ranibizumab 0.5 mg, kors ta' dożaġġ imfassal skont il-kriterji ta' "stabbiltà" definiti bħala l-ebda bidla fil-BCVA mqabbel maż-żewġ evalwazzjonijiet fix-xahar li saru qabel).
- Grupp II (ranibizumab 0.5 mg, kors ta' dożaġġ imfassal skont il-kriterji ta' "attività tal-marda" definiti bħala riżultat tal-indeboliment tal-vista minhabba fluwidu intra- jew sottoretinali jew tnixxija attiva minhabba leżjoni tas-CNV kif evalwata bit-tomografija ta' koerenza ottika u/jew angjografija floroxxenti).
- Grupp III (vPDT – il-pazjenti thallew jingħataw trattament b'ranibizumab minn Xahar 3).

Fi Grupp II, li hu l-pożoloġija rakkomandata (ara sezzjoni 4.2), 50.9% tal-pazjenti kellhom bżonn injezzjoni waħda jew tnejn, 34.5% kellhom bżonn 3 sa 5 injezzjonijiet u 14.7% kellhom bżonn 6 sa 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 huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 2 u f'Figura 2.

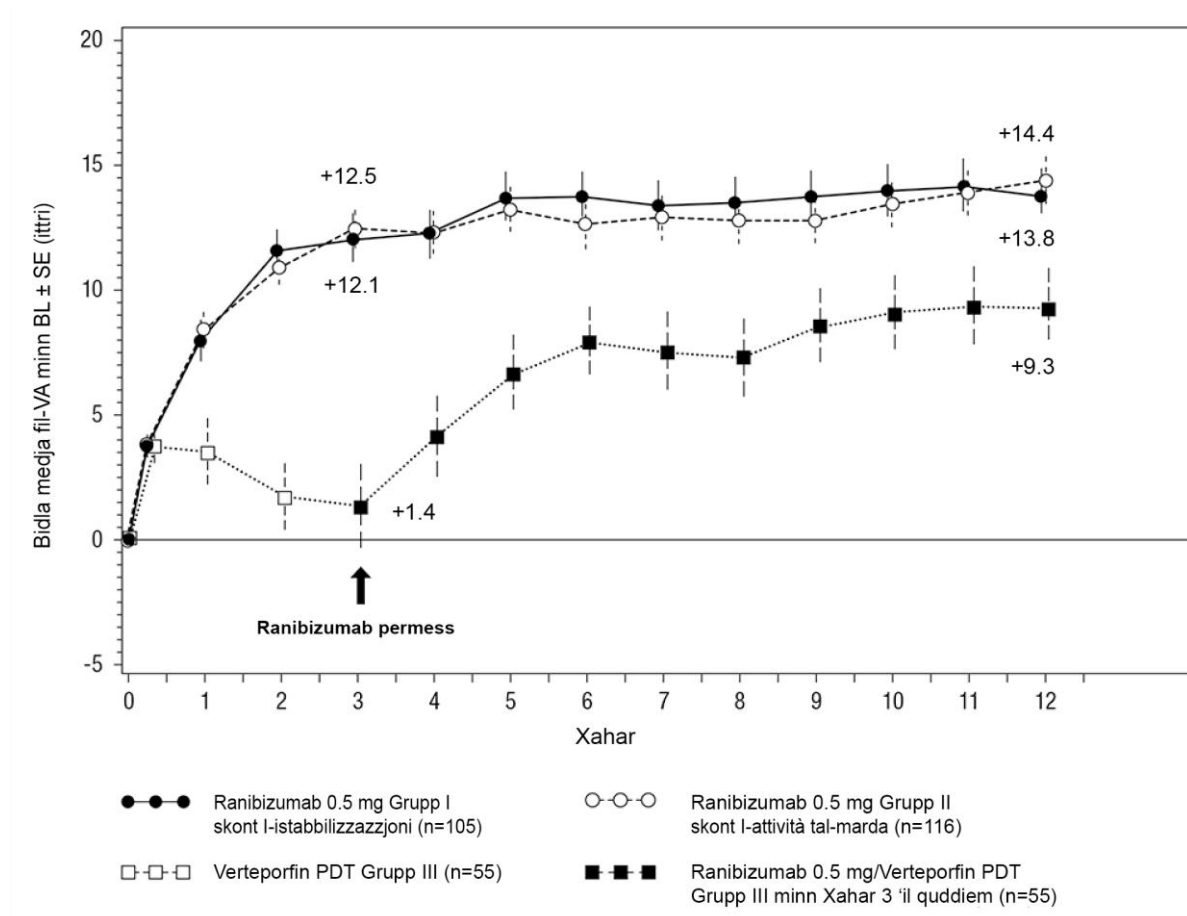
Tabella 2 Riżultati f'Xahar 3 u 12 (RADIANCE)

	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 fil-BCVA minn Xahar 1 sa Xahar 3 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 sa Xahar 12:			
Medja	4,6	3,5	N/A
Medjan	4,0	2,5	N/A
Il-medja medjana tal-bidla fil-BCVA minn Xahar 1 sa Xahar 12 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 sa Xahar 3. Pazjenti randomised għal vPDT thallew jirċievu trattament b'ranibizumab sa minn Xahar 3 (fi Grupp III, 38 pazjent irċewew ranibizumab sa minn Xahar 3)

Figura 2 Il-bidla medja minn BCVA fil-linja bażi maż-żmien sa Xahar 12 (RADIANCE)



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

Kienu osservati benefiċċji rappurtati mill-pazjent fil-grupp mogħti ranibizumab imqabbel ma' vPDT (valur $p < 0.05$) skont it-termini ta' titjib fl-iskor kompost u f' bosta sottoskali (vista ġenerali, attivitajiet tal-viċin, saħħa mentali u dipendenza) tan-NEI VFQ-25.

Trattament ta' indeboliment tal-vista minhabba CNV (minbarra sekondarja għal PM u AMD imxarrba)

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

- ranibizumab 0.5 mg fil-linja bażi, segwit b'kors ta' dożaġġ individwalizzat skont l-attività tal-marda kif ġie evalwat bl-akutezza tal-vista' u/jew parametri anatomiċi (eż. indeboliment fl-akutezza tal-vista, fluwidu intra jew sottoretinali, emorraġija jew tnixxija;
- injezzjoni sham fil-linja bażi, segwita b'kors ta' trattament individwalizzat skont l-attività tal-marda.

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

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

L-ghadd medju ta' injezzjonijiet li ngħataw fi 12-il xahar kien ta' 5.8 fil-grupp ta' ranibizumab kontra 5.4 fil-pazjenti fil-grupp ta' sham li kien eligibbli biex jirċievu ranibizumab minn xahar 2 il-quddiem.

Fil-grupp ta' *sham* 7 minn 59 pazjent ma rċevew l-ebda trattamanet b'ranibizumab fl-ghajn tal-istudju waqt il-perjodu ta' 12 il xahar.

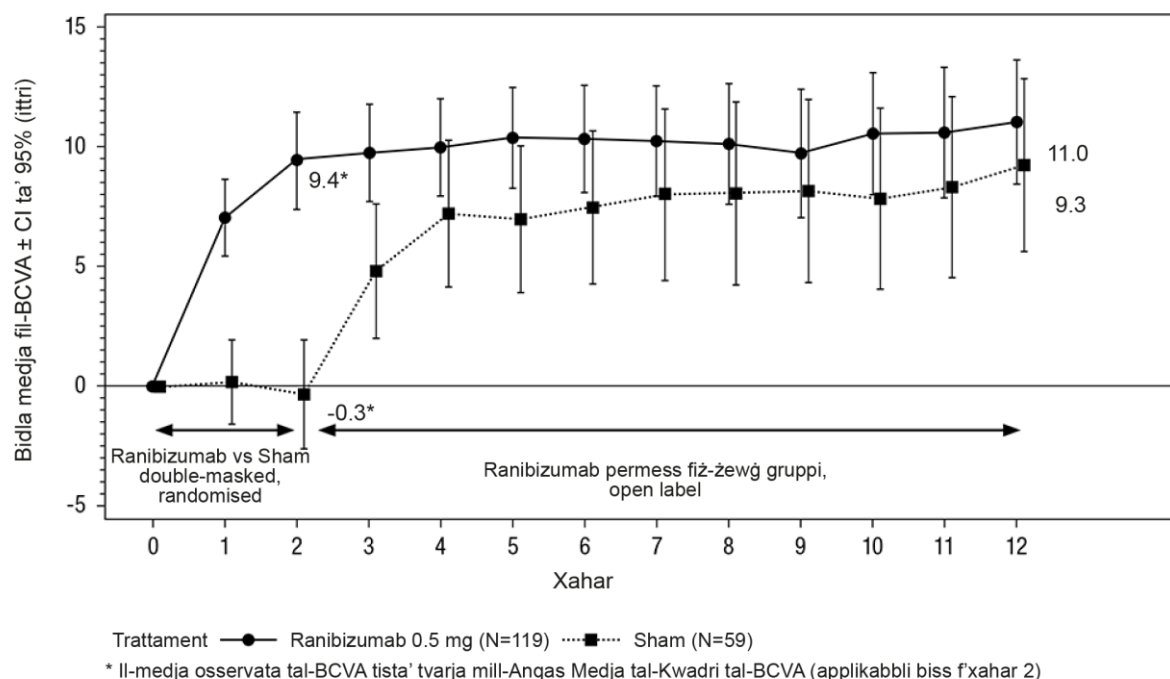
Tabella 3 Riżultati f'Xahar 2 (MINERVA)

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

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

^b CSFT – *central retinal subfield thickness* (hxuna tas-sottokamp tar-retina ċentrali)

Figura 3 Il-bidla medja minn BCVA fil-linja bażi maż-żmien sa Xahar 12 (MINERVA)



Meta ranibizumab jitqabbel kontra l-kontroll b'*sham* fix-Xahar 2, kien osservat effett konsistenti tat-trattament kemm b'mod globali u anke fost is-sottogruppi tal-etjoloġija fil-linja bażi.

Tabella 4 L-effett tat-trattament b'mod globali u fis-sottogruppi tal-etjoloġija fil-linja bażi

Etjoloġija globali u skont il-linja bażi	L-effett tat-trattament imqabbel ma' <i>sham</i> [ittri]	L-ghadd ta' pazjenti [n] (trattament +<i>sham</i>)
Globali	9.9	178
Strixxi anġojdi	14.6	27
Retinokorojdotipija postinfjammatorja	6.5	28
Korijoretinopatija seroża ċentrali	5.0	23
Korijoretinopatija idjopatika	11.4	63
Atjoloġiji mħalta ^a	10.6	37

^a tinkludi atjoloġiji differenti li jseħhu bi frekwenza baxxa mhux inkluzi f'sottogruppi oħrajn

Fl-istudju pivotali G2301 (MINERVA), hames pazjenti adolexxenti li kellhom minn 12 sa 17-il sena b'indeboliment fil-vista sekondarju għal CNV ingħataw trattament *open-label* b'ranibizumab 0.5 mg fil-linja bażi segwit b'kors ta' trattament individwalizzat b'hal popolazzjoni adulta. BCVA tgiebet mil-linja bażi sa' Xahar 12 fil-hames pazjenti kollha, b'medda minn 5 sa 38 ittra (medja ta' 16.6 ittri). It-titjib fil-vista kien akkumpanjat minn stabilizzazzjoni jew tnaqqis fil-ħxuna tas-sottokamp ċentrali tul il-perjodu ta' 12-il xahar. L-għadd medju ta' injezzjonijiet ta' ranibizumab mogħtija fl-għajn taħt studju matul it-12-il xahar kien ta' 3 (medda minn 2 sa 5). B'mod globali, it-trattament b'ranibizumab kien ittollerat tajjeb.

Trattament ta' indeboliment tal-vista minhabba DME

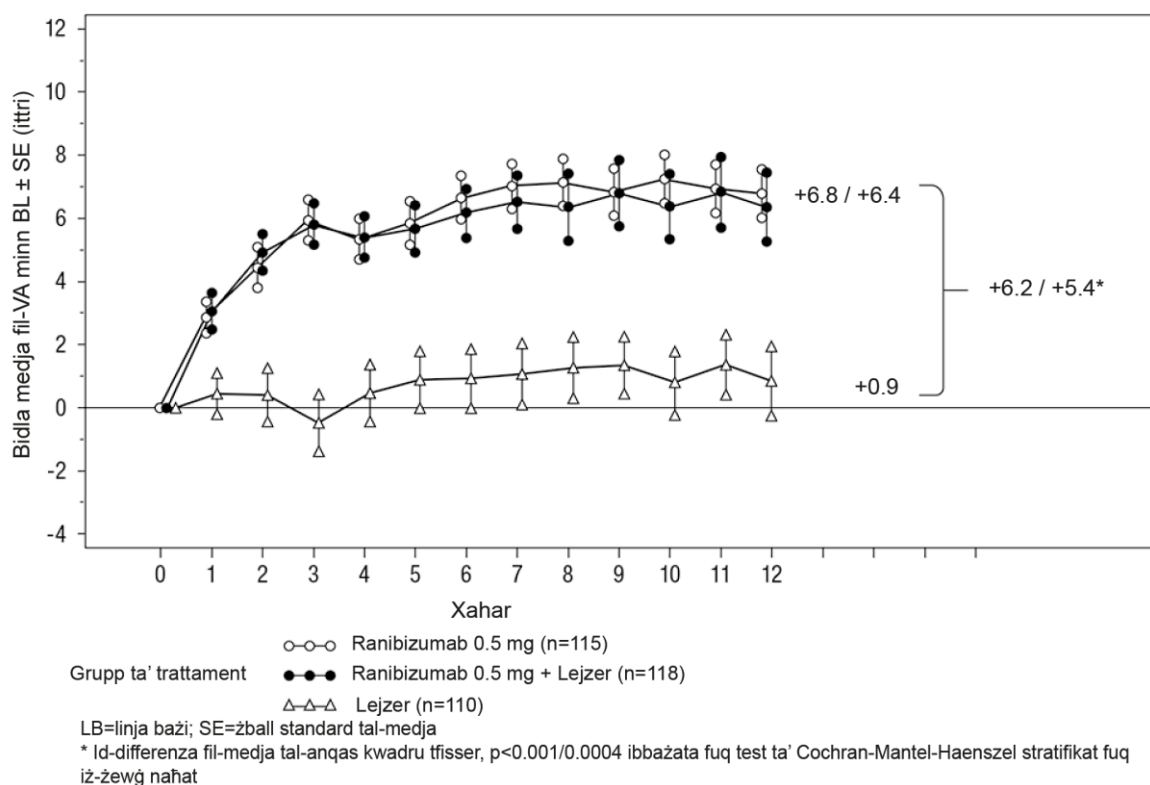
L-effikaċja u s-sigurtà ta' ranibizumab kienu evalwati fi tliet studji randomised u kkontrollati b'tul ta' mill-inqas 12-il xahar. Total ta' 868 pazjent (708 bis-sustanza attiva u 160 b'hal kontroll) kienu rreġistrati f'dawn l-istudji.

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

Fl-istudju ta' fażi III D2301 (RESTORE), 345 pazjent kienu randomised fi proporzjon ta' 1:1:1 biex jirċievu ranibizumab 0.5 mg b'hal monoterapija u fotokoagulazzjoni bil-lejżer *sham*, ranibizumab 0.5 mg flimkien ma' fotokoagulazzjoni bil-lejżer jew injezzjoni *sham* u fotokoagulazzjoni bil-lejżer. 240 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 trattati b'ranibizumab 0.5 mg *pro re nata* (PRN) fl-istess għajn b'hal l-istudju ewlieni (D2301 RESTORE).

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

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



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

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

Kejl tar-riżultat f'Xahar 12 meta mqabbel mal-linja baži fl-istudju D2301 (RESTORE)	Ranibizumab 0.5 mg n=115	Ranibizumab 0.5 mg + Lejzer n=118	Lejżer n=110
Medja tal-bidla medja f'BCVA minn Xahar 1 sa Xahar 12 ^a ($\pm$ SD)	6.1 (6.4) ^a	5.9 (7.9) ^a	0.8 (8.6)
Bidla medja f'BCVA f'Xahar 12 ($\pm$ SD)	6.8 (8.3) ^a	6.4 (11.8) ^a	0.9 (11.4)
Kisba ta' ≥ 15 -il ittra 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-riżultat f'Xahar 36 imqabbel ma' D2301 (RESTORE) fil-linja baži fl-istudju D2301-E1 (Estensjoni RESTORE)	Ranibizumab minn qabel 0.5 mg n=83	Ranibizumab 0.5 mg + lejzer 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 bżonn l-ebda trattament b'ranibizumab matul il-fażi ta' estensjoni kien ta' 19%, 25% u 20% fil-gruppi ta' ranibizumab minn qabel, ranibizumab + lejżer minn qabel u lejżer minn qabel, rispettivament.

Kienu osservati benefiċċji sinifikanti statistikament irrappurtati mill-pazjenti f'bosta mill-funzjonijiet relatati mal-vista meta mogħtija trattament b'ranibizumab (bil-lejżer jew mingħajru) imqabbla mal-grupp ta' kontroll kif imkejjel bin-NEI VFQ-25. Għal sottoskali ohrajn ta' dan il-kwestjonarju ma kienu stabbiliti l-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 kien randomised fi proporzjon ta' 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 inbeda mill-ġdid wara tnaqqis f'BCVA minhabba progressjoni ta' DME u tkompla sakemm reġgħet intlaħqet BCVA stabbli.

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

Il-kejl tar-riżultat ewlieni huwa miġbur fil-qosor fit-Tabella 6.

Tabella 6 Riżultati fl-istudju D2304 (RETAIN)

Kejl tar-riżultat imqabbel mal-linja bażi	Ranibizumab 0.5 mg + lejżer TE n=117	Ranibizumab 0.5 mg TE waħdu n=125	Ranibizumab 0.5 mg PRN n=117
Medja tal-bidla medja f'BCVA minn Xahar 1 sa Xahar 12 (SD)	5.9 (5.5) ^a	6.1 (5.7) ^a	6.2 (6.0)
Medja tal-bidla medja f'BCVA minn Xahar 1 sa Xahar 24 (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 ta' PDR

Is-sigurtà u l-effikaċja klinika ta' ranibizumab f'pazjenti b'PDR kienu evalwati fi Protocol S li evalwa t-trattament b'ranibizumab 0.5 mg permezz ta' injezzjonijiet fil-vitriju mqabbel ma' fotokoagulazzjoni panretinali (PRP, *panretinal photocoagulation*). 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, *diabetic retinopathy*) kien evalwat skont ritratti tal-parti fonda tal-ghajn billi ntuża l-punteġġ tal-gravità tad-DR (DRSS, *DR severity score*).

Il-Protocol S kien studju ta' fażi III, multiċentriku, randomised, ikkontrollat b'sustanza attiva, b'assenjazzjoni parallela, dwar nuqqas ta' inferjorità li fih kienu rreġistrati 305 pazjenti (394 ghajn studjati) b'PDR b'DME jew le fil-linja bażi. L-istudju qabbel ranibizumab 0.5 mg permezz ta' injezzjonijiet fil-vitriju ma' trattament standard b'PRP. Total ta' 191 ghajn (48.5%) kienu randomised għal ranibizumab 0.5 mg u 203 ghajnejn (51.5%) kienu randomised għal PRP. Total ta' 88 ghajn (22.3%) kellhom DME fil-linja bażi: 42 (22.0%) u 46 (22.7%) ghajn fil-gruppi mogħtija ranibizumab u PRP, rispettivament.

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

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

Tabella 7 DRSS imtejjeb jew li mar għall-agħar b' ≥ 2 jew ≥ 3 livelli f'sena 1 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)
aggravar b' ≥ 2 livelli			
n (%)	3 (1.6%)	23 (11.6%)	-9.9 (-14.7, -5.2)
aggravar b' ≥ 3 livelli			
n (%)	1 (0.5%)	8 (4.0%)	-3.4 (-6.3, -0.5)
DRSS = <i>diabetic retinopathy severity score</i> (punteġġ fil-gravità tar-retinopatija dijabetika), n = għadd ta' pazjenti li ssodisfaw il-kundizzjoni dakinhar tal-vista, N = l-għadd totali ta' ghajnejn fl-istudju.			

F'sena 1 fil-grupp ittrattat b'ranibizumab f'Protocol S, it-titjib ta' ≥ 2 livelli fid-DRSS kien konsistenti f'ghajnejn mingħajr DME (39.9%) u b'DME fil-linja bażi (48.8%).

Analzi tad-data ta' sena 2 minn Protocol S uriet li 42.3% (n=80) tal-ghajnejn fil-grupp ittrattat b'ranibizumab kellhom titjib ta' ≥ 2 livelli fid-DRSS mil-linja bażi mqabbel ma' 23.1% (n=46) tal-ghajnejn 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-ghajnejn b'DME fil-linja bażi u fost 37.8% (n=56) tal-ghajnejn mingħajr DME.

Id-DRSS ġie wkoll evalwat fi tliet studji separati ta' fażi III dwar DME kkontrollati b'sustanza attiva (ranibizumab 0.5 mg PRN vs lejżer) li inkludew total ta' 875 pazjent, li madwar 75% minnhom kienu ta' oriġini Asjatika. F'meta-analiżi ta' dawn l-istudji, 48.4% minn 315-il pazjent b'punteggi DRSS gradabbli fis-sottogrupp ta' pazjenti b'DR mhux proliferattiva (NPDR, *non-proliferative DR*) moderatament severa jew aghar fil-linja bażi esperjenzaw titjib ta' ≥ 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% (CI ta' 95%: [20.0, 39.7]). Fl-405 pazjenti b'DRSS gradabbli 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 evalwati fi studji kkontrollati, double-masked, randomised BRAVO u CRUISE li rreġistraw 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-grupp ta' kontrol b'sham qalbu għal 0.5 mg ranibizumab.

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

Tabella 8 Rizultati 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 (endpoint primarju)	7.3 (13.0)	18.3 (13.2)	0.8 (16.2)	14.9 (13.2)
Bidla medja f'BCVA f'Xahar 12 (ittri) SD	12.1 (14.4)	18.3 (14.6)	7.3 (15.9)	13.9 (14.2)
Kisba ta' ≥ 15 -il ittra fl-akutezza tal-vista f'Xahar 6 ^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 salvatagħ bil-lejżer matul 12-il xahar	61.4	34.4	NA	NA

^ap<0.0001 għaž-żewġ studji

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

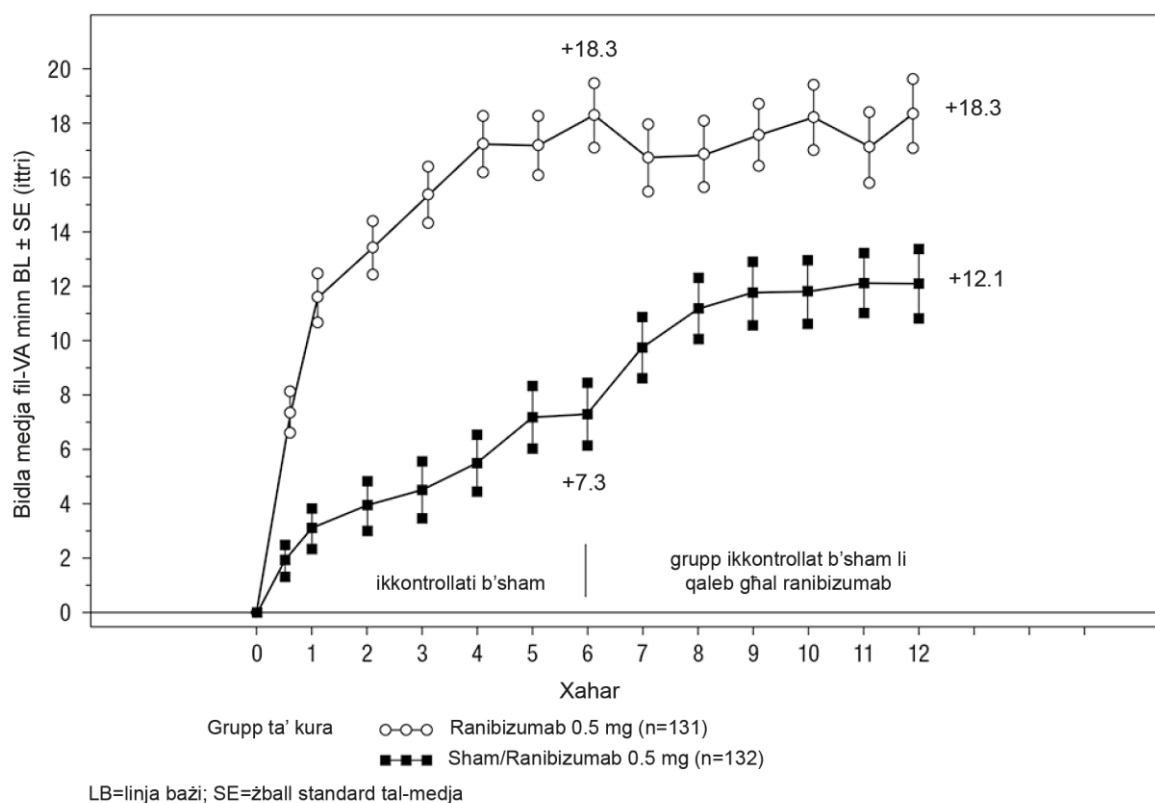
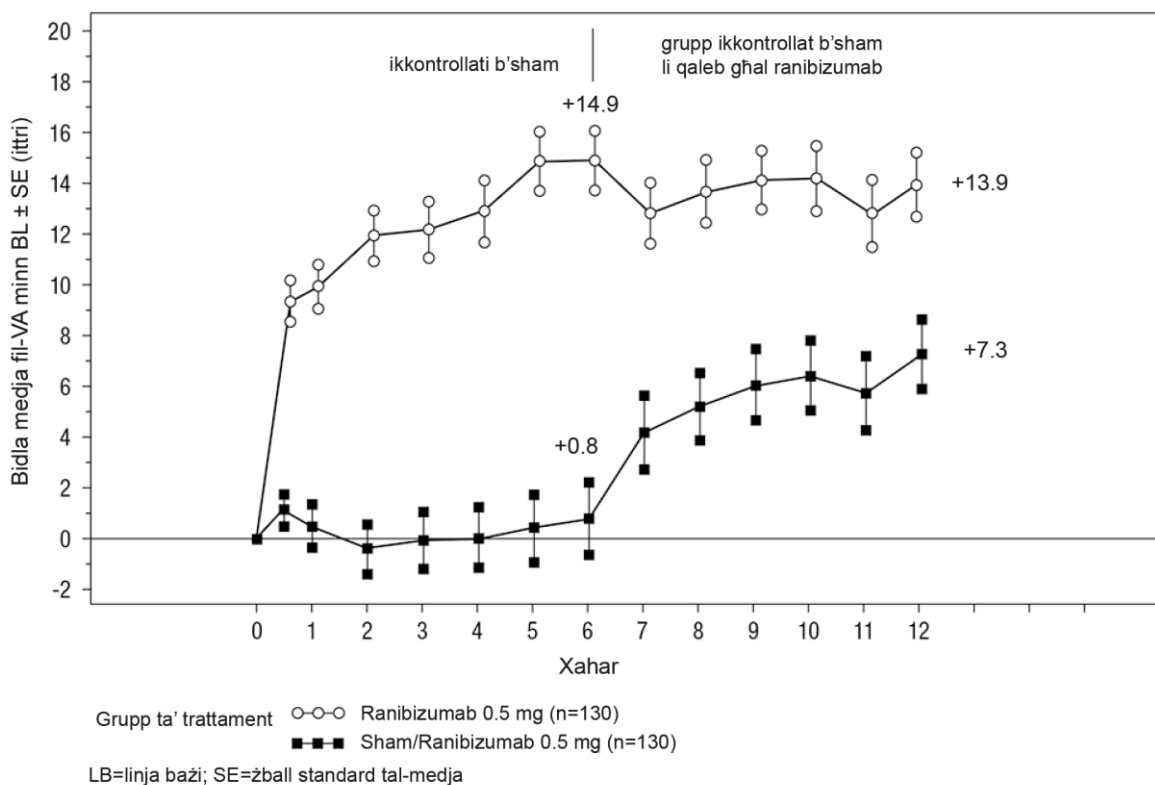


Figura 6 Il-bidla medja minn BCVA tal-linja baži maż-żmien sa Xahar 6 u Xahar 12 (CRUISE)



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, l-individwi ngħataw 0.5 mg ranibizumab PRN bil-kors tad-dożaġġ isegwi l-kriterji ta' stabbilizzazzjoni individwalizzata. BRIGHTER kien studju kkontrollat b'sustanza attiva randomised bi 3 gruppi li qabbel 0.5 mg ranibizumab mogħti bħala monoterapija jew flimkien ma' fotokoagulazzjoni bil-lejżer ma' fotokoagulazzjoni bil-lejżer waħidha. Wara 6 xhur, l-individwi fil-grupp mogħti l-lejżer setgħu jingħataw 0.5 mg ranibizumab. CRYSTAL kien studju bi grupp wieħed b'0.5 mg ranibizumab bħala monoterapija.

Kejl tar-riżultati ewlenin minn BRIGHTER u CRYSTAL qed tidher fit-Tabella 9.

Tabella 9 Ir-Riżultati fix-xhur 6 u 24 (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 fix-Xahar 6 ^a (ittri) (SD)	+14.8 (10.7)	+14.8 (11.13)	+6.0 (14.27)	+12.0 (13.95)
Bidla medja fil-BCVA fix-Xahar 24 ^b (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 fix-Xahar 24 (%)	52.8	59.6	43.3	49.2
L-għadd medju ta' injezzjonijiet (SD) (Xhur 0-23)	11.4 (5.81)	11.3 (6.02)	NA	13.1 (6.39)
^a p<0.0001 għaż-żewġ tqabbiliet fi BRIGHTER fix-Xahar 6: Ranibizumab 0.5 mg vs Lejżer u Ranibizumab 0.5 mg + Lejżer vs Lejżer. ^b p<0.0001 għall-ipoteżi null fi CRYSTAL li l-bidla medja fix-Xahar 24 mil-linja bażi hi żero. * B'bidu fix-Xahar 6 kien permess trattament ta' 0.5 mg ranibizumab (24 pazjent kienu ttrattati bil-lejżer biss).				

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

Fiz-żewġ studji, kien hemm tnaqqis mgħaġġel u statistikament sinifikanti mil-linja bażi fil-ħxuna tas-sottokamp ċentrali tar-retina kif osservat fix-Xahar 1. Dan l-effett inżamm sa Xahar 24.

L-effett tat-trattament b'ranibizumab kien l-istess irrispettivament mill-preżenza ta' iskemja retinali. Fi BRIGHTER, il-pazjenti li kellhom iskemja (N=46) jew nuqqas tagħha (N=133) u li kienu ttrattati b'monoterapija ta' ranibizumab kellhom bidla medja mil-linja bażi ta' +15.0 u +11.5 ittri, rispettivament, fix-Xahar 24. FiCRYSTAL, il-pazjenti b'iskemja (N=53) jew minghajrha (N=300) u ttrattati b'monoterapija ta' ranibizumab kellhom bidla 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 bħala monoterapija irrispettivament mit-tul ta' żmien tal-marda tagħhom kemm fi BRIGHTER kif ukoll fi CRYSTAL. Fil-pazjenti b'marda li kienet ilha fuqhom <3 xhur kellhom żieda fl-akutezza tal-vista ta' 13.3 u 10.0 ittri kienet osservata fix-Xahar 1; u 17.7 u 13.2 ittri fix-Xahar 24 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. Għandu jiġi kkunsidrat bidu tat-trattament meta ssir id-dijanjożi.

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

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ranibizumab 0.5 mg f'siringa mimlija għal-lest ma ġewx studjati f'pazjenti pedjatriċi.

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Wara l-ġhotja ta' ranibizumab fil-vitriju darba f'xahar lill-pazjenti b'AMD neovaskulari, il-konċentrazzjonijiet fis-serum ta' ranibizumab kienu ġeneralment baxxi, b'livelli massimi (C_{max}) ġeneralment taħt il-konċentrazzjoni ta' ranibizumab meħtieġa sabiex tiġi impedita l-attività bioloġika 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-farmakokinetika tal-popolazzjoni u l-għejbien ta' ranibizumab mis-serum għal pazjenti b'AMD neovaskulari trattament bid-doża ta' 0.5 mg, il-medja tal-half-life tal-eliminazzjoni ta' ranibizumab fil-vitriju hija madwar 9 ijiem. Wara l-ġhoti fil-vitriju ta' ranibizumab 0.5 mg/ġhajn darba f'xahar, is- C_{max} ta' ranibizumab fis-serum, li tinkiseb madwar jum 1 wara d-dożagġ, hija mbassra li ġeneralment tkun fil-medda ta' bejn 0.79 u 2.90 ng/mL, u s- C_{min} hija mbassra li ġeneralment tvarja 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 tiġi eżaminata l-farmakokinetika 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 tiġi eżaminata il-farmakokinetika ta'

ranibizumab f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied.

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

L-ghoti bilaterali għol-vitriju ta' ranibizumab lix-xadini cynomolgus b'dożi bejn 0.25 mg/għajn u 2.0 mg/għajn darba kull 2 ġimgħat għal mhux aktar minn 26 ġimgħa kkawżat effetti fl-ghajnejn li kienu jiddependu mid-doża.

Għol-ghajn, kien hemm żidiet fil-vampa tal-kavità anterjuri u fiċ-ċelluli li kienu jiddependu mid-doża, u laħqu l-quċċata jumejn wara li nġhatat l-injezzjoni. Is-severità tar-rispons infjammatorju ġeneralment naqset mal-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 ġimgħa, is-severità tal-infjammazzjoni fil-vitriju żdiedet man-numru ta' injezzjonijiet. Madankollu, kien hemm evidenza li din kienet riversibbli wara l-irkupru. In-natura u l-ħin meta ħarġet l-infjammazzjoni fis-segment posterjuri tindika rispons ta' antikorp medjat mis-sistema immuni, li jista' jkun kilinikament irrilevanti. Il-formazzjoni ta' katarretti deheret f'xi annimali wara perijodi relattivament twal ta' infjammazzjoni qawwija, li tindika li bidliet fil-lenti kienu sekondarji għall-infjammazzjoni severa. Żieda temporanja fil-pressjoni ta' għol-ghajn wara li nġhatat id-doża seħħet wara injezzjonijiet għol-vitriju, irrispettivament mid-doża.

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

Wara l-ghoti għol-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 b'ranibizumab għol-vitriju li jwassal għall-oghla esponimenti sistemici ta' 0.9-7 drabi aktar mill-aġar każ ta' esponiment kliniku ma silitx tossiċità fl-iżvilupp jew teratoġeniċità, u ma kellu l-ebda effett fuq il-piż jew l-istruttura tal-plaċenta, għalkemm, fuq bażi tal-effett farmakoloġiku tiegħu ranibizumab għandu jitqies li jista' jkun teratoġeniku u tossiku għall-embriju/fetu.

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

6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

α,α-trehalose dihydrate
Histidine hydrochloride, monohydrate
Histidine
Polysorbate 20 (E 432)
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

2 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi frigġ ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

Tagħmlux fil-friża.

Żomm is-siringa mimlija għal-lest fit-trej issigillat tagħha fil-kartuna sabiex tilqa' mid-dawl.

Qabel l-użu, it-trej mhux miftuħ jista' jinżamm f'temperatura ambjentali (25°C) sa 24 siegħa.

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

Soluzzjoni sterili ta' 0.165 ml f'siringa mimlija għal-lest magħmula minn cyclic olefin polymer (COP) bi stopper tal-plaġer magħmul mil-lastku chlorobutyl u għatu tas-siringa li jikkonsisti minn għatu tat-tarf tal-lastku chlorobutyl griż inkluz adattatur tat-tip Luer li jillockja. Is-siringa mimlija għal-lest għandha bastun tal-plaġer u manku trasparenti, u tinsab ippakkjata fi trej issigillat.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Is-siringa mimlija għal-lest għandha tintuża darba biss. Is-siringa mimlija għal-lest hija sterili. Tużax il-prodott jekk il-kaxxa ikollha l-ħsara. L-isterilità tas-siringa mimlija għal-lest ma tistax tiġi garantita hlief jekk it-trej jibqa' ssigillat. Tużax is-siringa mimlija għal-lest jekk is-soluzzjoni tkun bidlet il-kulur tagħha, tidher imdardra jew ikun fiha xi partiċelli.

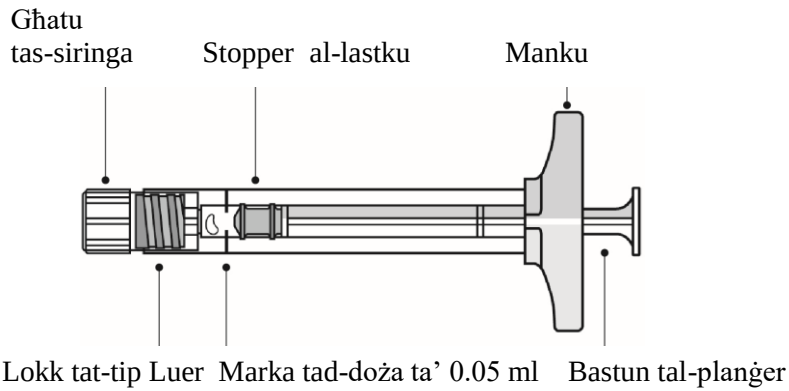
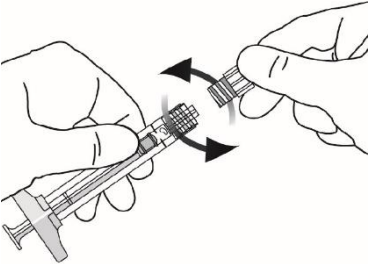
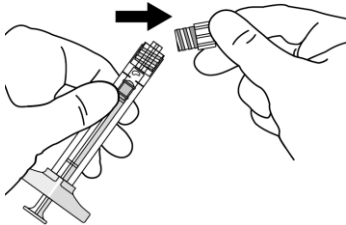
Is-siringa mimlija għal-lest fiha aktar mid-doża rakkomandata ta' 0.5 mg. Il-volum sħiħ li jista' jingibed mis-siringa mimlija għal-lest (0.1 ml) m'għandux jintuża kollu. Il-volum żejjed għandu jitneħħa qabel ma tingħata l-injezzjoni. Jekk tinjetta l-volum sħiħ li hemm fis-siringa mimlija għal-lest jista' jwassal għal doża eċċessiva. Sabiex tneħħi l-bżieżaq tal-arja flimkien mal-prodott mediċinali żejjed, imbotta l-plaġer bil-mod sakemm it-tarf taht it-tumbata tal-istopper tal-lastku jiġi bi dritt il-linja s-sewda tad-dożaġġ mmarkata fuq is-siringa (ekwivalenti għal 0.05 ml, jiġifieri, 0.5 mg ranibizumab).

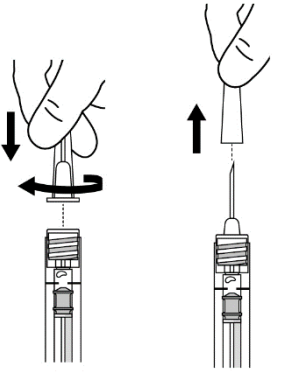
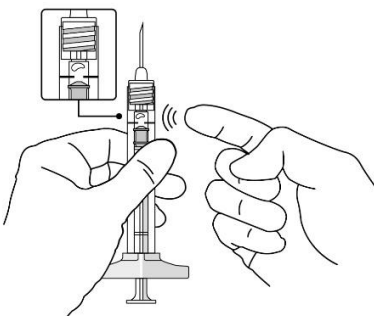
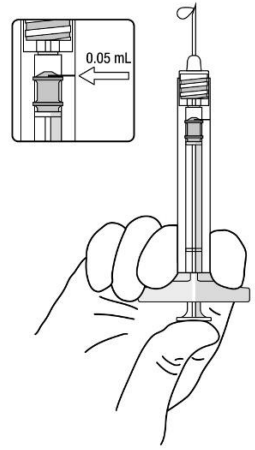
Għall-injezzjoni fil-vitriju, għandha tintuża labra tal-injezzjoni sterili ta' 30G x ½".

Dan l-apparat mediku mhuwiex inkluz f'dan il-pakkett.

Biex tipprepara Epruvy għall-għoti ġol-vitriju, jekk jogħġbok żomm mal-istruzzjonijiet għall-użu:

Introduzzjoni	Aqra l-istruzzjonijiet kollha b'attenzjoni qabel ma tuża s-siringa mimlija għal-lest. Is-siringa mimlija għal-lest hija għall-użu ta' darba biss. Is-siringa mimlija għal-lest hija sterili. Tużax il-prodott jekk il-kaxxa ikollha l-ħsara. Meta tiġi biex tiftah it-trej issigillat u twettaq l-istadji li jmiss importanti li tagħmel kollox f'kundizzjonijiet aseptiċi. Nota: Id-doża għandha tiġi ssettjata għal 0.05 ml.
----------------------	--

Deskrizzjoni tas-siringa mimlija għal-lest	 Figura 1	
Ipprepara	1. Kun ċert li l-kaxxa fiha: • siringa mimlija għal-lest sterili fi trej issigillat. 2. Nehhi l-għatu tat-trej tas-siringa u, permezz ta' teknika asettika, oħroġ is-siringa bil-mod.	
Iċċekkja s-siringa	3. Iċċekkja li: • l-għatu tas-siringa mhuwiex maqluġ mill-lokk tat-tip Luer. • is-siringa ma saritilhiex ħsara. • is-soluzzjoni tidher ċara, mingħajr kulur għal isfar ċar u li ma fiha l-ebda frak. 4. Jekk xi waħda minn dawn ta' hawn fuq mhijiex vera, armi s-siringa mimlija għal-lest u uża oħra ġdida.	
Nehhi l-għatu tas-siringa	5. Nehhi billi ddawwar (tqaċċatx) l-għatu tas-siringa (ara Figura 2). 6. Armi l-għatu tas-siringa (ara Figura 3).	 Figura 2  Figura 3

Wahhal il-labra	7. Wahhal sew labra tal-injezzjoni sterili ta' daqs 30G x ½" mas-siringa billi tissikkaha tajjeb mal-lokk tat-tip Luer (ara Figura 4). 8. B'attenzjoni neħhi l-ghatu tal-labra billi tiġbidha 'l barra (ara Figura 5). Nota: Fl-ebda hin m'għandek timsaħ il-labra.	 Figura 4 Figura 5
Nehhi l-bżieżaq tal-arja	9. Żomm is-siringa wieqfa. 10. Jekk hemm xi bżieżaq tal-arja, tektek bil-mod is-siringa b'subgħajk sakemm il-bżieżaq jitilgħu 'l fuq (ara Figura 6).	 Figura 6
Issettja d-doża	11. Żomm is-siringa fil-livell ta' għajnejk u b'attenzjoni imbotta l-plaġer sakemm it-tarf taħt it-tumbata tal-istopper tal-lastku tkun bi dritt il-marka tad-doża (ara Figura 7). Dan se jneħhi l-arja u s-soluzzjoni żejda u jissettja d-doża għal 0.05 ml. Nota: Il-bastun tal-plaġer mhuwiex imwahhal mal-istopper tal-lastku – dan biex ma jhallix arja tidhol fis-siringa.	 Figura 7
Injetta	Għandek tinjetta l-medicina taħt kundizzjonijiet aseptiċi. 12. Il-labra tal-injezzjoni għandha tiddaħhal 3.5-4.0 mm fuq wara tal-limbus fil-kavità tal-vitriju, filwaqt li tevita l-meridjan orizzontali u timmira lejn iċ-ċentru tal-globu. 13. Injetta bil-mod sakemm l-istopper tal-lastku jasal sal-qiegħ tas-siringa biex jingħata l-volum ta' 0.05 ml. 14. Għandek tuża siti sklerali differenti meta jingħataw l-injezzjonijiet ta' wara. 15. Wara l-injezzjoni, tergax iddaħhal il-labra fl-ghatu jew taqlagħha minn mas-siringa. Armi s-siringa użata flimkien mal-labra f'kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu jew skont kif jitolbu r-regolamenti lokali.	

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

Midas Pharma GmbH
Rheinstraße 49
D-55218 Ingelheim
Il-Ġermanja

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

EU/1/24/1860/002

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 19 ta' Settembru 2024

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

ANNEX II

- A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U
MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. 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 TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

Polpharma Biologics S.A.
ul. Trzy Lipy 3
80-172 Gdansk
Il-Polonja

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

Midas Pharma GmbH
Rheinstraße 49
D-55218 Ingelheim
Il-Ġermanja

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

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

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

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

L-MAH għandu jara li, wara diskussjonijiet u ftehim mal-Awtoritajiet Kompetenti Nazzjonali f'kull Stat Membru fejn jinbiegħ Epruvy, fit-tnedija u wara t-tnedija il-kliniċi oftalmoloġiċi kollha fejn

Epruvy huwa mistenni li jintuża jinghataw pakkett ta' tagħrif aġġornat għall-pazjent.

Il-pakkett ta' tagħrif għall-pazjent għandu jkun provdut kemm bħala kotba żgħira ta' tagħrif għall-pazjent kif ukoll f'format awdjo li jkun fih dawn l-elementi kruċjali:

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

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

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

Epruvy 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. Kunjett fih 2.3 mg ta' ranibizumab.

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 x1
Doża singola għall-adulti: 0.5 mg/0.05 mL. Il-volum żejjed għandu jitneħħa.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi friġġ.
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

Midas Pharma GmbH
Rheinstraße 49
D-55218 Ingelheim
Il-Ġermanja

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

EU/1/24/1860/001

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

Epruvy 10 mg/mL soluzzjoni għall-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****SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Epruvy 10 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni ġo siringa mimlija għal-lest
ranibizumab

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

Kull siringa mimlija għal-lest ta' 0.165 ml ta' soluzzjoni fiha 1.65 mg ta' ranibizumab (10 mg/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**

Siringa mimlija għal-lest waħda ta' 0.165 ml.
Doża singola ta' 0.5 mg/0.05 mL.
Il-volum żejjed għandu jitneħħa qabel l-injezzjoni.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għall-użu ta' darba biss. Meta tiftah it-trej issigillat, ipproċedi taht kundizzjonijiet aseptiċi.
Issettja d-doża għall-marka tad-doża ta' 0.05 ml.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għal użu ġol-vitriju.

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 frigġ.
Tagħmlux fil-frیža.
Żomm is-siringa mimlija għal-lest fit-trej issigillat tagħha fil-kartuna sabiex tilqa' mid-dawl.

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

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

Midas Pharma GmbH
Rheinstraße 49
D-55218 Ingelheim
Il-Ġermanja

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

EU/1/24/1860/002

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

FOJL TAL-FOLJA

SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Epruvy 10 mg/ml soluzzjoni għall-injezzjoni ġo siringa mimlija għal-lest
ranibizumab
Għal użu ġol-vitriju

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Midas Pharma GmbH

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

0.165 ml

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA
SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Epruvy 10 mg/mL soluzzjoni għall-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

0.165 mL

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent adult

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

1. X'inhu Epruvy u għalxiex jintuża

X'inhu Epruvy

Epruvy huwa soluzzjoni li tiġi injettata fl-għajjn. Epruvy jagħmel parti minn grupp ta' mediċini msejha sustanzi kontra n-neovaskularizzazzjoni. Huwa fih is-sustanza attiva msejha ranibizumab.

Għalxiex jintuża Epruvy

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

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

- Tkabbir mhux normali tal-arterji tad-demem u li minnhom inixxi likwidu. Dan jidher f'mard bħala degenerazzjoni makulari minħabba l-età (AMD, *age-related macular degeneration*) u retinopatija dijabetika proliferattiva (PDR [*proliferative diabetic retinopathy*], marda kkawżata mid-dijabete). Dan jista' wkoll ikun assoċjat ma' neovaskularizzazzjoni korojċjali (CNV, *choroidal neovascularisation*) minħabba mijopija patoloġika (PM, *pathologic myopia*), strixxi angiojċi, korijoretinopatija seruża ċentrali jew CNV infjammatorja.
- Edima makulari (nefha taċ-ċentru tar-retina). Din in-nefha tista' tiġi mid-dijabete (marda msejha edima tal-makula minħabba d-dijabete (DME, *diabetic macular oedema*)) jew minn vini retinali mblukkati tar-retina (marda msejha okkluzjoni tal-vina retinali (RVO, *retinal vein occlusion*)).

Kif jahdem Epruvy

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

F'dan il-mard, Epruvy jista' jghin biex jistabbilizza, u f'hafna mill-każijiet itejjeb il-vista tieghek.

2. X'ghandek tkun taf qabel ma tinghata Epruvy

M'ghandekx tirċievi Epruvy

- 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 uġiġh jew ħmura (infjammazzjoni sever għol-għajn) f'għajnejk.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tieghek qabel ma tinghata Epruvy.

- Epruvy jinghata bħala injezzjoni għol-għajn. Xi drabi, jista' jkun li jsehhu infezzjoni tal-parti ta' gewwa tal-għajn, uġiġh 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'Epruvy. 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 sinjali bħal uġiġh f'għajnejk jew skomdu f'għajnejk, għajnejk isiru aktar ħomor, tara mċajpar jew tara inqas, jew zieda fin-numru ta' ħjut żgħar fil-vista tieghek jew zieda fis-sensitività għad-dawl.
- F'xi pazjenti il-pressjoni ta' għol-għajn tista' toghla għal perjodu qasir eżatt wara l-injezzjoni. Din hija xi ħaġa li jista' jkun li ma tindunax biha, għalhekk it-tabib ser jimmonitorja wara kull injezzjoni.
- Avża lit-tabib tieghek jekk inti għandek storja medika preċedenti ta' kondizzjonijiet fl-għajnejn jew trattamenti fl-għajnejn, jew jekk kellek puplesija jew garrabt sinjali temporanji ta' puplesija (dgħufija jew paralisi tal-idejn u r-riġlejn jew fil-wieċ, tbatija biex titkellem jew biex tifhem). Din l-informazzjoni titqies biex jiġi stmat jekk Epruvy huwiex it-trattament xierqa għalik.

Jekk jogħġbok ara sezzjoni 4 ("Effetti sekondarji possibbli") għal tagħrif aktar ddetaljat dwar l-effetti sekondarji li jistgħu jsehhu waqt it-terapija b'Epruvy.

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

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

Mediċini oħra u Epruvy

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

Sewqan u thaddim ta' magni

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

Epruvy fih polysorbate 20 (E 432)

Din il-medicina fiha 0.005 mg ta' polysorbate 20 f'kull doża mogħtija ta' 0.05 ml li hu ekwivalenti għal 0.10 mg/ml. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi. Għid lit-tabib tieghek jekk taf li int tbat minn xi allergija.

3. Kif għandu jinghata Epruvy

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

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

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

Istruzzjonijiet dettaljati għall-użu qed jinghataw fl-aħħar tal-fuljett taħt "Kif tipprepara u tagħti Epruvy".

Anzjani (minn 65 sena 'l fuq)

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

Qabel twaqqaf it-trattament b'Epruvy

Jekk qed tikkonsidra li twaqqaf it-trattament b'Epruvy, jekk jogħġbok mur għall-appuntament li jmiss u ddiskutiha mat-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek itik parir u jiddeċiedi għall-kemm għandek iddum tiegħu t-trattament b'Epruvy.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

L-effetti sekondarji assoċjati mal-għoti ta' Epruvy jseħħu jew minhabba l-medicina nnifisha jew inkella minhabba l-proċedura tal-injezzjoni u l-biċċa l-kbira jaffettwaw l-għajnejn.

L-aktar effetti sekondarji serji huma deskritti hawn taħt:

Effetti sekondarji serji komuni (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 il-lenti tittappan (katarretta).

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

Telf tad-dawl, infezzjoni tal-boċċa tal-għajn (endoftalmite) b'infjammazzjoni tal-parti ta' gewwa tal-għajn.

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

L-effetti sekondarji rrappuratati l-aktar frekwenti huma deskritti hawn taħt:

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, uġiġh fl-għajn, frak żgħir jew tikek fil-vista (ħjut fil-vitriju), għajn ħamra, irritazzjoni fl-għajn, sensazzjoni li hemm xi haġa fl-għajn, zieda fil-produzzjoni fid-dmugħ,

infjammazzjoni jew infezzjoni tax-xfar ta' tebqet l-ghajn, ghajn xotta, hmura jew hakk fl-ghajn u zieda fil-pressure tal-ghajn.

Effetti sekondarji li m'għandhomx x'jaqsmu mal-vista jinkludu: Uġiġh fil-gerżuma, kongestjoni fl-imnieher, flissjoni, uġiġh ta' ras u wġiġh fil-gogi.

Effetti sekondarji oħra li jistgħu jseħħu wara trattament b'Epruvy huma deskritti hawn taht:

Effetti sekondarji komuni

Effetti sekondarji tal-vista jinkludu: Tnaqqis fl-akutezza tal-vista, nefha ta' sezzjoni tal-ghajn (uvea, kornea), infjammazzjoni tal-kornea (il-parti ta' quddiem tal-ghajn), marki żgħar fuq is-superficcje tal-ghajn, vista m'cajpra, fsada mis-sit tal-injezzjoni, fsada fl-ghajn, tnixxija mill-ghajn b'hakk, hmura u nefha (konguntivite), sensitività għad-dawl, skomfort fl-ghajn, nefha ta' tebqet l-ghajn, uġiġh ta' tebqet l-ghajn.

Effetti sekondarji li m'għandhomx x'jaqsmu mal-vista jinkludu: Infezzjoni fl-apparat tal-awrina, għadd baxx ta' ċelluli homor tad-demem (b'sintomi bħal ghejja, qtugħ ta' nifs, sturdament, ġilda pallida), ansjetà, sogħla, tqalligħ, reazzjonijiet allergiċi bħal raxx, horriqija, hakk u hmura fil-ġilda.

Effetti sekondarji mhux komuni

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif tahzen Epruvy

- 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 EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Aħżen fi frigiġ (2 °C – 8 °C). Tagħmlux fil-friża.
- Qabel l-użu, il-kunjett mhux miftuħ jista' jinżamm f'temperatura ambjentali (25 °C) sa 24 siegħa.
- Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.
- Tużax jekk il-pakkett ikollu l-ħsara.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Epruvy

- 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 jipprovi 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 (E 432); ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher Epruvy u l-kontenut tal-pakkett

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

Huwa disponibbli tip ta' pakkett wiehed:

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

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

Midas Pharma GmbH
Rheinstraße 49
D-55218 Ingelheim
Il-Ġermanja

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

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

IT-TAGHRIF LI JMISS QED JINGHATA BISS GĦALL-PROFESSJONISTI TAL-KURA TAS-SAHHA:

Jekk jogħġbok irreferi wkoll għal sezzjoni 3 “Kif għandu jingħata Epruvy”.

Kif tipprepara u tagħti Epruvy

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

Epruvy għandu jingħata minn oftalmologu kwalifikat b'esperjenza fl-injezzjonijiet ġol-vitriju.

F'AMD imxarrba, f'CNV, f'PDR u f'indeboliment tal-vista minhabba DME jew edima makulari sekondarja għal RVO id-doża rakkomandata ta' Epruvy 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 ta' 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 ohra tal-marda taħt trattament kontinwu. F'pazjenti li għandhom AMD mxarrba, DME, PDR u RVO, għall-bidu, jistgħu jkunu meħtieġa tliet injezzjonijiet fix-xahar jew aktar, mogħtija 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 jindikaw li l-pazjent mhuwiex jibbenefika mit-trattament kontinwu mogħti, Epruvy 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' ittratta-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 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 it-tul ta' dawn l-intervalli. Jekk l-attività tal-marda terġa' ssehh, l-intervall tat-trattament għandu jitqassar b'mod xieraq.

It-trattament ta' indeboliment viżwali minhabba CNV għandu jkun determinat 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 mijopiya patoloġika (PM, *pathologic myopia*), ħafna pazjenti jista' jkollhom bżonn ta' injezzjoni waħda jew tnejn tul l-ewwel sena.

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

Hemm ftit tal-esperjenza dwar l-ġoti ta' ranibizumab flimkien ma' fotokoagulazzjoni bil-lejżer. Meta jingħataw fl-istess ġurnata, Epruvy għandu jingħata mill-inqas 30 minuta wara l-fotokoagulazzjoni bil-lejżer. Epruvy jista' jingħata lil pazjenti li diġà ngħataw trattament b'fotokoagulazzjoni bil-lejżer.

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

M'hemmx esperjenza dwar l-ġoti flimkien ta' ranizumab u verteporfin.

Epruvy għandu jiġi spezzjonat viżwalment għal frak u bidla fil-kulur qabel jingħata.

Il-proċedura tal-injezzjoni għandha ssir taħt kundizzjonijiet aseptiċi, li jinkludu l-ħasil tal-idejn b'disinfettant għall-kirurgija, ingwanti sterili, kesa sterili u spekulum sterili ta' tebqet il-ġajn (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-ġajn, tebqet l-ġajn u s-superfiċje tal-ġajn għandhom jingħataw qabel l-injezzjoni skont il-prattika lokali.

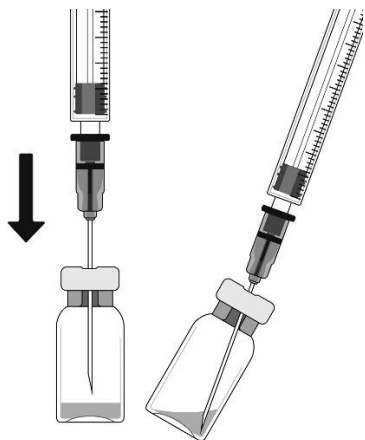
Il-kunjett għandu jintuża darba biss. Wara l-injezzjoni kwalunkwe prodott li ma jkunx intuża għandu jintrema. Kull kunjett li juri sinjali ta' ħsara jew tbaġġbis m'għandux jintuża. Ma tistax tingħata garanzija tal-isterilità jekk is-sigill tal-pakkett ma jibqax intatt.

Għall-preparazzjoni u għall-injezzjoni fil-vitriju hemm bżonn tat-tagħmir mediku li ġej u li jista' jintuża darba biss:

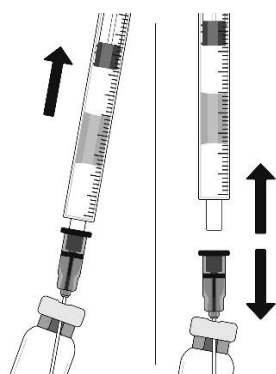
- labra b'filtru ta' 5 µm (18G)
- siringa sterili ta' 1 mL (li tinkludi l-marka ta' 0.05 mL)
- labra għall-injezzjoni (30G x ½").

Dan it-tagħmir mediku mhuwiex inkluż fil-pakkett ta' Epruvy. Jista' jinkiseb separatament jew f'kits għall-injezzjoni ġol-vitriju indipendenti (pereżempju l-kit għall-injezzjoni I2 minn Vortex Surgical).

Biex tipprepara Epruvy għall-ġhotja ġol-vitriju lil pazjenti adulti, jekk jogħġbok zomm mal-istruzzjonijiet li ġejjin:

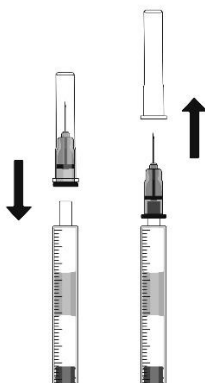


1. Qabel jingħibed, neħhi l-ġhatu tal-kunjett u naddaf is-septum tal-kunjett (eż. bi swab ta' 70% alkoħol).
2. Waħħal labra b'filtru ta' 5 µm (18G x ½", 1.2 mm x 40 mm, 5 µm) fuq siringa ta' 1 mL permezz ta' teknika aseptika. Imbotta l-labra b'filtru li ma taqtax fiċ-ċentru tat-tapp tal-kunjett sakemm il-labra tmiss it-tarf tal-qiegħ tal-kunjett.
3. Iġbed il-likwidu kollu mill-kunjett, filwaqt li żżomm il-kunjett f'pożizzjoni dritta, mejjel ftit sabiex ikun eħfef biex tiġbdu kollu.



4. Aċċerta ruġek li l-bastun tal-plaġer jingibed lura biżżejjed meta tkun qed tbattal il-kunnett sabiex tkun tista' tbattal għal kolloxx 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 tintrema wara li jkun ngibdu l-kontenuti tal-kunnett u m'għandhiex tintuża 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 tal-injezzjoni 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 hija lesta għall-injezzjoni.

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

Il-labra tal-injezzjoni għandha tiddaħhal 3.5-4.0 mm wara l-limbu fil-hofra tal-vitriju, waqt li jiġi evitat il-meridjan orizzontali u tinżamm 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, tergax iddaħhal il-labra fit-tokka jew taqlagħha minn mas-siringa. Armi s-siringa uzata flimkien mal-labra f'kontenitur għar-rimi ta' oggetti li jaqtgħu jew skont kif jitolbu r-regolamenti lokali.

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Epruvy 10 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni ġo siringa mimlija għal-lest 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.

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 effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhum Epruvy u għalxiex jintuża

X'inhum Epruvy

Epruvy huwa soluzzjoni li tiġi injettata fl-għajnejk. Epruvy jagħmel parti minn grupp ta' mediċini msejha sustanzi kontra n-neovaskularizzazzjoni. Huwa fih is-sustanza attiva msejha ranibizumab.

Għalxiex jintuża Epruvy

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

Dan il-mard jiġi minn ħsara lir-retina (kisja sensittiva 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, *age-related macular degeneration*) u retinopatija dijabetika proliferattiva (PDR [*proliferative diabetic retinopathy*], marda kkawżata mid-dijabete). Dan jista' wkoll ikun assoċjat ma' neovaskularizzazzjoni korojđali (CNV, *choroidal neovascularisation*) minhabba mijopija patoloġika (PM, *pathologic myopia*), strixxi angiojđi, korijoretinopatija seruża ċentrali jew CNV infjammatorja.
- Edima makulari (nefha taċ-ċentru tar-retina). Din in-nefha tista' tiġi mid-dijabete (marda msejha edima tal-makula minhabba d-dijabete (DME, *diabetic macular oedema*)) jew minn vini retinali mblukkati tar-retina (marda msejha okklużjoni tal-vina retinali (RVO, *retinal vein occlusion*)).

Kif jahdem Epruvy

Epruvy jagħraf u jintrabat b'mod speċifiku mal-proteina msejha fattur A ta' tkabbir tal-endotelju vaskulari tal-bniedem (VEGF-A, *vascular endothelial growth factor A*) misjuba fl-għajnejk. Meta jkun hemm iż-żejjed, VEGF-A jikkawża tkabbir mhux normali tal-kanali 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, Epruvy jista' jwaqqaf l-azzjonijiet tiegħu u ma jhallix dan it-tkabbir mhux normali u nefha jseħħu.

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

2. X'ghandek tkun taf qabel ma tinghata Epruvy

M'ghandekx tirčievi Epruvy

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tinghata Epruvy.

- Epruvy jinghata bħala injezzjoni għol-għajn. Xi drabi, jista' jkun li jsehhu infezzjoni tal-parti ta' għewwa tal-għajn, ugiġh 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'Epruvy. 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 sinjali bħal ugiġh f'għajnejk jew skomdu f'għajnejk, għajnejk isiru aktar ħomor, tara mċajpar jew tara inqas, jew zieda fin-numru ta' ħjut żgħar fil-vista tiegħek jew zieda fis-sensitività għad-dawl.
- F'xi pazienti il-pressjoni ta' għol-għajn tista' toghla għal perjodu qasir eżatt wara l-injezzjoni. Din hija xi haga li jista' jkun li ma tindunax biha, għalhekk it-tabib ser jimmonitorja wara kull injezzjoni.
- Avża lit-tabib tiegħek jekk inti għandek storja medika preċedenti ta' kondizzjonijiet fl-għajnejn jew trattamenti fl-għajnejn, jew jekk kellek puplesija jew garrabt sinjali temporanji ta' puplesija (dghufija jew paralisi tal-idejn u r-riġlejn jew fil-wiċċ, tbatija biex titkellem jew biex tifhem). Din l-informazzjoni titqies biex jiġi stmat jekk Epruvy huwiex it-trattament xierqa għalik.

Jekk jogħġbok ara sezzjoni 4 ("Effetti sekondarji possibbli") għal tagħrif aktar ddetaljat dwar l-effetti sekondarji li jistgħu jsehhu waqt it-terapija b'Epruvy.

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

L-użu ta' Epruvy fit-tfal u l-adolexxenti ma giex stabbilit u għalhekk mhux rakkomandat.

Medicini oħra u Epruvy

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

Tqala u treddigh

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

Sewqan u thaddim ta' magni

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

Epruvy fih polysorbate 20 (E 432)

Din il-medicina fiha 0.005 mg ta' polysorbate 20 f'kull doża mogħtija ta' 0.05 ml li hu ekwivalenti għal 0.10 mg/ml. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi. Għid lit-tabib tiegħek jekk taf li int tbat minn xi allergija.

3. Kif għandu jingħata Epruvy

Epruvy jingħata bħala injezzjoni waħda f'għajnejk mit-tabib tal-għajnejn tiegħek b'loppju lokali. Id-doża tal-injezzjoni s-soltu tkun ta' 0.05 mL (li fiha 0.5 mg ta' sustanza attiva). Is-siringa mimlija għal-lest fiha aktar mid-doża rakkomandata ta' 0.5 mg. Il-volum shiħ li jista' jingħibed m'għandux jintuża kollu. Il-volum żejjed għandu jitneħħa qabel ma tingħata l-injezzjoni. Jekk tinjetta l-volum shiħ li hemm fis-siringa mimlija għal-lest jista' jwassal għal doża eċċessiva.

L-intervall bejn żewġ dożi injettati fl-istess għajn għandu jkun mill-inqas erba' ġimgħat. L-injezzjonijiet kollha ser jingħatawlek mit-tabib tal-għajnejn tiegħek.

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

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

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

Anzjani (minn 65 sena 'l fuq)

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

Qabel twaqqaf it-trattament b'Epruvy

Jekk qed tikkonsidra li twaqqaf it-trattament b'Epruvy, 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 b'Epruvy.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

L-effetti sekondarji assoċjati mal-għoti ta' Epruvy jseħħu jew minhabba l-medicina nnifisha jew inkella minhabba l-proċedura tal-injezzjoni u l-biċċa l-kbira jaffettwaw l-għajnejn.

L-aktar effetti sekondarji serji huma deskritti hawn taħt:

Effetti sekondarji serji komuni (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 il-lenti tittappan (katarretta).

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

Telf tad-dawl, infezzjoni tal-boċċa tal-għajn (endoftalmite) b'infjammazzjoni tal-parti ta' ġewwa tal-għajn.

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

L-effetti sekondarji rrappuratati l-aktar frekwenti huma deskritti hawn taħt:

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, uġiħ fl-għajn, frak żgħir jew tikek fil-vista (ħjut fil-vitriju), għajn

hamra, irritazzjoni fl-ghajn, sensazzjoni li hemm xi haġa fl-ghajn, żieda fil-produzzjoni fid-dmugħ, infjammazzjoni jew infezzjoni tax-xfar ta' tebqet l-ghajn, ghajn xotta, hmura jew haġk fl-ghajn u żieda fil-pressure tal-ghajn.

Effetti sekondarji li m'għandhomx x'jaqsmu mal-vista jinkludu: Uġiġh fil-gerżuma, kongestjoni fl-imnieher, flissjoni, uġiġh ta' ras u wġiġh fil-gogi.

Effetti sekondarji oħra li jistgħu jseħħu wara trattament b'Epruvy huma deskritti hawn taħt:

Effetti sekondarji komuni

Effetti sekondarji tal-vista jinkludu: Tnaqqis fl-akutezza tal-vista, nefha ta' sezzjoni tal-ghajn (uvea, kornea), infjammazzjoni tal-kornea (il-parti ta' quddiem tal-ghajn), marki żgħar fuq is-superfície tal-ghajn, vista mċajpra, fsada mis-sit tal-injezzjoni, fsada fl-ghajn, tnixxija mill-ghajn b'haġk, hmura u nefha (konguntivite), sensittività għad-dawl, skomfort fl-ghajn, nefha ta' tebqet l-ghajn, uġiġh ta' tebqet l-ghajn.

Effetti sekondarji li m'għandhomx x'jaqsmu mal-vista jinkludu: Infezzjoni fl-apparat tal-awrina, għadd baxx taċ-ċelluli homor tad-demem (b'sintomi bħal għejja, qtugħ ta' nifs, sturdament, ġilda pallida), ansjetà, sogħla, tqalligh, reazzjonijiet allergiċi bħal raxx, horriqija, haġk u hmura fil-ġilda.

Effetti sekondarji mhux komuni

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Epruvy

- 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 tas-siringa mimlija għal-lest wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Aħżen fi frigġ ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$). Tagħmlux fil-friża.
- Qabel l-użu, it-trej issiġillat jista' jinżamm f'temperatura ambjentali (25°C) sa 24 siegħa.
- Żomm is-siringa mimlija għal-lest fit-trej mhux miftuħ tagħha fil-kartuna sabiex tilqa' mid-dawl.
- Tużax jekk il-pakkett ikollu l-ħsara.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Epruvy

- Is-sustanza attiva hi ranibizumab. Kull mL fih 10 mg ranibizumab. Siringa mimlija għal-lest waħda fiha 0.165 mL, ekwivalenti għal 1.65 mg ranibizumab. Dan jipprovdri ammont li jista' jintuża 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 (E 432); ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher Epruvy u l-kontenut tal-pakkett

Epruvy huwa soluzzjoni għall-injezzjoni go siringa mimlija għal-lest. Is-siringa mimlija għal-lest fiha 0.165 mL ta' soluzzjoni akweja sterili, ċara, mingħajr kulur għal isfar ċar. Is-siringa mimlija għal-lest fiha aktar mid-doża rakkomandata ta' 0.5 mg. Il-volum sħiħ li jista' jingibed mis-siringa mimlija għal-lest m'għandux jintuża kollu. Il-volum żejjed għandu jitneħħa qabel ma tingħata l-injezzjoni. Jekk tinjetta l-volum sħiħ li hemm fis-siringa mimlija għal-lest jista' jwassal għal doża eċċessiva.

Huwa disponibbli tip ta' pakkett wiehed:

Daqs tal-pakkett ta' siringa mimlija għal-lest waħda, ippakkjata fi trej issigillat. Is-siringa mimlija għal-lest tista' tintuża darba biss.

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

Midas Pharma GmbH

Rheinstraße 49

D-55218 Ingelheim

Il-Ġermanja

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħhar f'**Sorsi oħra ta' informazzjoni**

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

IT-TAGHRIF LI JMISS QED JINGHATA BISS GHALL-PROFESSJONISTI TAL-KURA TAS-SAHHA:

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

Kif tipprepara u tagħti Epruvy

Siringa mimlija għal-lest għal użu ta' darba għal użu ġol-vitriju biss

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

F'AMD imxarrba, f'CNV, f'PDR u f'indeboliment tal-vista minhabba DME jew edima makulari sekondarja għal RVO id-doża rakkomandata ta' Epruvy 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 ta' 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 kontinwu. F'pazjenti li għandhom AMD mxarrba, DME, PDR u RVO, għall-bidu, jistgħu jkunu meħtieġa tliet injezzjonijiet fix-xahar jew aktar, mogħtija 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 jindikaw li l-pazjent mhuwiex jibbenefika mit-trattament kontinwu mogħti, Epruvy 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' ittratta-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 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'hemmxi biżżejjed *data* biex wiehed jikkonkludi dwar it-tul ta' dawn l-intervalli. Jekk l-attività tal-marda terġa' ssehh, l-intervall tat-trattament għandu jitqassar b'mod xieraq.

It-trattament ta' indeboliment viżwali minhabba CNV għandu jkun determinat 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, *pathologic myopia*), hafna pazjenti jista' jkollhom bżonn ta' injezzjoni waħda jew tnejn tul l-ewwel sena.

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

Hemm ftit tal-esperjenza dwar l-ġhoti ta' ranibizumab flimkien ma' fotokoagulazzjoni bil-lejżer. Meta jingħataw fl-istess ġurnata, Epruvy għandu jingħata mill-inqas 30 minuta wara l-fotokoagulazzjoni bil-lejżer. Epruvy jista' jingħata lil pazjenti li diġà ngħataw trattament b'fotokoagulazzjoni bil-lejżer.

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

M'hemmxi esperjenza dwar l-ġhoti flimkien ta' ranizumab u verteporfin.

Epruvy għandu jiġi spezzjonat viżwalment għal frak u bidla fil-kulur qabel jingħata.

Il-proċedura tal-injezzjoni għandha ssir taht kundizzjonijiet aseptiċi, li jinkludu l-ħasil tal-idejn b'disinfettant għall-kirurgija, ingwanti sterili, kesa sterili u spekulum sterili ta' tebqet il-ġħajn (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-ġħajn, tebqet l-ġħajn u s-superfċje tal-ġħajn għandhom jingħataw qabel l-injezzjoni skont il-prattika lokali.

Is-siringa mimlija għal-lest għandha tintuża darba biss. Is-siringa mimlija għal-lest hija sterili. Tużax il-prodott jekk il-kaxxa ikollha l-ħsara. L-isterilità tas-siringa mimlija għal-lest ma tistax tiġi garantita hlief jekk it-trej jibqa' ssiġġillat. Tużax is-siringa mimlija għal-lest jekk is-soluzzjoni tkun bidlet il-kulur tagħha, tidher imdardra jew ikun fiha xi partiċelli.

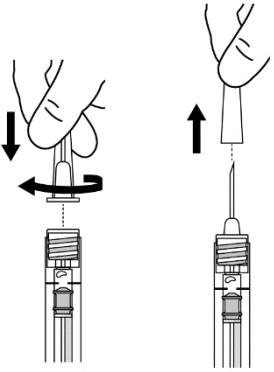
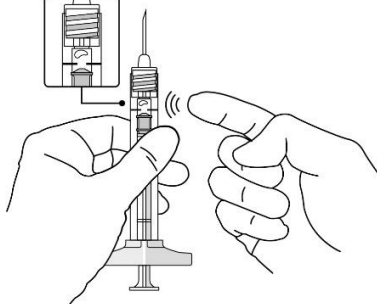
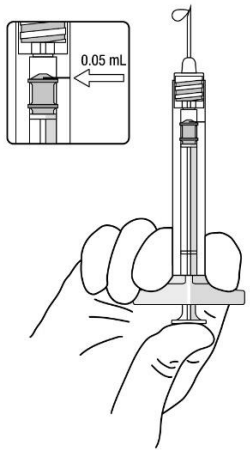
Is-siringa mimlija għal-lest fiha aktar mid-doża rakkomandata ta' 0.5 mg. Il-volum sħiħ li jista' jingħibed mis-siringa mimlija għal-lest (0.1 ml) m'għandux jintuża kollu. Il-volum żejjed għandu jitneħħa qabel ma tingħata l-injezzjoni. Jekk tinjetta l-volum sħiħ li hemm fis-siringa mimlija għal-lest jista' jwassal għal doża eċċessiva. Sabiex tneħħi l-bżieżaq tal-arja flimkien mal-prodott mediċinali żejjed, imbotta l-plaġer bil-mod sakemm it-tarf taht it-tumbata tal-istopper tal-lastku jiġi bi dritt il-linja s-sewda tad-dożaġġ mmarkata fuq is-siringa (ekwivalenti għal 0.05 ml, jiġifieri, 0.5 mg ranibizumab).

Għall-injezzjoni fil-vitriju, għandha tintuża labra tal-injezzjoni sterili ta' 30G x ½". Dan l-apparat mediku mhuwiex inkluż f'dan il-pakkett.

Biex tipprepara Epruvy għall-ġhoti ġol-vitriju, jekk jogħġbok zomm mal-istruzzjonijiet għall-użu:

Introduzzjoni	Aqra l-istruzzjonijiet kollha b'attenzjoni qabel ma tuża s-siringa mimlija għal-lest. Is-siringa mimlija għal-lest hija għall-użu ta' darba biss. Is-siringa mimlija għal-lest hija sterili. Tużax il-prodott jekk il-kaxxa ikollha l-ħsara. Meta tiġi biex tiftah it-trej issiġġillat u twettaq l-istadji li jmiss importanti li tagħmel kollox f'kundizzjonijiet aseptiċi. Nota: Id-doża għandha tiġi ssettjata għal 0.05 ml.
----------------------	--

Deskrizzjoni tas-siringa mimlija għal-lest	Figura 1	
Ipprepara	1. Kun ċert li l-kaxxa fiha: • siringa mimlija għal-lest sterili f' trej issigillat. 2. Nehhi l-għatu tat-trej tas-siringa u, permezz ta' teknika aseptika, oħroġ is-siringa bil-mod.	
Iċċekkja s-siringa	3. Iċċekkja li: • l-għatu tas-siringa mhuwiex maqluġ mill-lokk tat-tip Luer. • is-siringa ma saritlixiex ħsara. • is-soluzzjoni tidher ċara, mingħajr kulur għal isfar ċar u li ma fiha l-ebda frak. 4. Jekk xi waħda minn dawn ta' hawn fuq mhijiex vera, armi s-siringa mimlija għal-lest u uża oħra ġdida.	
Nehhi l-għatu tas-siringa	5. Nehhi billi ddawwar (tqaċċatx) l-għatu tas-siringa (ara Figura 2). 6. Armi l-għatu tas-siringa (ara Figura 3).	Figura 2 Figura 3

Wahhal il-labra	7. Wahhal sew labra tal-injezzjoni sterili ta' daqs 30G x ½" mas-siringa billi tissikkaha tajjeb mal-lokk tat-tip Luer (ara Figura 4). 8. B'attenzjoni nehhi l-ghatu tal-labra billi tigbidha 'l barra (ara Figura 5). Nota: Fl-ebda hin m'ghandek timsah il-labra.	 Figura 4 Figura 5
Nehhi l-bziezaq tal-arja	9. Żomm is-siringa wieqfa. 10. Jekk hemm xi bziezaq tal-arja, tektek bil-mod is-siringa b'subghajk sakemm il-bziezaq jitleghu 'l fuq (ara Figura 6).	 Figura 6
Issettja d-doża	11. Żomm is-siringa fil-livell ta' ghajnejk u b'attenzjoni imbotta l-planger sakemm it-tarf taht it-tumbata tal-istopper tal-lastku tkun bi dritt il-marka tad-doża (ara Figura 7). Dan se jnehhi l-arja u s-soluzzjoni żejda u jissettja d-doża għal 0.05 ml. Nota: Il-bastun tal-planger mhuwiex imwahhal mal-istopper tal-lastku – dan biex ma jhallix arja tidhol fis-siringa.	 Figura 7
Injetta	Ghandek tinjetta l-medicina taht kundizzjonijiet asettici. 12. Il-labra tal-injezzjoni ghandha tiddahhal 3.5-4.0 mm fuq wara tal-limbus fil-kavita tal-vitriju, filwaqt li tevita l-meridjan orizzontali u timmira lejn ic-centru tal-globu. 13. Injetta bil-mod sakemm l-istopper tal-lastku jasal sal-qiegħ tas-siringa biex jinghata l-volum ta' 0.05 ml. 14. Ghandek tuza siti sklerali differenti meta jinghataw l-injezzjonijiet ta' wara. 15. Wara l-injezzjoni, tergax iddahhal il-labra fl-ghatu jew taqlaghha minn mas-siringa. Armi s-siringa uzata flimkien mal-labra f'kontenitur ghar-rimi ta' oggetti li jaqtghu jew skont kif jitolbu r-regolamenti lokali.	