

Dan id-dokument fih l-informazzjoni approvata dwar il-prodott għall-Eydenzelt, bil-bidliet li sarulu wara l-proċedura preċedenti li jaffettwaw l-informazzjoni dwar il-prodott EMEA/H/C/005899/0000) jiġu enfasizzati.

Għal aktar informazzjoni, ara s-sit web tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini:

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/eydenzelt>

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Eydenzelt 40 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

Siringa mimlija għal-lest waħda fiha volum li jista' jista' jiġi estratt ta' mill-inqas 0.09 mL, ekwivalenti għal mill-inqas 3.6 mg aflibercept. Dan jipprovdi ammont li jista' jintuża biex tingħata doża waħda ta' 0.05 mL li fiha 2 mg aflibercept.

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

Eċċipjent b'effetti magħrufa

Din il-mediċina fiha 0.015 mg ta' polysorbate 20 (E 432) f'kull 0.05 mL għal kull doża, li huwa ekwivalenti għal 0.3 mg/mL.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni)

Is-soluzzjoni hija ċara sa kemxejn opalexxenti, u bla kulur sa safra fil-kannella ċara ħafna, u iso-osmotika.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Eydenzelt huwa indikat għall-adulti għat-trattament ta'

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Eydenzelt huwa għall-injezzjoni ġol-vitriju biss.

Eydenzelt għandu jingħata biss minn tabib ikkwalifikat b'esperjenza fl-ghoti ta' injezzjonijiet golvitriju.

Požoloġija

AMD imxarrba

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

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

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

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

M'hemmx bżonn ta' monitoraġġ bejn l-injezzjonijiet. Abbażi tal-ġudizzju tat-tabib, l-iskeda ta' monitoraġġ tal-visti tista' tkun aktar frekwenti mill-visti tal-injezzjoni. Intervalli ta' trattament ta' aktar minn erba' xhur jew iqsar minn 4 ġimghat bejn l-injezzjonijiet ma ġewx studjati (ara sezzjoni 5.1).

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

Id-doża rakkomandata ta' Eydenzelt hija ta' 2 mg aflibercept ekwivalenti għal 0.05 mL. Wara l-injezzjoni tal-bidu, it-trattament jingħata kull xahar. L-intervall bejn żewġ doži m'għandux ikun iqsar minn xahar.

Jekk riżultati viżivi u anatomiċi jindikaw li l-pazjent ma jkunx qed jibbenefika minn trattament kontinwu, Eydenzelt għandu jitwaqqaf.

Trattament ta' kull xahar ikompli sakemm tinkiseb akutezza viżiva massima u/jew ma jkun hemm l-ebda sinjali ta' attività tal-marda. Jistgħu jkunu meħtieġa tliet injezzjonijiet konsekuttivi jew aktar ta' darba kull xahar.

It-trattament imbagħad jista' jitkompla b'kors ta' ikkura u tawwal b'intervalli bejn it-trattament estiżi gradwalment biex iżżommu riżultati viżivi u/jew anatomiċi stabbli, madankollu m'hemmx biżżejjed dejta biex jiġi konkluż it-tul ta' dawn l-intervalli. Jekk ir-riżultati viżivi u/jew anatomiċi tiddeterjoraw, l-intervall bejn it-trattament għandu jiġi mqassar skont il-bżonn.

L-iskeda ta' monitoraġġ u ta' trattament għandha tiġi determinata mit-tabib li qed jikkura bbażat fuq ir-rispons tal-pazjent individwali.

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

Edima makulari dijabetika

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

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

Abbażi tal-ġudizzju tat-tabib ta' riżultati viżivi u/jew anatomiċi, l-intervall bejn trattament u ieħor jista' jinżamm ta' xahrejn jew jiġi individwalizzat, bħal b'kors ta' dożaġġ ta' ikkura u tawwal, fejn l-intervalli bejn it-trattament ġeneralment jiġu estiżi b'żidiet ta' ġimagħtejn biex jinżammu riżultati viżivi u/jew anatomiċi stabbli. Hemm *data* limitata għal intervalli bejn it-trattament itwal minn 4 xhur.

Jekk ir-riżultati viżivi u/jew anatomiċi tiddeterjoraw, l-intervall bejn it-trattament għandu jiġi mqassar skont il-bżonn. Intervalli ta' trattament ta' iqsar minn 4 ġimġhat ma ġewx studjati (ara sezzjoni 5.1).

L-iskeda ta' monitoraġġ għandha tiġi determinata mit-tabib li qed jikkura.

Jekk riżultati viżivi u anatomiċi jindikaw li l-pazjent mhux qed jibbenefika minn trattament kontinwu, Eydenzelt għandu jitwaqqaf.

Neovaskularizzazzjoni korojdali mijopika

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

Jistgħu jingħataw dożi addizzjonali jekk ir-riżultati viżivi u/jew anatomiċi jindikaw li l-marda tippersisti. Rikorrenzi għandhom jiġu ttrattati bħala manifestazzjoni ġdida tal-marda.

L-iskeda ta' monitoraġġ għandha tiġi determinata mit-tabib li qed jikkura.

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

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment epatiku u/jew renali

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

Dejta disponibbli ma tissuggerixx il-bżonn ta' aġġustament fid-doża b'Eydenzelt f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni anzjana

Mhux meħtieġa konsiderazzjonijiet speċjali. Hemm esperjenza limitata f'pazjenti akbar minn 75 sena b'DME.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Eydenzelt fi tfal u adolexxenti b'età ta' inqas minn 18-il sena ma ġewx determinati. M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' aflibercept fil-popolazzjoni pedjatrika għall-indikazzjonijiet ta' AMD imxarba, CRVO, BRVO, DME u CNV mijopika.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Injezzjonijiet ġol-vitriju għandhom issiru skont l-istandards mediċi u l-linji gwida applikabbli, minn tabib ikkwalifikat b'esperjenza fl-ġhoti ta' injezzjonijiet ġol-vitriju. B'mod ġenerali, għandhom jiġu żgurati anestezija u asepsi adegwati, inkluż mikrobiċida topiku bi spettru wiesa' (eż. povidone iodine applikat fuq il-ġilda ta' madwar l-ġhajn, il-kappell tal-ġhajn u s-superfċje tal-ġhajn). Disinfezzjoni kirurgika tal-idejn, ingwanti sterili, ġhata sterili, u spekulum sterili tal-kappell tal-ġhajn (jew ekwivalenti) huma rakkomandati.

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

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

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

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

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

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

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

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

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

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

Infjammazzjoni severa attiva fl-għajn.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

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

Reazzjonijiet relatati ma' injezzjoni ġol-vitriju

Injezzjonijiet ġol-vitriju, inkluż dawk b'aflibercept, kienu assoċjati ma' endoftalmite, infjammazzjoni ġewwa l-għajn, qluġh regmatogenuż tar-retina, tiċrita tar-retina u katarretti trawmatiċi jatroġeniċi (ara sezzjoni 4.8). Meta jingħata Eydenzelt dejjem għandhom jintużaw tekniki asettivi xierqa għall-injezzjoni. Barra dan, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati matul il-ġimgħa ta' wara l-injezzjoni biex ikun permess trattament kmieni jekk isseħħ xi infezzjoni.

Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jirrapportaw kwalunkwe sintomi li jissuġġerixxu endoftalmite jew kwalunkwe mill-avvenimenti msemmija hawn fuq mingħajr dewmien.

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

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

Immunogeniċità

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

Effetti sistemici

Avvenimenti avversi sistemici li jinkludu emorraġġi mhux okulari u avvenimenti trombo-emboliċi arterjali kienu rrapportati wara injezzjoni ġol-vitriju ta' inibituri ta' VEGF u hemm riskju teoretiku li dawn jistgħu jkunu konnessi ma' inibizzjoni ta' VEGF. Hemm dejta limitata dwar is-sigurtà fit-trattament ta' pazjenti b'CRVO, BRVO, DME jew CNV mijopika bi storja ta' puplesija jew ta' attakki iskemiċi temporanji jew infart mijokardjaku fl-aħħar 6 xhur. Għandu jkun hemm attenzjoni meta jiġu kkurati pazjenti bħal dawn.

Oħrajn

Bħal ma bi trattamenti oħra ġol-vitriju kontra VEGF għal AMD, CRVO, BRVO, DME u CNV mijopika dan li ġej japplika wkoll:

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

Popolazzjonijiet b'data limitata

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

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

Informazzjoni dwar l-eċċipjenti

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

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

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

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni.

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

4.6 Fertilità, tqala u treddiġh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

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

Tqala

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

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

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

Treddiġh

Abbażi ta' *data* limitata ħafna mill-bniedem, aflibercept jista' jiġi eliminat fil-halib tas-sider tal-bniedem f'livelli baxxi.

Aflibercept huwa molekula ta' proteina kbira u l-ammont ta' medikazzjoni assorbit mit-tarbija huwa mistenni li jkun minimu. L-effetti ta' aflibercept fuq tarbija tat-twelid/tarbija li tkun qed tiġi mreda' mhumie x magħrufa.

Bħala miżura ta' prekawżjoni, it-treddiġh mhux rakkomandat waqt l-użu ta' Eydenzelt.

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

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

Reazzjonijiet avversi serji fl-għajnejn fl-għajn taht studju relatati mal-proċedura tal-injezzjoni sehhew f'inqas minn injezzjoni waħda minn 1,900 injezzjoni ta' aflibercept fil-vitriju u kienu jinkludu telf tal-vista, endoftalmite, qluġ tar-retina, katarretta trawmatika, katarretta, emorraġija fil-vitriju, qluġ tal-vitriju, u żieda fil-pressure ta' ġol-għajn (ara sezzjoni 4.4).

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

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

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

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

Komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1\,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10\,000$ sa $< 1/1\,000$).

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

Tabella 1: Ir-reazzjonijiet avversi tal-mediċina kollha li dehru waqt it-trattament irrappurtati f'pazjenti fi studji ta' fażi III (dejta miġbura mill-istudji ta' fażi III għall-indikazzjonijiet ta' AMD imxarrba, CRVO, BRVO, DME u CNV mijopika) jew waqt sorveljanza ta' wara t-tqeghid fis-suq

Klassi tas-Sistemi u tal-organi	Komuni ħafna	Komuni	Mhux komuni	Rari
Disturbi fis-sistema immuni			Sensittività eċċessiva***	

Disturbi fl-ghajnejn	Akutezza viživa imnaqqsa, Emorragija fir-retina, Emorragija fil-konguntiva, Uġiġh fl-ghajjn	Tiċrita fl-epitelju tal-pigment tar-retina*, Qlugħ tal-epitelju tal-pigment tar-retina, Deġenerazzjoni tar-retina, Emorragija fil-vitriju, Katarretta, Katarretta kortikali, Katarretta nukleari, Katarretta subkapsulari, Tahfir tal-kornea, Barxa fil-kornea, Żieda fil-pressjoni ta' ġol-ghajjn, Vista mċajpra, Materjal fil-vitriju, Qlugħ tal-vitriju, Uġiġh fis-sit tal-injezzjoni, Sensazzjoni ta' oġġett barrani fl-ghajnejn, Żieda fid-dmugh, Edima fil-kappell tal-ghajjn, Emorragija fis-sit tal-injezzjoni, Keratite bil-ponot, Iperimija fil-konguntiva, Iperimija fl-ghajjn	Endoftalmite**, Qlugħ tar-retina, Tiċrita fir-retina, Irite, Uveite, Iridoċiklite, Nuqqas ta' luċidità tal-lenti, Difett fl-epitelju tal-kornea, Irritazzjoni fis-sit tal-injezzjoni, Sensazzjoni mhux normali fl-ghajjn, Irritazzjoni tal-kappell tal-ghajjn, Infjammazzjoni tal-kompartament anterjuri, Edima fil-kornea	Telf tal-vista, Katarretta trawmatika, Vitrite, Ipopijon
-----------------------------	---	---	--	--

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

** Endoftalmite b'kultura pożittiva u b'kultura negattiva

*** Matul il-perjodu ta' wara t-tqeghid fis-suq, rapporti ta' sensitività eċċessiva kienu jinkludu raxx, ħakk, urtikarja, u każijiet iżolati ta' reazzjonijiet anafilattiċi/anafilattojdi severi.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

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

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

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

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott

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

4.9 Doża eċċessiva

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

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

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

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

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

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Il-fattur tat-tkabbir tal-endotelju vaskulari A (VEGF-A - *vascular endothelial growth factor-A*) u l-fattur tat-tkabbir tal-plaċenta (PlGF - *placental growth factor*) huma membri tal-familja ta' VEGF ta' fatturi anġioġeniċi li jistgħu jaġixxu bħala fatturi ta' permeabilità vaskulari, mitoġeniċi u kimotatiċi potenti għaċ-ċelluli tal-endotelju. VEGF jaġixxi permezz ta' tyrosine kinases b'żewġ riċetturi; VEGFR-1 u VEGFR-2, li huma preżenti fuq is-superfiċje ta' ċelluli tal-endotelju. PlGF jehel ma' VEGFR-1 biss, li huwa preżenti wkoll fuq is-superfiċje ta' lewkoċiti. Attivazzjoni eċċessiva ta' dawn ir-riċetturi minn VEGF-A tista' tirriżulta f'neovaskularizzazzjoni patoloġika u permeabilità vaskulari eċċessiva. PlGF jista' jahdem flimkien ma' VEGF-A f'dawn il-proċessi, u huwa magħruf ukoll li jippromwovi infiltrazzjoni tal-lewkoċiti u infjammazzjoni vaskulari.

Effetti farmakodinamiċi

AMD imxarrba

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

F'pazjenti kkurati b'aflibercept (injezzjoni waħda kull xahar għal tliet xhur konsekuttivi, segwiti minn injezzjoni waħda kull xahrejn), il-ħxuna ċentrali tar-retina [CRT - *central retinal thickness*] naqset eżatt wara l-bidu tat-trattament, u d-daqs medju tal-leżjoni ta' CNV naqas, konsistenti mar-riżultati osservati b'ranibizumab 0.5 mg kull xahar.

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

L-istudju ALTAIR twettaq fuq pazjenti Ġappuniżi b'AMD imxarrba li qatt ma rċewew trattament qabel, li juri riżultati simili għall-istudji VIEW bl-użu ta' 3 injezzjonijiet inizjali ta' aflibercept 2 mg darba fix-xahar, segwiti minn injezzjoni waħda wara xahrejn oħra, u mbagħad komplew b'kors ta' ittratta u estendi b'intervalli bejn it-trattament varjabbli (aġġustamenti ta' ġimagħtejn jew 4 ġimagħat) sa intervall massimu ta' 16-il ġimgha skont kriterji speċifikati minn qabel. Fil-ġimgha 52, kien hemm tnaqqis medju fil-ħxuna tar-retina ċentrali (CRT - *central retinal thickness*) fuq OCT ta' -134.4 u -126.1 mikroni għall-grupp ta' aġġustament ta' ġimagħtejn u l-grupp ta' aġġustament ta' 4 ġimagħat, rispettivament. Il-proporzjon ta' pazjenti mingħajr fluwidu fuq OCT fil-ġimgha 52 kien ta' 68.3% u 69.1% fil-gruppi ta' aġġustament ta' 2 u 4 ġimagħat, rispettivament. It-tnaqqis fis-CRT ġeneralment kien miżmum fiż-żewġ gruppi ta' trattament fit-tieni sena tal-istudju ALTAIR.

L-istudju ARIES kien iddisinjat biex jespjora n-nuqqas ta' inferjorità ta' kors ta' dożaġġ ta' ittratta u estendi ta' aflibercept 2 mg mibdi immedjatament wara l-ġhoti ta' 3 injezzjonijiet inizjali ta' darba kull xahar u injezzjoni waħda addizzjonali wara xahrejn kontra kors ta' dożaġġ ta' ittratta u estendi mibdi wara sena ta' trattament. Għal pazjenti li jeħtieġu dożaġġ aktar frekwenti minn Q8 mill-inqas darba matul il-kors tal-istudju, is-CRT baqgħet oġġla, iżda t-tnaqqis medju fis-CRT mil-linja bażi sa ġimgha 104 kien ta' -160.4 mikroni, simili għall-pazjenti ttrattati fi Q8 jew f'intervalli inqas frekwenti.

Edima makulari sekondarja għal CRVO u BRVO

F'CRVO u BRVO, isseħħ iskemija tar-retina u din tagħti sinjal biex jintreha VEGF li wara jiddistabilizza l-ghaqdiet stretti, u jippromwovi l-proliferazzjoni taċ-ċelluli tal-endotelju. Żieda ta' VEGF hija assoċjata ma' tifrik tal-barriera ta' bejn id-demmi u r-retina, zieda fil-permeabilità vaskulari, edima fir-retina, u kumplikazzjonijiet ta' neovaskularizzazzjoni.

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

Edima makulari dijabetika

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

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

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

Titjib ta' ≥ 2 passi f'DRSS ġie evalwat b'mod speċifikat minn qabel f'VIVID^{DME} u VISTA^{DME}. Il-punteġġ DRSS seta' jiġi ggradat fi 73.7% tal-pazjenti f'VIVID^{DME} u 98.3% tal-pazjenti f'VISTA^{DME}.

L-istudju VIOLET qabbel tliet korsijiet ta' dożaġġ differenti ta' aflibercept 2 mg għat-trattament ta' DME wara mill-inqas sena ta' trattament f'intervalli fissi, fejn it-trattament inbeda b'5 dozi konsekuttivi ta' kull xahar segwiti b'dożaġġ kull xahrejn. F'gimgha 52 u gimgha 100 tal-istudju, jiġifieri t-tieni u t-tielet sena ta' trattament, il-bidliet medji fis-CRT kienu klinikament simili għal ittratta u estendi (2T&E, 2 *treat-and-extend*), *pro re nata* (2PRN) u 2Q8, rispettivament, -2.1, 2.2 u -18.8 mikroni f'gimgha 52, u 2.3, -13.9 u -15.5 mikroni f'gimgha 100.

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

Effikačja klinika u sigurtà

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' aflibercept kienu evalwati f'żewġ studji randomised, b'aktar minn ċentru wieħed, *double-masked* u kkontrollati b'mod attiv f'pazjenti b'AMD imxarbra (VIEW1 u VIEW2) b'total ta' 2,412-il pazjent ikkurati u li setgħu jiġu evalwati għall-effikaċja (1,817 b'aflibercept). L-etajiet tal-pazjenti varjaw minn 49 sa 99 sena b'medja ta' 76 sena. F'dawn l-istudji kliniċi, madwar 89% (1,616/1,817) tal-pazjenti randomised għal trattament b'aflibercept kellhom età ta' 65 sena jew aktar, u madwar 63% (1,139/1,817) kellhom età ta' 75 sena jew aktar. F'kull studju, il-pazjenti kienu assenjati b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1:1:1 għal wieħed minn 4 korsijiet ta' dożaġġ:

- Fit-tieni sena tal-istudji, il-pazjenti komplew jirċievu d-dożaġg li ghalih kienu randomised inizzjalment iżda fuq skeda ta' dożaġg modifika ggwidata minn valutazzjoni tar-rizultati viżivi u anatomiċi b'intervall massimu ta' dożaġg definit mill-protokoll ta' 12-il ġimgħa.

Fl-istudju VIEW1, f'gimgha 52, 95.1% tal-pazjenti fil-grupp ta' aflibercept 2Q8 zammew il-vista meta mqabbel ma' 94.4% tal-pazjenti fil-grupp ta' ranibizumab 0.5Q4. Fl-istudju VIEW2, f'gimgha 52, 95.6% tal-pazjenti zammew il-vista fil-grupp ta' aflibercept 2Q8 meta mqabbel ma' 94.4% tal-pazjenti fil-grupp ta' ranibizumab 0.5Q4. Fiż-żewġ studji aflibercept intwera li mhux inferjuri u li huwa klinikament ekwivalenti għall-grupp ta' ranibizumab 0.5Q4.

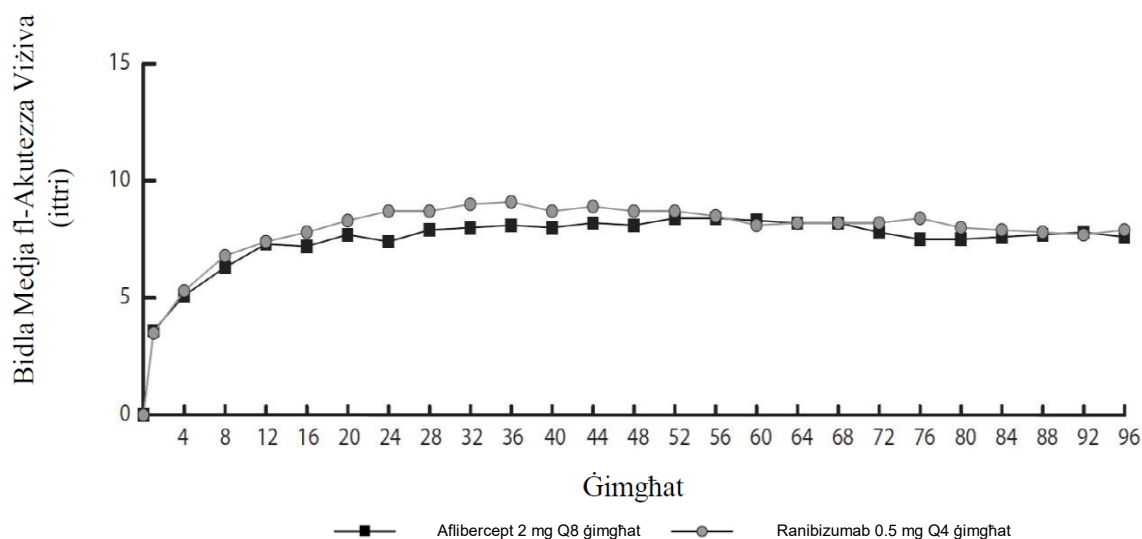
Riżultati dettaljati mill-analizi kkombinata taż-żewġ studji huma murija f'Tabella 2 u Figura 1 hawn taht.

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

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

- ^{A)} BCVA - *Best Corrected Visual Acuity*; L-Ahjar Akutezza Viżiva Kkoreġuta
ETDRS - *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*; Studju dwar Trattament Bikri ta' Retinopatija Dijabetika
LS: *Least square means* derivat minn ANCOVA
PPS - *Per Protocol Set*; Sett Skont il-Protokoll
- ^{B)} Sett ta' Analizi Shiha (FAS - *Full Analysis Set*), L-Ahhar Osservazzjoni Trasferita 'l Quddiem (LOCF - *Last Observation Carried Forward*) għall-analizi kollha minbarra l-proporzjon ta' pazjenti li zammew l-akutezza viżiva f'gimgha 52 li huwa PPS
- ^{C)} Id-differenza hija l-valur tal-grupp ta' aflibercept nieqes il-valur tal-grupp ta' ranibizumab. Valur pożittiv jiffavorixxi aflibercept.
- ^{D)} Intervall ta' kunfidenza (CI - *confidence interval*) ikkalkulat b'approssimazzjoni normali
- ^{E)} Wara l-bidu tat-trattament bi tliet doži ta' darba fix-xahar
- ^{F)} Intervall ta' kunfidenza li qiegħed sew 'l fuq minn -10% jindika nuqqas ta' inferjorità ta' aflibercept għal ranibizumab

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



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

Fit-tieni sena tal-istudji, l-effikaċja ġeneralment kienet miżmuma tul l-aħħar valutazzjoni f' ġimgha 96, u 2-4% tal-pazjenti kellhom bżonn l-injezzjonijiet kollha fuq bażi ta' kull xahar, u terz tal-pazjenti kellhom bżonn mill-inqas injezzjoni waħda b'intervall bejn it-trattament ta' xahar wieħed biss.

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

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

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

Il-pazjenti kollha rċewew dozi ta' kull xahar ta' aflibercept 2 mg għal 3 xhur, segwiti minn injezzjoni waħda wara intervall ieħor ta' xaharejn. F'ġimgha 16, il-pazjenti kienu randomised 1:1 f'żewġ gruppi ta' trattament: 1) aflibercept ittratta u estendi b'aġġustamenti ta' ġimagħtejn u 2) aflibercept ittratta u estendi b'aġġustamenti ta' 4 ġimghat. L-estensjoni jew it-tqassir tal-intervall bejn it-trattament kien deċiż abbażi ta' kriterji viżivi u/jew anatomiċi definiti mill-protokoll b'intervall massimu bejn it-trattament ta' 16-il ġimgha għaž-żewġ gruppi.

Il-punt primarju tal-effikaċja kien il-bidla medja fil-BCVA mil-linja bażi sa ġimgha 52. Il-punti finali sekondarji tal-effikaċja kienu l-proporzjon ta' pazjenti li ma tilfux ≥ 15 -il ittra u l-proporzjon ta' pazjenti li kisbu mill-inqas 15-il ittri ta' BCVA mil-linja bażi sa ġimgha 52.

F'ġimgha 52, il-pazjenti fil-grupp ta' ittratta u estendi b'aġġustamenti ta' ġimagħtejn kisbu medja ta' 9.0 ittri mill-linja bażi meta mqabbla ma' 8.4 ittri għal daww fil-grupp ta' aġġustament ta' 4 ġimghat [differenza medja ta' LS f'ittri (CI ta' 95%): -0.4 (-3.8,3.0), ANCOVA]. Il-proporzjon ta' pazjenti li

ma' tilfux ≥ 15 -il ittri fiż-żewġ gruppi ta' trattament kien simili (96.7% fil-grupp ta' aġġustament ta' ġimagħtejn u 95.9% f'dak ta' 4 ġimghat). Il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu ≥ 15 -il ittra f'ġimgha 52 kien ta' 32.5% fil-grupp ta' aġġustament ta' ġimagħtejn u 30.9% fil-grupp ta' aġġustament ta' 4 ġimghat. Il-proporzjon ta' pazjenti li estendew l-intervall ta' trattament tagħhom għal 12-il ġimgha jew aktar kien ta' 42.3% fil-grupp ta' aġġustament ta' ġimagħtejn u 49.6% fil-grupp ta' aġġustament ta' 4 ġimghat. Barra dan, fil-grupp ta' aġġustament ta' 4 ġimghat 40.7% tal-pazjenti ġew estiżi għal intervalli ta' 16-il ġimgha. Fl-aħħar vista sa ġimgha 52, 56.8% u 57.8% tal-pazjenti fil-gruppi ta' aġġustament ta' ġimagħtejn u ta' 4 ġimghat, rispettivament kellhom l-injezzjoni li jmiss tagħhom skedata wara intervall ta' 12-il ġimgha jew aktar.

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

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

ARIES kien studju ta' 104 ġimghat b'aktar minn ċentru wiehed, *randomised, open-label*, u kkontrollat b'sustanza attiva fuq 269 pazjent b'AMD imxarrab li qatt ma ħadu trattament qabel, mahsub biex jevalwa n-nuqqas ta' inferjorità f'termini ta' effikaċja kif ukoll is-sigurtà ta' kors ta' dożaġġ ta' ittratta u estendi mibdi wara 3 dozi konsekuttivi ta' darba kull xahar segwiti b'estensjoni għal intervall ta' trattament ta' kull xahrejn kontra kors ta' dożaġġ ta' ittratta u estendi mibdi wara l-ewwel sena ta' trattament.

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

Edima makulari sekondarja għal CRVO

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

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

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

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

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

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

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

^{A)} Id-differenza hi aflibercept 2 mg Q4 gimghat minghajr il-kontroll

^{B)} Differenza u intervall ta' kunfidenza (CI - *confidence interval*) huma kkalkulati permezz tat-test Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) agġustat għar-reġjun (l-Amerika kontra l-bqija tad-dinja għal COPERNICUS u l-Ewropa kontra l-Asja/Paċifiku għal GALILEO) u għall-kategorija ta' BCVA fil-linja bażi ($> 20/200$ u $\leq 20/200$)

^{C)} BCVA - *Best Corrected Visual Acuity*: L-Ahjar Akutezza Viżiva Kkoreġuta

ETDRS - *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*: Studju dwar Trattament Bikri ta' Retinopatija Dijabetika LOCF - *Last Observation Carried Forward*: L-Ahhar Osservazzjoni Trasferita 'l quddiem

SD - *Standard deviation*: Devjazzjoni standard

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

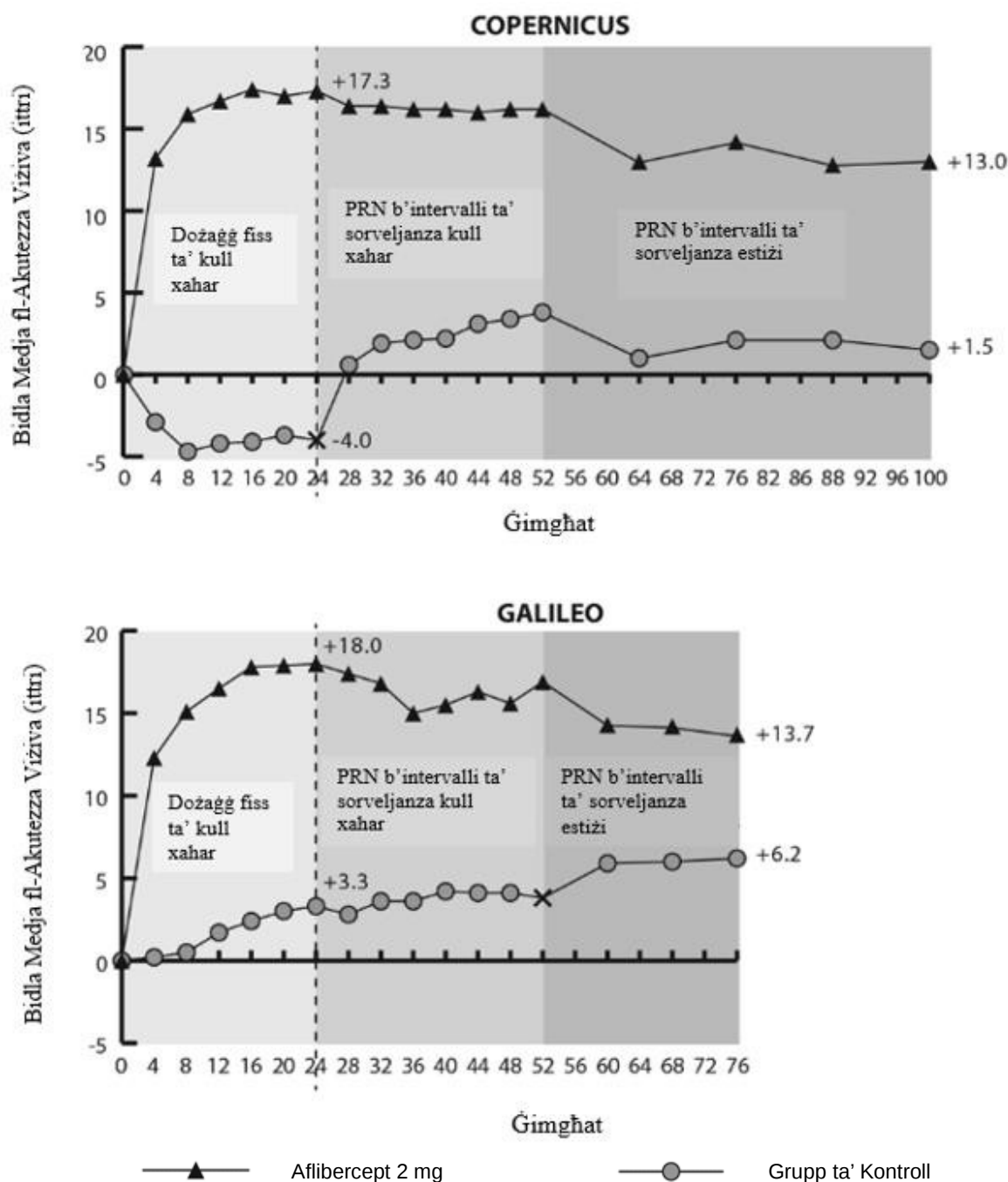
^{D)} Differenza medja ta' LS u intervall ta' kunfidenza bbażati fuq mudell ANCOVA bi grupp ta' trattament ta' fatturi, reġjun (l-Amerika kontra l-bqija tad-dinja għal COPERNICUS u l-Ewropa kontra l-Asja/Paċifiku għal GALILEO) u għall-kategorija ta' BCVA fil-linja bażi ($> 20/200$ u $\leq 20/200$)

^{E)} Fl-istudju COPERNICUS, il-pazjenti tal-grupp ta' kontroll setghu jirċievu aflibercept fuq bażi skont il-bżonn bi frekwenza sa kull 4 gimghat matul gimgha 24 sa gimgha 52; il-pazjenti kellhom visti kull 4 gimghat.

^{F)} Fl-istudju COPERNICUS, il-pazjenti fil-grupp ta' kontroll kif ukoll dawk ta' aflibercept 2 mg irċewu aflibercept 2 mg fuq bażi skont il-bżonn bi frekwenza sa kull 4 gimghat li bdew minn gimgha 52 sa gimgha 96; il-pazjenti kellhom visti mandatorji kull 3 xhur iżda setghu gew invistati b'mod aktar frekwenti sa kull 4 gimghat jekk meħtieġ.

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

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



X Tindika meta l-grupp ta' kontroll inqaleb għal trattament PRN b'Aflibercept 2 mg

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

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

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

Fl-analiżi tad-dejta kkombinata ta' GALILEO u COPERNICUS, aflibercept wera bidliet klinikament sinifikanti mil-linja bażi fil-punt finali sekondarju tal-effikaċja speċifikat minn qabel tal-Kwestjonarju tal-Funzjoni Viżiva tal-Istitut Nazzjonali tal-Għajnejn (NEI VFQ-25 - *National Eye Institute Visual Function Questionnaire*). Id-daqs ta' dawn il-bidliet kien simili għal dak osservat fi studji ppubblikati, li jikkorrispondu għal żieda ta' 15-il ittra fl-Aħjar Akutezza Viżiva Kkoreġuta (BCVA - *Best Corrected Visual Acuity*).

Edima makulari sekondarja għal BRVO

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' aflibercept kienu eval Ranibizumab 0.5 mg Q4 ġimghat wati fi studju randomised, b'aktar minn ċentru wiehed, *double-masked* u kkontrollat b'mod attiv f'pazjenti b'edima makulari sekondarja għal BRVO (VIBRANT) li kienet tinkludi Okklużjoni tal-Vina Hemi tar-Retina. Kienu kkurati u setgħu jiġu evalwati għall-effikaċja total ta' 181 pazjent (91 b'aflibercept). L-etajiet tal-pazjenti varjaw minn 42 sa 94 sena b'medja ta' 65 sena. Fl-istudju dwar BRVO, madwar 58% (53/91) tal-pazjenti randomised għal trattament b'aflibercept kellhom età ta' 65 sena jew aktar, u madwar 23% (21/91) kellhom età ta' 75 sena jew aktar. Fl-istudju, il-pazjenti kienu assenjati b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1 għal 2 mg aflibercept mogħti kull 8 ġimghat wara 6 injezzjonijiet inizjali ta' darba kull xahar jew għal fotokoagulazzjoni bil-lejżer mogħtija fil-linja bażi (grupp ta' kontroll li fih il-pazjenti rċevew il-lejżer). Pazjenti fil-grupp ta' kontroll li fih irċevew il-lejżer setgħu jirċievu fotokoagulazzjoni bil-lejżer addizzjonali (imsejja 'trattament ta' salvataġġ bil-lejżer') b'bidu minn ġimgha 12, b'intervall minimu ta' 12-il ġimgha. Abbażi ta' kriterji speċifikati minn qabel, pazjenti fil-grupp tal-lejżer setgħu jirċievu trattament ta' salvataġġ b'aflibercept 2 mg minn ġimgha 24, mogħti kull 4 ġimghat għal 3 xhur segwit minn kull 8 ġimghat.

Fl-istudju VIBRANT, il-punt finali primarju tal-effikaċja kien il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu żieda ta' mill-inqas 15-il ittra fil-BCVA f'ġimgha 24 meta mqabbel mal-linja bażi u l-grupp ta' aflibercept kien superjuri għall-grupp ta' kontroll li fih il-pazjenti rċevew il-lejżer.

Punt finali sekondarju tal-effikaċja kien bidla fl-akutezza viżiva f'ġimgha 24 meta mqabbel mal-linja bażi, li kienet statistikament sinifikanti favur aflibercept fl-istudju VIBRANT. Il-kors ta' titjib fil-vista kien mgħaġġel u l-massimu intlaħaq wara 3 xhur b'manteniment tal-effett sa xahar 12.

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

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

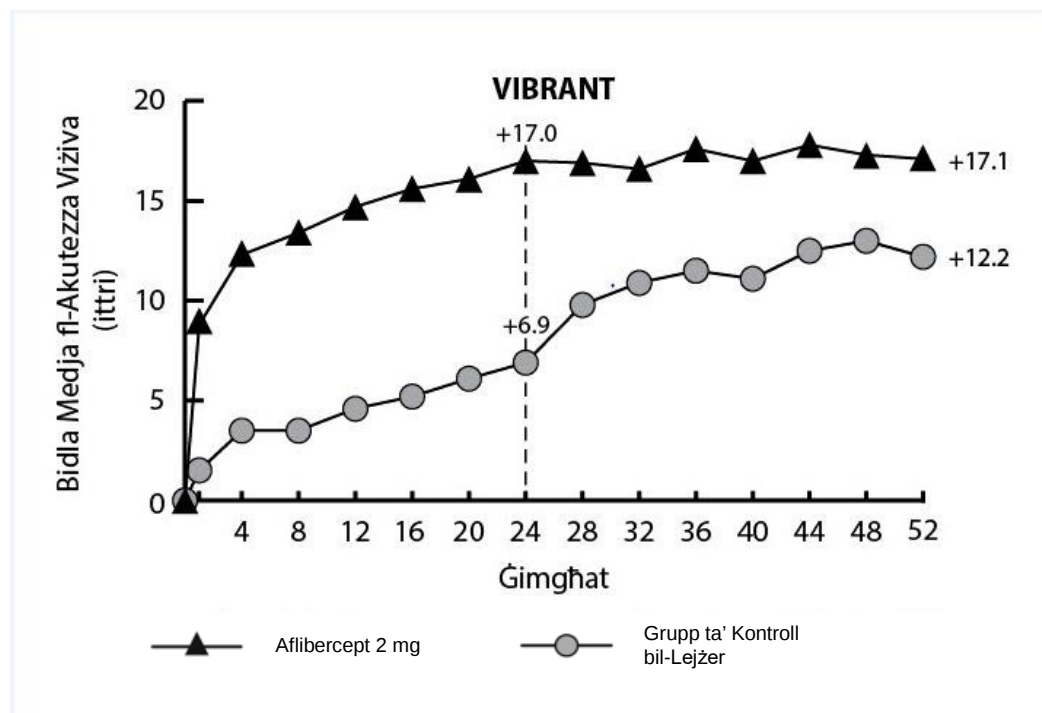
Tabella 4: Riżultati tal-Effikaċja f'ġimgha 24 u ġimgha 52 (Sett ta' Analizi Shiha b'LOCF) fl- Istudju VIBRANT

Riżultati tal-Effikaċja	VIBRANT			
	Ġimgha 24		Ġimgha 52	
	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 91)	Kontroll Aktiv (lejżer) (N = 90)	Aflibercept 2 mg Q8 (N = 91) ^{D)}	Kontroll Aktiv (lejżer)/ Aflibercept 2 mg ^{E)} (N = 90)
Proporzjon ta' pazjenti b'żieda ta' ≥15-il ittra mil-Linja bażi (%)	52.7%	26.7%	57.1%	41.1%

Riżultati tal-Effikaċja	VIBRANT			
	Ġimgha 24		Ġimgha 52	
	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 91)	Kontroll Attiv (lejżer) (N = 90)	Aflibercept 2 mg Q8 (N = 91) ^{D)}	Kontroll Attiv (lejżer)/ Aflibercept 2 mg ^{E)} (N = 90)
Differenza miżuna ^{A,B)} (%) (CI ta' 95%) valur p	26.6% (13.0, 40.1) p=0.0003		16.2% (2.0, 30.5) p=0.0296	
Bidla medja f'BCVA kif imkejje mill-punteġġ ta' ittri tal-ETDRS mil-Linja bażi (SD)	17.0 (11.9)	6.9 (12.9)	17.1 (13.1)	12.2 (11.9)
Differenza fil-medja ta' LS ^{A,C)} (CI ta' 95%) valur p	10.5 (7.1, 14.0) p<0.0001		5.2 (1.7, 8.7) p=0.0035 ^{F)}	

- A) Id-differenza hi aflibercept 2 mg Q4 ġimghat mingħajr il-Kontroll fejn il-pazjenti rċewew il-Lejżer
- B) Id-differenza u CI ta' 95% huma kkalkulati permezz tal-iskema ta' kejl Mantel-Haenszel agġustata skont ir-reġjun (Amerika ta' Fuq vs. il-Ġappun) u l-kategorija ta' BCVA fil-linja bażi ($> 20/200$ u $\leq 20/200$)
- C) Differenza medja ta' LS u CI ta' 95% ibbażati fuq mudell ANCOVA bil-grupp ta' trattament, kategorija ta' BCVA fil-linja bażi ($> 20/200$ u $\leq 20/200$) u r-reġjun (Amerika ta' Fuq vs. il-Ġappun) bħala effetti fissi, u BCVA fil-linja bażi bħala kovarjabbli.
- D) Minn ġimgha 24 'il quddiem l-intervall bejn it-trattament fil-grupp ta' trattament b'aflibercept kien estiż għall-individwi kollha minn 4 ġimghat għal 8 ġimghat sa ġimgha 48.
- E) B'bidu f'ġimgha 24 individwi fil-grupp ta' trattament bil-lejżer setgħu jirċievu trattament ta' salvataġġ b'aflibercept, jekk jilhqgħu għall-inqas kriterju ta' eliġibiltà wiehed speċifikat minn qabel. Total ta' 67 individwu f'dan il-grupp irċewew trattament ta' salvataġġ b'aflibercept. Il-kors fiss għal trattament ta' salvataġġ b'aflibercept kien ta' aflibercept 2 mg kull 4 ġimghat għal tliet darbiet segwit minn injezzjonijiet kull 8 ġimghat.
- F) Valur p nominali

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



Fil-linja bażi, il-proporzjon ta' pazjenti li kellhom perfużjoni fil-gruppi ta' aflibercept u tal-lejżer kien ta' 60% and 68%, rispettivament. F'ġimgha 24 dawn il-proporzjonijiet kienu ta' 80% u 67%, rispettivament. Fil-grupp ta' aflibercept il-proporzjon ta' pazjenti li kellhom perfużjoni nżamm sa

gimgha 52. Fil-grupp tal-lejżer, fejn il-pazjenti kienu eliġibbli għal trattament ta' salvataġġ b'aflibercept minn gimgha 24, il-proporzjon ta' pazjenti li kellhom perfużjoni żdied għal 78% sa gimgha 52.

Edima makulari dijabetika

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

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

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

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

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

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

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

Riżultati tal-Effikaċja	VIVID ^{DME}						VISTA ^{DME}					
	Gimgha 52			Gimgha 100			Gimgha 52			Gimgha 100		
	Aflibercept 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 136)	Kontroll Attiv (lejżer) (N = 132)	Aflibercept 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 136)	Kontroll Attiv (lejżer) (N = 132)	Aflibercept 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 154)	Kontroll Attiv (lejżer) (N = 154)	Aflibercept 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 154)	Kontroll Attiv (lejżer) (N = 154)
Bidla medja f'BCVA kif imkejjel mill-punteġġ ta' ittri minn ETDRS ^E mil-Linja bażi	10.7	10.5	1.2	9.4	11.4	0.7	10.7	12.5	0.2	11.1	11.5	0.9
Differenza fil-medja ta' LS ^{B,C,E} (CI ta' 97.5%)	9.1 (6.3, 11.8)	9.3 (6.5, 12.0)		8.2 (5.2, 11.3)	10.7 (7.6, 13.8)		10.45 (7.7, 13.2)	12.19 (9.4, 15.0)		10.1 (7.0, 13.3)	10.6 (7.1, 14.2)	
Proporzjon ta' pazjenti b'zieda ta' ≥15-il ittra mil-Linja bażi	33%	32%	9%	31.1%	38.2%	12.1%	31%	42%	8%	33.1%	38.3%	13.0%
Differenza Agġustata ^{D,C,E} (CI ta' 97.5%)	24% (13.5, 34.9)	23% (12.6, 33.9)		19.0% (8.0, 29.9)	26.1% (14.8, 37.5)		23% (13.5, 33.1)	34% (24.1, 44.4)		20.1% (9.6, 30.6)	25.8% (15.1, 36.6)	

^A Wara trattament inizjali b'5 injezzjonijiet ta' darba kull xahar

^B Medja ta' LS u CI ibbażati fuq mudell ANCOVA b'kejl ta' BCVA fil-linja bażi bhala kovarjat u fattur għall-grupp ta' trattament. Barra dan, ir-reġjun (Ewropa/Awstralja vs. il- Ġappun) kien inluż bhala fattur għal VIVID^{DME}, u passat ta' MI u/jew CVA bhala fattur għal VISTA^{DME}

^C Id-differenza hi l-grupp ta' aflibercept mingħajr il-grupp ta' kontroll attiv (lejżer)

^D Differenza b'intervall ta' kunfidenza (CI - *confidence interval*) u test statistiku huma kkalkulati permezz tal-iskema ta' kejl Mantel-Haenszel agġustata skont ir-reġjun (Ewropa/Awstralja vs. il- Ġappun) għal VIVID^{DME} u storja medika ta' MI jew CVA għal VISTA^{DME}

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

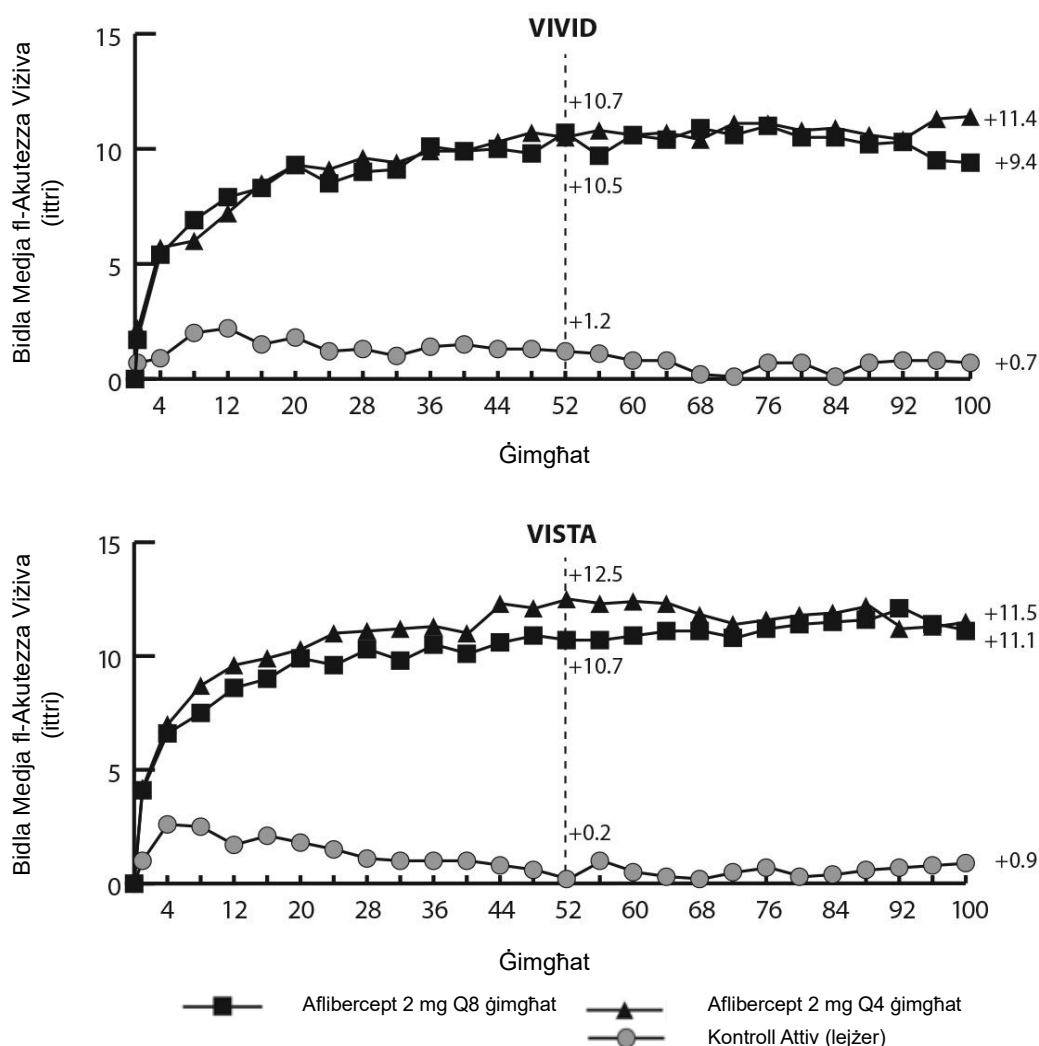
ETDRS - *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*: Studju dwar Trattament Bikri ta' Retinopatija Dijabetika

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

LS: Medja ta' *least squares* derivata minn

ANCOVA CI: Intervall ta' kunfidenza

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



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

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

Pazjenti b'marda fiż-żewġ għajnejn kienu eligibbli biex jirċievu trattament kontra VEGF fl-għajnejn l-oħra jekk stmat bħala meħtieġ mit-tabib. Fl-istudju VISTA^{DME}, 217 (70.7%) tal-pazjenti ta' aflibercept irċewew injezzjonijiet ta' aflibercept fiż-żewġ għajnejn sa ġimgha 100; fl-istudju VIVID^{DME}, 97 (35.8%) tal-pazjenti ta' aflibercept irċewew trattament kontra VEGF differenti fl-għajnejn l-oħra.

Prova indipendenti ta' paragun (DRCR.net Protokoll T) utilizzat kors ta' dożaġġ flessibbli bbażat fuq kriterji stretti ta' OCT u ta' trattament mill-ġdid tal-vista. Fil-grupp ta' trattament ta' aflibercept (n = 224) f'ġimgha 52, dan il-kors ta' trattament irriżulta f'pazjenti li rċewew medja ta' 9.2 injezzjonijiet, li huwa simili għan-numru ta' dozi mogħtija fil-grupp ta' aflibercept 2Q8 f'VIVID^{DME} u VISTA^{DME}, filwaqt li l-effikaċja globali tal-grupp ta' trattament ta' aflibercept fi Protokoll T kien komparabbli mal-grupp ta' aflibercept 2Q8 f'VIVID^{DME} u VISTA^{DME}. Fi Protokoll T kienet osservata żieda medja ta' 13.3 ittri bi 42% tal-pazjenti jżidu mill-inqas 15-il ittra fil-vista mil-linja bażi. Ir-riżultati tas-

sigurtà wrew li l-inċidenza globali ta' avvenimenti avversi fl-ġhajnejn u mhux fl-ġhajnejn (inklużi ATEs) kienu komparabbli fil-gruppi tat-trattament kollha f'kull studju u bejn l-istudji.

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

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

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

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

Neovaskularizzazzjoni korojdali mijopika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' aflibercept kienu evalwati fi studju *randomised*, b'aktar minn ċentru wiehed, *double-masked*, ikkontrollat bi trattament mingħajr mediċina, f'pazjenti Asjatiċi li qatt ma ħadu trattament qabel b'CNV mijopika. Total ta' 121 pazjent kienu ttrattati u setgħu jiġu evalwati għall-effikaċja (90 b'aflibercept). L-etajiet tal-pazjenti varjaw minn 27 sa 83 sena b'medja ta' 58 sena. Fl-istudju dwar CNV mijopika, madwar 36% (33/91) tal-pazjenti *randomised* għal trattament b'aflibercept kellhom età ta' 65 sena jew aktar, u madwar 10% (9/91) kellhom età ta' 75 sena jew aktar.

Il-pazjenti kienu assenjati b'mod *randomised* fi proporzjon ta' 3:1 biex jirċievu 2 mg aflibercept fil-vitriju jew injezzjonijiet mingħajr mediċina mogħtija darba fil-bidu tal-istudju b'aktar injezzjonijiet mogħtija kull xahar f'każ ta' persistenza tal-marda jew rikorrenza sa ġimgha 24, meta l-punt finali primarju kien evalwat. F'ġimgha 24, pazjenti li inizjalment kienu *randomised* għal trattament mingħajr mediċina kienu eliġibbli biex jirċievu l-ewwel doża ta' aflibercept. Wara dan, il-pazjenti fiż-żewġ gruppi komplew ikunu eliġibbli għall-injezzjonijiet addizzjonali f'każ ta' persistenza tal-marda jew rikorrenza.

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

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

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

Riżultati tal-Effikaċja	MYRROR			
	Ġimgha 24		Ġimgha 48	
	Aflibercept 2 mg (N = 90)	Trattament mingħajr mediċina (N = 31)	Aflibercept 2 mg (N = 90)	Trattament mingħajr mediċina/ Aflibercept 2 mg (N = 31)
Bidla medja f'BCVA ^{B)} kif imkejjet mill-punteġġ ta' ittri tal-ETDRS mil-linja bażi (SD) ^{B)}	12.1 (8.3)	-2.0 (9.7)	13.5 (8.8)	3.9 (14.3)
Differenza fil-medja ta' LS ^{C,D,E)} (CI ta' 95%)	14.1 (10.8, 17.4)		9.5 (5.4, 13.7)	
Proporzjon ta' pazienti b'żieda ta' ≥15-il ittra mil-linja bażi	38.9%	9.7%	50.0%	29.0%
Differenza miżuna ^{D, F)} (CI ta' 95%)	29.2% (14.4, 44.0)		21.0% (1.9, 40.1)	

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

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

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

SD - Standard deviation: Devjazzjoni standard

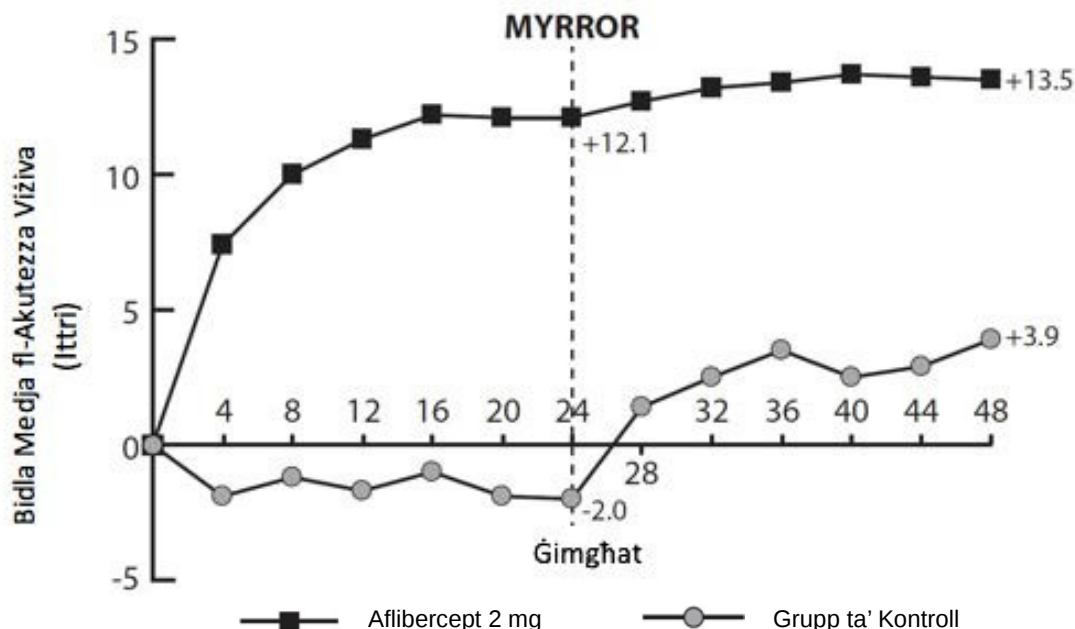
C) Medja ta' LS: Medja ta' least squares derivata minn mudell ANCOVA

D) CI - Confidence Interval: Intervall ta' Kunfidenza

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

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

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



Popolazzjoni pedjatrika

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

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Eydenzelt jinghata direttament fil-vitriju biex jeżerċita effetti lokali fl-ghajn.

Assorbiment / Distribuzzjoni

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

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

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

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

Eliminazzjoni

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

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

Indeboliment renali

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

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

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

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

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

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

Ma sarux studji dwar il-potenzjal mutageniku jew karċinogeniku ta' aflibercept.

Effett ta' aflibercept fuq l-iżvilupp ġewwa l-utru intwera fi studji dwar l-iżvilupp tal-embriju u tal-fetu fi fniek tqal b'għoti fil-vini (3 sa 60 mg/kg) kif ukoll taħt il-ġilda (0.1 sa 1 mg/kg). NOAEL fl-omm kien bid-doża ta' 3 mg/kg jew 1 mg/kg, rispettivament. NOAEL tal-iżvilupp ma kienx identifikat. Fid-doża ta' 0.1 mg/kg, l-esponimenti sistemici għal aflibercept hieles ibbażati fuq C_{max} u l-AUC kumulattiv kienu madwar 17 u 10 darbiet oġġla, rispettivament, meta mqabbla ma' valuri korrispondenti osservati fil-bnedmin wara doża ġol-vitriju ta' 2 mg. Effetti fuq il-fertilità maskili u femminili kienu evalwati bħala parti minn studju ta' 6 xhur fix-xadini b'għoti ta' aflibercept fil-vinib'doži li varjaw minn 3 sa 30 mg/kg. Mestrawwazzjoni assenti jew irregolari assoċjata ma' bidliet fil-livelli tal-ormoni femminili riproduttivi u bidliet fil-morfologija u l-motilità tal-isperma kienu osservati fil-livelli kollha tad-doża. Ibbażat fuq C_{max} u l-AUC għal aflibercept hieles osservati bid-doża ta' 3 mg/kg fil-vini, l-esponimenti sistemici kienu madwar 4,900 darba u 1,500 darba oġġla, rispettivament, mill-esponiment osservat fil-bnedmin wara doża ġol-vitriju ta' 2 mg. Il-bidliet kollha kienu reversibbli.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

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

24 xahar

6.4 Prekawzzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi friġġ (2 °C - 8 °C).
Tagħmlux fil-friża.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

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

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

Soluzzjoni f'siringa mimlija għal-lest immarkata b'linja tad-dożaġġ ta' 50 µl, b'tapp tal-planger (lasktu elastomeriku) u adattatur Luer lock b'għata għat-tarf (lasktu elastomeriku). Kull siringa

mimlija għal-lest fiha volum li jista' jiġi estratt ta' mill-inqas 0.09 mL. Daqs tal-pakket ta' siringa mimlija għal-lest waħda.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Is-siringa mimlija għal-lest hija għall-użu ta' darba f'għajn waħda biss. L-estrazzjoni ta' dożi multipli minn siringa mimlija għal-lest tista' żżid ir-riskju ta' kontaminazzjoni u infezzjoni sussegwenti. Tiftaħ il-folja tas-siringa mimlija għal-lest sterili barra mill-kamra nadifa fejn se tingħata. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

Is-siringa mimlija għal-lest fiha aktar mid-doża rakkomandata ta' 2 mg aflibercept (ekwivalenti għal 0.05 mL). Ara s-sezzjoni li ġejja "Istruzzjonijiet dwar l-użu tas-siringa mimlija għal-lest".

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

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

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

Biex tipprepara s-siringa mimlija għal-lest għall-ghoti, segwi l-passi kollha t'hawn taht.

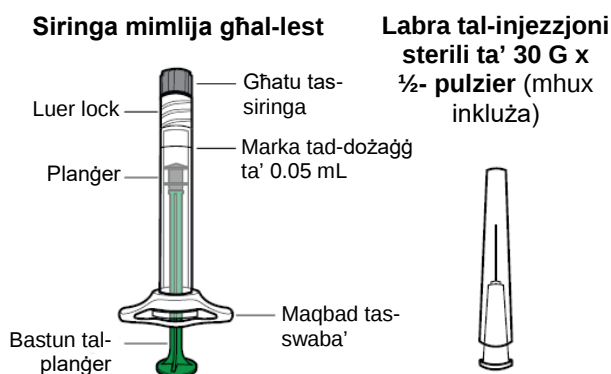


Figura A

Provvisti: siringa mimlija għal-lest waħda

Provvisti mhux inkluzi:

- Labra tal-injezzjoni ta' 30 G x ½ pulzier

1. Iġbor il-provvisti tiegħek.

Bl-użu ta' teknika aseptika, iġbor il-provvisti tiegħek u poġġihom fuq wiċċ ċatt u nadif.

2. Iftaħ il-kartuna.

Xhin tkun lest/a biex tagħti Eydenzelt, iftaħ il-kartuna u oħroġ il-pakkett bil-folji sterilizzati. B'attenzjoni, iftaħ il-pakkett bil-folji sterilizzati billi tqaxxru waqt li tiżgura l-isterilità tal-kontenut tiegħu.

- **Tohroġ** is-siringa mimlija għal-lest mill-pakkett bil-folji sterilizzati qabel ma tkun lest/a biex tarmaha bil-labra tal-injezzjoni.
- **Tużah** jekk id-data ta' skadenza tkun għaddiet.
- **Tiftaħ** il-folja tas-siringa mimlija għal-lest sterili barra mill-kamra nadifa fejn se tingħata.

3. **Ohroġ is-siringa mimlija għal-lest.**

Bl-użu ta' teknika aseptika, ohroġ is-siringa mimlija għal-lest mill-pakkett bil-folji sterilizzati.

4. **Spezzjona s-siringa mimlija għal-lest u l-prodott mediċinali.**

4a. Hares lejn is-siringa mimlija għal-lest u ara li m'għandhiex hsara u li l-għatu tas-siringa huwa mqabblad mal-Luer lock.

- **Tużahiex** jekk xi parti tas-siringa mimlija għal-lest għandha l-hsara jew jekk l-għatu tas-siringa huwa maqluġh minn mal-Luer lock.

4b. Hares lejn il-mediċina u kkonferma li s-soluzzjoni hija ċara sa kemxejn opalexxenti, bla kulur sa safra fil-kannella ċara ħafna, u ma fihix xi frak.

- Tużahiex jekk jidher li fiha xi frak, hija mdardra, jew bidlet il-kulur.

5. **Dawwar u nehhi l-għatu tas-siringa.**

Dawwar u nehhi l-għatu tas-siringa billi żżomm is-siringa mimlija għal-lest b'id waħda u l-għatu tas-siringa bis-saba' l-kbir u l-werrej tal-id l-oħra (ara **Figura B**).

- **Tqaċċatx** l-għatu tas-siringa.
- Biex tevita li tikkomprometti l-isterilità tal-prodott mediċinali, tiġbidx il-bastun tal-planger.

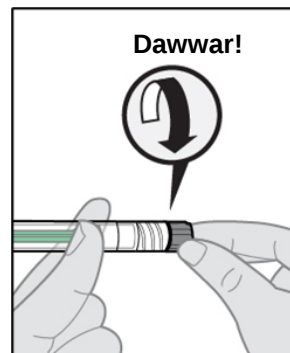


Figura B

6. **Qabbad il-labra mas-siringa mimlija għal-lest.**

Bl-użu ta' teknika aseptika, qabbad billi dawwar b'mod sod il-labra tal-injezzjoni ta' 30 G × ½ pulzier mat-tarf tas-siringa Luer-lock (ara **Figura C**).

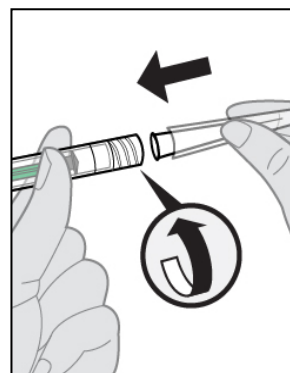


Figura C

7. **Iċċekkja għal bżieġaq tal-arja.**

Żomm is-siringa mimlija għal-lest bil-labra tippona 'l fuq u ċċekkja s-siringa mimlija għal-lest biex tara hemmx bżieġaq (ara **Figura D**). Jekk hemm xi bżieġaq, tektek is-siringa mimlija għal-lest bil-galbu b'subgħajk sakemm il-bżieġaq jitilgħu fil-wiċċ (ara **Figura E**).

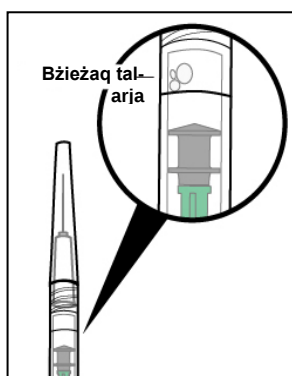


Figura D

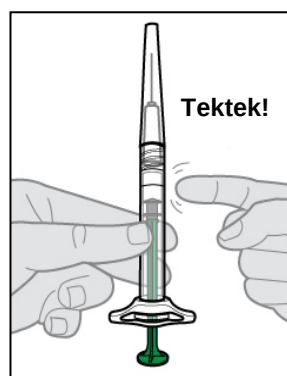


Figura E

8. **Nehhi l-bżieġaq tal-arja u ssettja d-doża.**

Biex tneħhi l-bżieġaq kollha u **toħroġ il-mediċina żejda, aghfas il-bastun tal-planger**

BIL-MOD biex iġġib it-tarf forma ta' koppla tal-plaġer (ara **Figura F**) mal-marka tad-dożaġġ murija fuq it-tubu tas-siringa mimlija għal-lest (ekwivalenti għal 0.05 mL jiġifieri 2 mg aflibercept) (ara **Figura G**).

Nota: Dan it-tqeghid preċiż tal-plaġer huwa importanti hafna minhabba li tqeghid mhux tajjeb tal-plaġer jista' jwassal biex tagħti aktar jew inqas mid-doża ttikkettata.

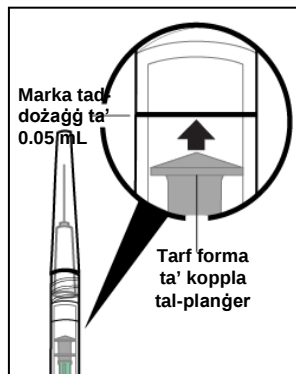


Figura F

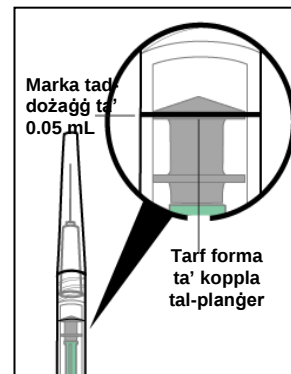


Figura G

9. Nehhi l-protezzjoni tal-labra.

Xhin tkun lest/a biex tagħti Eydenzelt, nehhi l-protezzjoni tal-labra tal-plastik minn mal-labra (ara **Figura H**).

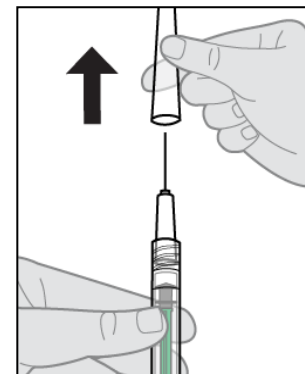


Figura H

10. Xhin tkun lest/a, agħti l-injezzjoni ġol-vitriju.

Il-proċedura tal-injezzjoni ġol-vitriju għandha ssir f'kondizzjonijiet aseptiċi kkontrollati, li jinkludu diżinfekzjoni kirurġika tal-idejn u l-użu ta' ingwanti sterili, għata sterili, u spekulum sterili tal-kappell tal-ġajn (jew ekwivalenti). Għandhom jingħataw anestezija adegwata u mikrobiċida topiku bi spettu wiesa' qabel l-injezzjoni.

Kull siringa mimlija għal-lest sterili għandha tintuża biss għat-trattament ta' ġajn waħda. Jekk l-ġajn tan-naħa l-oħra teħtieġ trattament, għandha tintuża siringa mimlija għal-lest sterili ġdida u l-kamp, is-siringa, l-ingwanti, l-għata, l-ispekulum tal-kappell tal-ġajn, il-filtru, u l-labar tal-injezzjoni sterili għandhom jinbidlu qabel ma jingħata Eydenzelt fl-ġajn l-oħra.

Injetta billi tagħfas il-bastun tal-plaġer b'attenzjoni u bi pressjoni kostanti.

- **Tapplikax** pressjoni addizzjonali ladarba l-bastun tal-plaġer ikun laħaq il-qiegħ tas-siringa. Jista' jifdal ftit volum residwu fis-siringa wara li tkun ġiet injettata doża shiħa. Dan huwa normali.
- **Tagħti** l-ebda soluzzjoni residwa osservata fis-siringa.

11. Is-siringa mimlija għal-lest hija għall-użu ta' darba biss.

L-estrazzjoni ta' dozi multipli minn siringa mimlija għal-lest tista' żżid ir-riskju ta' kontaminazzjoni u ta' infezzjoni sussegwenti. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

12. Wara l-injezzjoni, immonitorja l-pazjent.

Immedjatement wara l-injezzjoni ġol-vitriju, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal żieda fil-pressjoni fl-ġajn. Monitoraġġ xieraq jista' jikkonsisti minn iċċekkjar għal perfużjoni tar-ras

tan-nerv ottiku jew tonometrija. Jekk mehtieg, għandha tkun disponibbli labra sterili għall-paraċentesi.

Wara l-injezzjoni għol-vitriju, il-pazjenti u/jew il-persuni li jiehdu hsiebhom għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jirrappurtaw kwalunkwe sinjal u/jew sintomu li jissuġġerixxu endoftalmita jew qluġh tar-retina (eż., uġiġh fl-għajn, ħmura tal-għajn, fotofobija, vista mċajpra) mingħajr dewmien.

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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
L-Ungerija

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

EU/1/24/1895/001

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 12 Frar 2025

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

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

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

Eċċipjent b'effetti magħrufa:

Din il-mediċina fiha 0.015 mg ta' polysorbate 20 (E 432) f'kull 0.05 mL għal kull doża, li huwa ekwivalenti għal 0.3 mg/mL.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni)

Is-soluzzjoni hija ċara sa kemxejn opalescenti, u bla kulur sa safra fil-kannella ċara ħafna, u iso-osmotika.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Eydenzelt huwa indikat għall-adulti għat-trattament ta'

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Eydenzelt huwa għall-injezzjoni ġol-vitriju biss.

Eydenzelt għandu jingħata biss minn tabib ikkwalifikat b'esperjenza fl-ghoti ta' injezzjonijiet golvitriju.

Požoloġija

AMD imxarrba

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

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

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

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

M'hemmx bżonn ta' monitoraġġ bejn l-injezzjonijiet. Abbażi tal-ġudizzju tat-tabib, l-iskeda ta' monitoraġġ tal-visti tista' tkun aktar frekwenti mill-visti tal-injezzjoni. Intervalli ta' trattament ta' aktar minn erba' xhur jew iqsar minn 4 ġimghat bejn l-injezzjonijiet ma ġewx studjati (ara sezzjoni 5.1).

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

Id-doża rakkomandata ta' Eydenzelt hija ta' 2 mg aflibercept ekwivalenti għal 0.05 mL. Wara l-injezzjoni tal-bidu, it-trattament jingħata kull xahar. L-intervall bejn żewġ doži m'għandux ikun iqsar minn xahar.

Jekk riżultati viżivi u anatomiċi jindikaw li l-pazjent ma jkunx qed jibbenefika minn trattament kontinwu, Eydenzelt għandu jitwaqqaf.

Trattament ta' kull xahar ikompli sakemm tinkiseb akutezza viżiva massima u/jew ma jkun hemm l-ebda sinjali ta' attività tal-marda. Jistgħu jkunu meħtieġa tliet injezzjonijiet konsekuttivi jew aktar ta' darba kull xahar.

It-trattament imbagħad jista' jitkompla b'kors ta' ikkura u tawwal b'intervalli bejn it-trattament estiżi gradwalment biex iżżommu riżultati viżivi u/jew anatomiċi stabbli, madankollu m'hemmx biżżejjed dejta biex jiġi konkluż it-tul ta' dawn l-intervalli. Jekk ir-riżultati viżivi u/jew anatomiċi tiddeterjoraw, l-intervall bejn it-trattament għandu jiġi mqassar skont il-bżonn.

L-iskeda ta' monitoraġġ u ta' trattament għandha tiġi determinata mit-tabib li qed jikkura bbażat fuq ir-rispons tal-pazjent individwali.

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

Edima makulari dijabetika

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

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

Abbażi tal-ġudizzju tat-tabib ta' riżultati viżivi u/jew anatomiċi, l-intervall bejn trattament u ieħor jista' jinżamm ta' xahrejn jew jiġi individwalizzat, bħal b'kors ta' dożaġġ ta' ikkura u tawwal, fejn l-intervalli bejn it-trattament ġeneralment jiġu estiżi b'żidiet ta' ġimagħtejn biex jinżammu riżultati viżivi u/jew anatomiċi stabbli. Hemm *data* limitata għal intervalli bejn it-trattament itwal minn 4 xhur. Jekk ir-riżultati viżivi u/jew anatomiċi tiddeterjoraw, l-intervall bejn it-trattament għandu jiġi mqassar skont il-bżonn. Intervalli ta' trattament ta' iqsar minn 4 ġimġhat ma ġewx studjati (ara sezzjoni 5.1).

L-iskeda ta' monitoraġġ għandha tiġi determinata mit-tabib li qed jikkura.

Jekk riżultati viżivi u anatomiċi jindikaw li l-pazjent mhux qed jibbenefika minn trattament kontinwu, Eydenzelt għandu jitwaqqaf.

Neovaskularizzazzjoni korojdali mijopika

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

Jistgħu jingħataw doži addizzjonali jekk ir-riżultati viżivi u/jew anatomiċi jindikaw li l-marda tippersisti. Rikorrenzi għandhom jiġu ttrattati bħala manifestazzjoni ġdida tal-marda.

L-iskeda ta' monitoraġġ għandha tiġi determinata mit-tabib li qed jikkura.

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

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment epatiku u/jew renali

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

Dejta disponibbli ma tissuggerixx il-bżonn ta' aġġustament fid-doża b'Eydenzelt f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni anzjana

Mhux meħtieġa konsiderazzjonijiet speċjali. Hemm esperjenza limitata f'pazjenti akbar minn 75 sena b'DME.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Eydenzelt ma ġewx determinati fi tfal u adolexxenti. M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' aflibercept fil-popolazzjoni pedjatrika għall-indikazzjonijiet ta' AMD imxarrba, CRVO, BRVO, DME u CNV mijopika.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Injezzjonijiet ġol-vitriju għandhom issiru skont l-istandards mediċi u l-linji gwida applikabbli, minn tabib ikkwalifikat b'esperjenza fl-ġhoti ta' injezzjonijiet ġol-vitriju. B'mod ġenerali, għandhom jiġu żgurati anestesija u asepsi adegwati, inkluż mikrobiċida topiku bi spettru wiesa' (eż. povidone iodine applikat fuq il-ġilda ta' madwar l-ġhajjn, il-kappell tal-ġhajjn u s-superfċje tal-ġhajjn). Disinfezzjoni kirurgika tal-idejn, ingwanti sterili, ġhata sterili, u spekulum sterili tal-kappell tal-ġhajjn (jew ekwivalenti) huma rakkomandati.

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

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

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

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

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

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

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

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

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

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

Infjammazzjoni severa attiva fl-ġhajj.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

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

Reazzjonijiet relatati ma' injezzjoni ġol-vitriju

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

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

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

Immunogeniċità

Peress li din hija proteina terapewtika, hemm potenzjal ta' immunogeniċità b'Eydenzelt (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jirrappurtaw kwalunkwe sinjali jew sintomi

ta' infjammazzjoni fl-ghajn, eż. uġiġh, fotofobija, jew ħmura, li jistgħu jkunu sinjal kliniku li jista' jiġi attribwit għal sensitività eċċessiva.

Effetti sistemici

Avvenimenti avversi sistemici li jinkludu emorraġġi mhux okulari u avvenimenti trombo-emboliċi arterjali kienu rrapportati wara injezzjoni ġol-vitriju ta' inibituri ta' VEGF u hemm riskju teoretiku li dawn jistgħu jkunu konnessi ma' inibizzjoni ta' VEGF. Hemm dejta limitata dwar is-sigurtà fit-trattament ta' pazjenti b'CRVO, BRVO, DME jew CNV mijopika bi storja ta' puplesija jew ta' attakki iskemiċi temporanji jew infart mijokardijaku fl-aħħar 6 xhur. Għandu jkun hemm attenzjoni meta jiġu kkurati pazjenti bħal dawn.

Oħrajn

Bħal ma bi trattamenti oħra ġol-vitriju kontra VEGF għal AMD, CRVO, BRVO, DME u CNV mijopika dan li ġej japplika wkoll:

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

Popolazzjonijiet b'dejta limitata

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

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

Informazzjoni dwar l-eċċipjenti

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

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

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

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni.

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

4.6 Fertilità, tqala u treddiġh

Nisa li jistgħu joħorgu tqal

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

Tqala

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

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

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

Treddiġh

Abbażi ta' *data* limitata ħafna mill-bniedem, aflibercept jista' jiġi eliminat fil-halib tas-sider tal-bniedem f'livelli baxxi.

Aflibercept huwa molekula ta' proteina kbira u l-ammont ta' medikazzjoni assorbit mit-tarbija huwa mistenni li jkun minimu. L-effetti ta' aflibercept fuq tarbija tat-twelid/tarbija li tkun qed tiġi mreda' mhumieix magħrufa.

Bħala miżura ta' prekawzjoni, it-treddiġh mhux rakkomandat waqt l-użu ta' Eydenzelt.

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

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

Reazzjonijiet avversi serji fl-għajnejn fl-għajn taht studju relatati mal-proċedura tal-injezzjoni seħħew f'inqas minn injezzjoni waħda minn 1,900 injezzjoni ta' aflibercept fil-vitriju u kienu jinkludu telf tal-vista, endoftalmite, qluġ tar-retina, katarretta trawmatika, katarretta, emorraġija fil-vitriju, qluġ tal-vitriju, u żieda fil-pressure ta' ġol-għajn (ara sezzjoni 4.4).

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

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

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

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

Komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1\,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10\,000$ sa $< 1/1\,000$).

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

Tabella 1: Ir-reazzjonijiet avversi tal-mediċina kollha li dehru waqt it-trattament irrappurtati f'pazjenti fi studji ta' fażi III (dejta miġbura mill-istudji ta' fażi III għall-indikazzjonijiet ta' AMD imxarrba, CRVO, BRVO, DME u CNV mijopika) jew waqt sorveljanza ta' wara t-tqeghid fis-suq

Klassi tas-Sistemi u tal-organi	Komuni ħafna	Komuni	Mhux komuni	Rari
Disturbi fis-sistema immuni			Sensittività eċċessiva***	

Disturbi fl-ghajnejn	Akutezza viživa imnaqqsa, Emorraġija fir-retina, Emorraġija fil-konguntiva, Uġiġh fl-ghajjn	Tiċrita fl-epitelju tal-pigment tar-retina*, Qlugh tal-epitelju tal-pigment tar-retina, Deġenerazzjoni tar-retina, Emorraġija fil-vitriju, Katarretta, Katarretta kortikali, Katarretta nukleari, Katarretta subkapsulari, Tahfir tal-kornea, Barxa fil-kornea, Żieda fil-pessjoni ta' ġol-ghajjn, Vista mċajpra, Materjal fil-vitriju, Qlugh tal-vitriju, Uġiġh fis-sit tal-injezzjoni, Sensazzjoni ta' oġġett barrani fl-ghajnejn, Żieda fid-dmugh, Edima fil-kappell tal-ghajjn, Emorraġija fis-sit tal-injezzjoni, Keratite bil-ponot, Iperimija fil-konguntiva, Iperimija fl-ghajjn	Endoftalmite**, Qlugh tar-retina, Tiċrita fir-retina, Irite, Uveite, Iridoċiklite, Nuqqas ta' luċidità tal-lenti, Difett fl-epitelju tal-kornea, Irritazzjoni fis-sit tal-injezzjoni, Sensazzjoni mhux normali fl-ghajjn, Irritazzjoni tal-kappell tal-ghajjn, Infjammazzjoni tal-kompartament anterjuri, Edima fil-kornea	Telf tal-vista, Katarretta trawmatika, Vitrite, Ipopijon
-----------------------------	---	--	--	--

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

** Endoftalmite b'kultura pożittiva u b'kultura negattiva

*** Matul il-perjodu ta' wara t-tqeghid fis-suq, rapporti ta' sensitività eċċessiva kienu jinkludu raxx, hakk, urtikarja, u każijiet iżolati ta' reazzjonijiet anafilattiċi/anafilattojdi severi.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

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

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

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

Bħal ma bil-proteini terapewtiċi kollha, hemm potenzjal ta' immunoġenicità b'Eydenzelt.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott

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

4.9 Doża eċċessiva

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

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

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

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

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

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Il-fattur tat-tkabbir tal-endotelju vaskulari A (VEGF-A - *vascular endothelial growth factor-A*) u l-fattur tat-tkabbir tal-plaċenta (PlGF - *placental growth factor*) huma membri tal-familja ta' VEGF ta' fatturi anġioġeniċi li jistgħu jaġixxu bħala fatturi ta' permeabilità vaskulari, mitoġeniċi u kimotatiċi potenti għaċ-ċelluli tal-endotelju. VEGF jaġixxi permezz ta' tyrosine kinases b'żewġ riċetturi; VEGFR-1 u VEGFR-2, li huma preżenti fuq is-superfiċje ta' ċelluli tal-endotelju. PlGF jehel ma' VEGFR-1 biss, li huwa preżenti wkoll fuq is-superfiċje ta' lewkoċiti. Attivazzjoni eċċessiva ta' dawn ir-riċetturi minn VEGF-A tista' tirriżulta f'neovaskularizzazzjoni patoloġika u permeabilità vaskulari eċċessiva. PlGF jista' jahdem flimkien ma' VEGF-A f'dawn il-proċessi, u huwa magħruf ukoll li jippromwovi infiltrazzjoni tal-lewkoċiti u infjammazzjoni vaskulari.

Effetti farmakodinamiċi

AMD imxarrba

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

F'pazjenti kkurati b'aflibercept (injezzjoni waħda kull xahar għal tliet xhur konsekuttivi, segwiti minn injezzjoni waħda kull xahrejn), il-ħxuna ċentrali tar-retina [CRT - *central retinal thickness*] naqset eżatt wara l-bidu tat-trattament, u d-daqs medju tal-leżjoni ta' CNV naqas, konsistenti mar-riżultati osservati b'ranibizumab 0.5 mg kull xahar.

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

L-istudju ALTAIR twettaq fuq pazjenti Ġappuniżi b'AMD imxarrba li qatt ma rċewew trattament qabel, li juri riżultati simili għall-istudji VIEW bl-użu ta' 3 injezzjonijiet inizjali ta' aflibercept 2 mg darba fix-xahar, segwiti minn injezzjoni waħda wara xahrejn oħra, u mbagħad komplew b'kors ta' ittratta u estendi b'intervalli bejn it-trattament varjabbli (aġġustamenti ta' ġimagħtejn jew 4 ġimagħat) sa intervall massimu ta' 16-il ġimgha skont kriterji speċifikati minn qabel. Fil-ġimgha 52, kien hemm tnaqqis medju fil-ħxuna tar-retina ċentrali (CRT - *central retinal thickness*) fuq OCT ta' -134.4 u -126.1 mikroni għall-grupp ta' aġġustament ta' ġimagħtejn u l-grupp ta' aġġustament ta' 4 ġimagħat, rispettivament. Il-proporzjon ta' pazjenti mingħajr fluwidu fuq OCT fil-ġimgha 52 kien ta' 68.3% u 69.1% fil-gruppi ta' aġġustament ta' 2 u 4 ġimghat, rispettivament. It-tnaqqis fis-CRT ġeneralment kien miżmum fiż-żewġ gruppi ta' trattament fit-tieni sena tal-istudju ALTAIR.

L-istudju ARIES kien iddisinjat biex jespjora n-nuqqas ta' inferjorità ta' kors ta' dożaġġ ta' ittratta u estendi ta' aflibercept 2 mg mibdi immedjament wara l-ġhoti ta' 3 injezzjonijiet inizjali ta' darba kull xahar u injezzjoni waħda addizzjonali wara xahrejn kontra kors ta' dożaġġ ta' ittratta u estendi mibdi wara sena ta' trattament. Għal pazjenti li jeħtieġu dożaġġ aktar frekwenti minn Q8 mill-inqas darba matul il-kors tal-istudju, is-CRT baqgħet oġġla, iżda t-tnaqqis medju fis-CRT mil-linja bażi sa ġimgha 104 kien ta' -160.4 mikroni, simili għall-pazjenti ttrattati fi Q8 jew f'intervalli inqas frekwenti.

Edima makulari sekondarja għal CRVO u BRVO

F'CRVO u BRVO, isseħħ iskemija tar-retina u din tagħti sinjal biex jintreħa VEGF li wara jiddistabilizza l-ghaqdiet stretti, u jippromwovi l-proliferazzjoni taċ-ċelluli tal-endotelju. Żieda ta' VEGF hija assoċjata ma' tifrik tal-barriera ta' bejn id-demmi u r-retina, żieda fil-permeabilità vaskulari, edima fir-retina, u kumplikazzjonijiet ta' neovaskularizzazzjoni.

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

Edima makulari dijabetika

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

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

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

Titjib ta' ≥ 2 passi f'DRSS ġie evalwat b'mod speċifikat minn qabel f'VIVID^{DME} u VISTA^{DME}. Il-punteġġ DRSS seta' jiġi ggradat fi 73.7% tal-pazjenti f'VIVID^{DME} u 98.3% tal-pazjenti f'VISTA^{DME}.

F'gimgha 52, 27.7% u 29.1% tal-gruppi ta' aflibercept 2Q8, u 7.5% u 14.3% tal-gruppi tal-kontroll, kellhom titjib ta' ≥ 2 passi fid-DRSS. F'gimgha 100, il-perċentwali rispettivi kienu ta' 32.6% u 37.1% tal-gruppi ta' aflibercept 2Q8, u ta' 8.2% u 15.6% tal-gruppi tal-kontroll.

L-istudju VIOLET qabbel tliet korsijiet ta' dożaġġ differenti ta' aflibercept 2 mg għat-trattament ta' DME wara mill-inqas sena ta' trattament f'intervalli fissi, fejn it-trattament inbeda b'5 doži konsekuttivi ta' kull xahar segwiti b'dożaġġ kull xahrejn. F'gimgha 52 u gimgha 100 tal-istudju, jiġifieri t-tieni u t- t- tleat sena ta' trattament, il-bidliet medji fis-CRT kienu klinikament simili għal ittratta u estendi (2T&E, 2 *treat-and-extend*), *pro re nata* (2PRN) u 2Q8, rispettivament, -2.1, 2.2 u -18.8 mikroni f'gimgha 52, u 2.3, -13.9 u -15.5 mikroni f'gimgha 100.

Neovaskularizzazzjoni korojdali mijopika

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

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

Effikaċja klinika u sigurtà

AMD imxarrba

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' aflibercept kienu evalwati f'żewġ studji randomised, b'aktar minn ċentru wiehed, *double-masked* u kkontrollati b'mod attiv f'pazjenti b'AMD imxarrba (VIEW1 u VIEW2) b'total ta' 2,412-il pazjent ikkurati u li setgħu jiġu evalwati għall-effikaċja (1,817 b'aflibercept). L-etajiet tal-pazjenti varjaw minn 49 sa 99 sena b'medja ta' 76 sena. F'dawn l-istudji kliniċi, madwar 89% (1,616/1,817) tal-pazjenti randomised għal trattament b'aflibercept kellhom età ta' 65 sena jew aktar, u madwar 63% (1,139/1,817) kellhom età ta' 75 sena jew aktar. F'kull studju, il-pazjenti kienu assenjati b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1:1:1 għal wiehed minn 4 korsijiet ta' dożaġġ:

- 1) Aflibercept mogħti b'doża ta' 2 mg kull 8 gimghat wara 3 doži inizjali ta' darba kull xahar (aflibercept 2Q8);
- 2) Aflibercept mogħti b'doża ta' 2 mg kull 4 gimghat (aflibercept 2Q4);
- 3) Aflibercept mogħti b'doża ta' 0.5 mg kull 4 gimghat (aflibercept 0.5Q4), u
- 4) Ranibizumab mogħti b'doża ta' 0.5 mg kull 4 gimghat (ranibizumab 0.5Q4).

Fit-tieni sena tal-istudji, il-pazjenti komplew jirċievu d-dożaġġ li għalih kienu randomised inizjalment iżda fuq skeda ta' dożaġġ modifika ggwidata minn valutazzjoni tar-riżultati viżivi u anatomiċi b'intervall massimu ta' dożaġġ definit mill-protokoll ta' 12-il gimgha.

Fiz-żewġ studji, il-punt finali primarju tal-effikaċja kien il-proporzjon ta' pazjenti fis-Sett Skont il-Protokoll li żammew il-vista, jiġifieri li tilfu inqas minn 15-il ittra ta' akutezza viżiva f'gimgha 52 mil-linja bażi.

Fl-istudju VIEW1, f'gimgha 52, 95.1% tal-pazjenti fil-grupp ta' aflibercept 2Q8 żammew il-vista meta mqabbel ma' 94.4% tal-pazjenti fil-grupp ta' ranibizumab 0.5Q4. Fl-istudju VIEW2, f'gimgha 52, 95.6% tal-pazjenti żammew il-vista fil-grupp ta' aflibercept 2Q8 meta mqabbel ma' 94.4% tal-pazjenti fil-grupp ta' ranibizumab 0.5Q4. Fiz-żewġ studji aflibercept intwera li mhux inferjuri u li huwa klinikament ekwivalenti għall-grupp ta' ranibizumab 0.5Q4.

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

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

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

^{A)} BCVA - Best Corrected Visual Acuity; L-Ahjar Akutezza Viżiva Kkoreġuta
ETDRS - Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; Studju dwar Trattament Bikri ta' Retinopatija Dijabetika
LS: Least square means derivat minn ANCOVA
PPS - Per Protocol Set: Sett Skont il-Protokoll

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

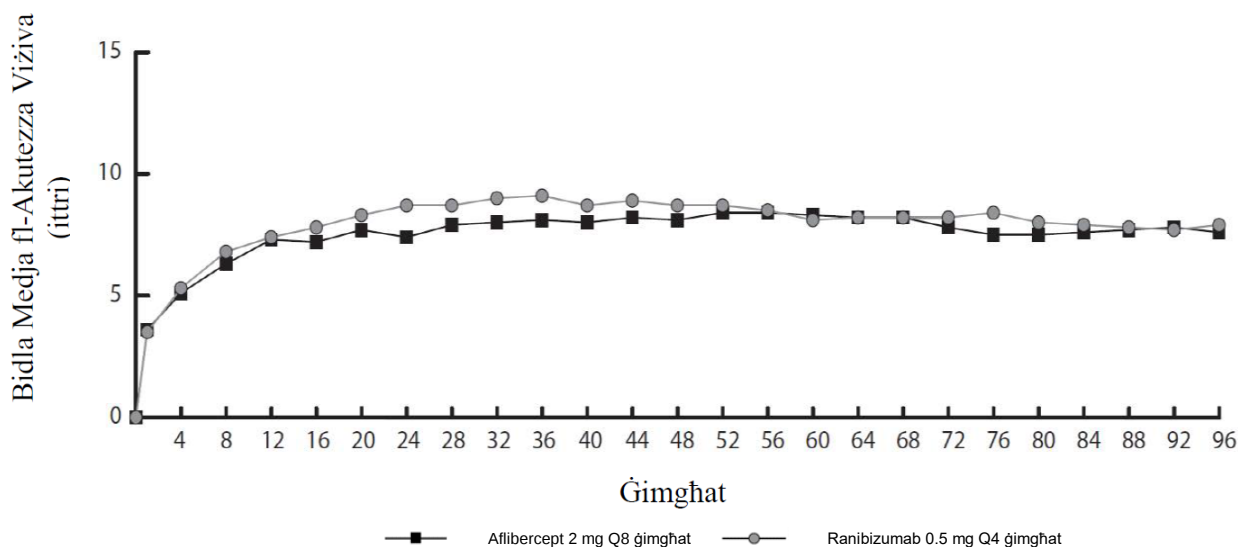
^{C)} Id-differenza hija l-valur tal-grupp ta' aflibercept nieqes il-valur tal-grupp ta' ranibizumab. Valur pożittiv jiffavorixxi aflibercept.

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

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

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

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



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

Fit-tieni sena tal-istudji, l-effikaċja ġeneralment kienet miżmuma tul l-aħħar valutazzjoni f' ġimgħa 96, u 2-4% tal-pazjenti kellhom bżonn l-injezzjonijiet kollha fuq bażi ta' kull xahar, u terz tal-pazjenti kellhom bżonn mill-inqas injezzjoni waħda b'intervall bejn it-trattament ta' xahar wieħed biss.

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

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

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

Il-pazjenti kollha rċewew doži ta' kull xahar ta' aflibercept 2 mg għal 3 xhur, segwiti minn injezzjoni waħda wara intervall ieħor ta' xaharejn. F'ġimgħa 16, il-pazjenti kienu randomised 1:1 f'żewġ gruppi ta' trattament: 1) aflibercept ittratta u estendi b'aġġustamenti ta' ġimgħtejn u 2) aflibercept ittratta u estendi b'aġġustamenti ta' 4 ġimgħat. L-estensjoni jew it-tqassir tal-intervall bejn it-trattament kien deċiż abbażi ta' kriterji viżivi u/jew anatomiċi definiti mill-protokoll b'intervall massimu bejn it-trattament ta' 16-il ġimgħa għaž-żewġ gruppi.

Il-punt primarju tal-effikaċja kien il-bidla medja fil-BCVA mil-linja bażi sa ġimgħa 52. Il-punti finali sekondarji tal-effikaċja kienu l-proporzjon ta' pazjenti li ma tilfux ≥ 15 -il ittra u l-proporzjon ta' pazjenti li kisbu mill-inqas 15-il ittri ta' BCVA mil-linja bażi sa ġimgħa 52.

F'ġimgħa 52, il-pazjenti fil-grupp ta' ittratta u estendi b'aġġustamenti ta' ġimgħtejn kisbu medja ta'

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

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

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

ARIES kien studju ta' 104 ġimghat b'aktar minn ċentru wieħed, *randomised, open-label*, u kkontrollat b'sustanza attiva fuq 269 pazjent b'AMD imxarrab li qatt ma ħadu trattament qabel, maħsub biex jevalwa n-nuqqas ta' inferjorità f'termini ta' effikaċja kif ukoll is-sigurtà ta' kors ta' dożaġġ ta' ittratta u estendi mibdi wara 3 doži konsekuttivi ta' darba kull xahar segwiti b'estensjoni għal intervall ta' trattament ta' kull xahrejn kontra kors ta' dożaġġ ta' ittratta u estendi mibdi wara l-ewwel sena ta' trattament.

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

Edima makulari sekondarja għal CRVO

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

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

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

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

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

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

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

A) Id-differenza hi aflibercept 2 mg Q4 gimghat minghajr il-kontroll

B) Differenza u intervall ta' kunfidenza (CI - *confidence interval*) huma kkalkulati permezz tat-test Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) aġġustat għar-reġjun (l-Amerika kontra l-bqija tad-dinja għal COPERNICUS u l-Ewropa kontra l-Asja/Paċifiku għal GALILEO) u għall-kategorija ta' BCVA fil-linja bażi (> 20/200 u ≤ 20/200)

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

ETDRS - *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*: Studju dwar Trattament Bikri ta' Retinopatija Dijabetika LOCF - *Last Observation Carried Forward*: L-Ahhar Osservazzjoni Trasferita 'l quddiem

SD - *Standard deviation*: Devjazzjoni standard

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

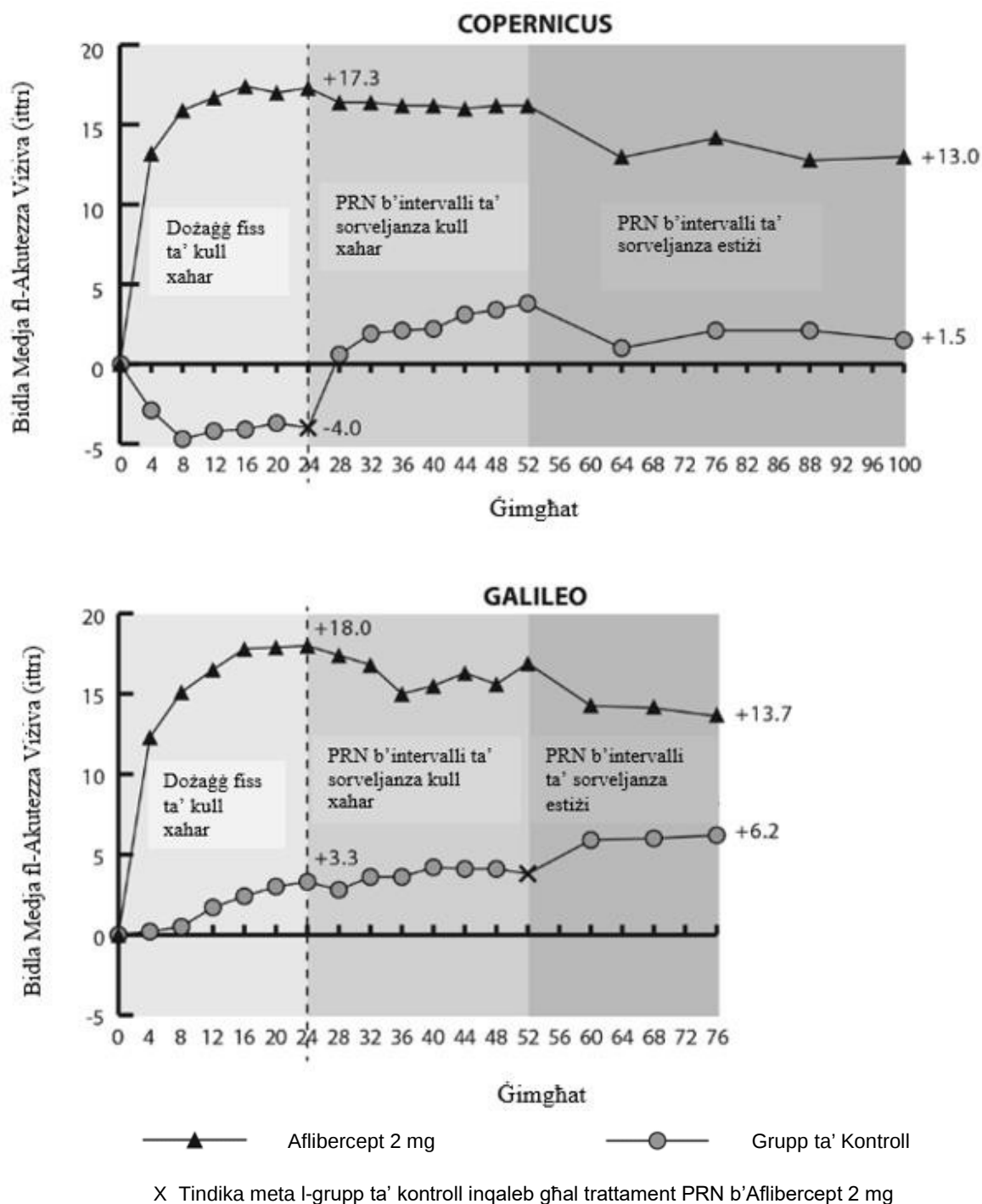
D) Differenza medja ta' LS u intervall ta' kunfidenza bbażati fuq mudell ANCOVA bi grupp ta' trattament ta' fatturi, reġjun (l-Amerika kontra l-bqija tad-dinja għal COPERNICUS u l-Ewropa kontra l-Asja/Paċifiku għal GALILEO) u għall-kategorija ta' BCVA fil-linja bażi (> 20/200 u ≤ 20/200)

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

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

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

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



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

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

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

Fl-analiżi tad-dejta kkombinata ta' GALILEO u COPERNICUS, aflibercept wera bidliet klinikament sinifikanti mil-linja bażi fil-punt finali sekondarju tal-effikaċja speċifikat minn qabel tal-Kwestjonarju tal-Funzjoni Viżiva tal-Istitut Nazzjonali tal-Għajnejn (NEI VFQ-25 - *National Eye Institute Visual Function Questionnaire*). Id-daqs ta' dawn il-bidliet kien simili għal dak osservat fi studji ppubblikati, li jikkorrispondu għal żieda ta' 15-il ittra fl-Aħjar Akutezza Viżiva Kkoreġuta (BCVA - *Best Corrected Visual Acuity*).

Edima makulari sekondarja għal BRVO

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

Fl-istudju VIBRANT, il-punt finali primarju tal-effikaċja kien il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu żieda ta' mill-inqas 15-il ittra fil-BCVA f'ġimgħa 24 meta mqabbel mal-linja bażi u l-grupp ta' aflibercept kien superjuri għall-grupp ta' kontroll li fih il-pazjenti rċewew il-lejżer.

Punt finali sekondarju tal-effikaċja kien bidla fl-akutezza viżiva f'ġimgħa 24 meta mqabbel mal-linja bażi, li kienet statistikament sinifikanti favur aflibercept fl-istudju VIBRANT. Il-kors ta' titjib fil-vista kien mgħaġġel u l-massimu intlaħaq wara 3 xhur b'manteniment tal-effett sa xahar 12.

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

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

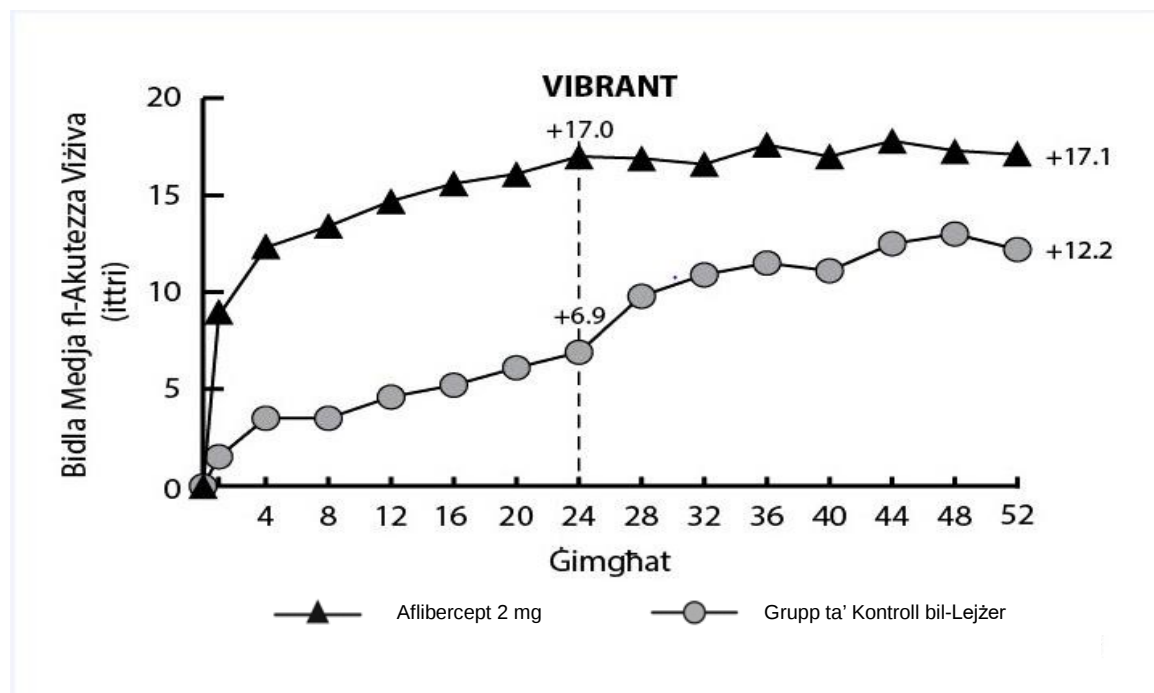
Tabella 4: Riżultati tal-Effikaċja f'ġimgħa 24 u ġimgħa 52 (Sett ta' Analizi Shiha b'LOCF) fl- Istudju VIBRANT

Riżultati tal-Effikaċja	VIBRANT			
	Ġimgħa 24		Ġimgħa 52	
	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 91)	Kontroll Aktiv (lejżer) (N = 90)	Aflibercept 2 mg Q8 (N = 91) ^{D)}	Kontroll Aktiv (lejżer)/ Aflibercept 2 mg ^{E)} (N = 90)
Proporzjon ta' pazjenti b'żieda ta' ≥15-il ittra mil-Linja bażi (%)	52.7%	26.7%	57.1%	41.1%

Riżultati tal-Effikaċja	VIBRANT			
	Ġimgha 24		Ġimgha 52	
	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 91)	Kontroll Attiv (lejżer) (N = 90)	Aflibercept 2 mg Q8 (N = 91) ^{D)}	Kontroll Attiv (lejżer)/ Aflibercept 2 mg ^{E)} (N = 90)
Differenza miżuna ^{A,B)} (%) (CI ta' 95%) valur p	26.6% (13.0, 40.1) p=0.0003		16.2% (2.0, 30.5) p=0.0296	
Bidla medja f'BCVA kif imkejje mill-punteġġ ta' ittri tal-ETDRS mil-Linja bażi (SD)	17.0 (11.9)	6.9 (12.9)	17.1 (13.1)	12.2 (11.9)
Differenza fil-medja ta' LS ^{A,C)} (CI ta' 95%) valur p	10.5 (7.1, 14.0) p<0.0001		5.2 (1.7, 8.7) p=0.0035 ^{F)}	

- G) Id-differenza hi aflibercept 2 mg Q4 ġimghat mingħajr il-Kontroll fejn il-pazjenti rċewew il-Lejżer
- H) Id-differenza u CI ta' 95% huma kkalkulati permezz tal-iskema ta' kejl Mantel-Haenszel aġġustata skont ir-reġjun (Amerika ta' Fuq vs. il-Ġappun) u l-kategorija ta' BCVA fil-linja bażi (> 20/200 u ≤ 20/200)
- I) Differenza medja ta' LS u CI ta' 95% ibbażati fuq mudell ANCOVA bil-grupp ta' trattament, kategorija ta' BCVA fil-linja bażi (> 20/200 u ≤ 20/200) u r-reġjun (Amerika ta' Fuq vs. il-Ġappun) bħala effetti fissi, u BCVA fil-linja bażi bħala kovarjabbli.
- J) Minn ġimgha 24 'il quddiem l-intervall bejn it-trattament fil-grupp ta' trattament b'aflibercept kien estiż għall-individwi kollha minn 4 ġimghat għal 8 ġimghat sa ġimgha 48.
- K) B'bidu f'ġimgha 24 individwi fil-grupp ta' trattament bil-lejżer setgħu jirċievu trattament ta' salvataġġ b'aflibercept, jekk jilhqgħu għall-inqas kriterju ta' eligibilità wiehed speċifikat minn qabel. Total ta' 67 individwu f'dan il-grupp irċewew trattament ta' salvataġġ b'aflibercept. Il-kors fiss għal trattament ta' salvataġġ b'aflibercept kien ta' aflibercept 2 mg kull 4 ġimghat għal tliet darbiet segwit minn injezzjonijiet kull 8 ġimghat.
- L) Valur p nominali

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



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

b'afibercept minn ġimgħa 24, il-proporzjon ta' pazjenti li kellhom perfużjoni żdied għal 78% sa ġimgħa 52.

Edima makulari dijabetika

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

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

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

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

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

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

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

Riżultati tal-Effikaċja	VIVID ^{DME}						VISTA ^{DME}					
	Ġimgha 52			Ġimgha 100			Ġimgha 52			Ġimgha 100		
	Aflibercept 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 136)	Kontroll Attiv (lejżer) (N = 132)	Aflibercept 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 136)	Kontroll Attiv (lejżer) (N = 132)	Aflibercept 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 154)	Kontroll Attiv (lejżer) (N = 154)	Aflibercept 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 154)	Kontroll Attiv (lejżer) (N = 154)
Bidla medja f'BCVA kif imkejjel mill- punteġġ ta' ittri minn ETDRS ^E mil-Linja bażi	10.7	10.5	1.2	9.4	11.4	0.7	10.7	12.5	0.2	11.1	11.5	0.9
Differenza fil-medja ta' LS ^{B,C,E} (CI ta' 97.5%)	9.1 (6.3, 11.8)	9.3 (6.5, 12.0)		8.2 (5.2, 11.3)	10.7 (7.6, 13.8)		10.45 (7.7, 13.2)	12.19 (9.4, 15.0)		10.1 (7.0, 13.3)	10.6 (7.1, 14.2)	
Proporzjon ta' pazjenti b'żieda ta' ≥15-il ittra mil- Linja bażi	33%	32%	9%	31.1%	38.2%	12.1%	31%	42%	8%	33.1%	38.3%	13.0%
Differenza Aġġustatta ^{D,C,E} (CI ta' 97.5%)	24% (13.5, 34.9)	23% (12.6, 33.9)		19.0% (8.0, 29.9)	26.1% (14.8, 37.5)		23% (13.5, 33.1)	34% (24.1, 44.4)		20.1% (9.6, 30.6)	25.8% (15.1, 36.6)	

^A Wara trattament inizjali b'5 injezzjonijiet ta' darba kull xahar

^B Medja ta' LS u CI ibbażati fuq mudell ANCOVA b'kejl ta' BCVA fil-linja bażi b'hala kovarjat u fattur għall-grupp ta' trattament. Barra dan, ir-reġjun (Ewropa/Awstralja vs. il- Ġappun) kien inluż b'hala fattur għal VIVID^{DME}, u passat ta' MI u/jew CVA b'hala fattur għal VISTA^{DME}

^C Id-differenza hi l-grupp ta' aflibercept minghajr il-grupp ta' kontroll attiv (lejżer)

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

^E BCVA - *Best Corrected Visual Acuity*; L-Ahjar Akutezza Viżiva Kkoreġuta

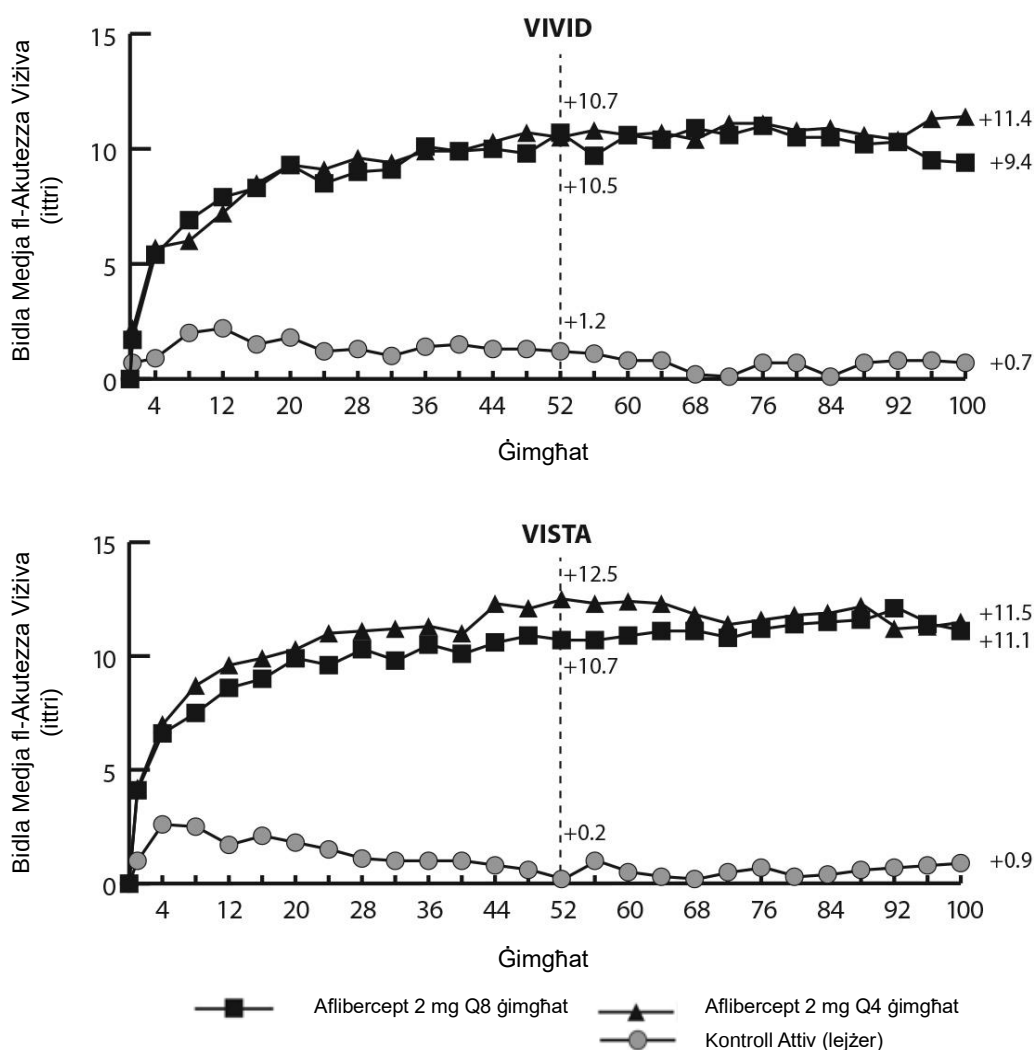
ETDRS - *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*; Studju dwar Trattament Bikri ta' Retinopatija Dijabetika

LOCF - *Last Observation Carried Forward*; L-Ahhar Osservazzjoni Trasferita 'l quddiem

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

CI: Intervall ta' kunfidenza

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



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

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

Pazjenti b'marda fiż-żewġ għajnejn kienu eliġibbli biex jirċievu trattament kontra VEGF fl-għajn l-oħra jekk stmat bħala meħtieġ mit-tabib. Fl-istudju VISTA^{DME}, 217 (70.7%) tal-pazjenti ta' aflibercept irċewew injezzjonijiet ta' aflibercept fiż-żewġ għajnejn sa ġimgha 100; fl-istudju VIVID^{DME}, 97 (35.8%) tal-pazjenti ta' aflibercept irċewew trattament kontra VEGF differenti fl-għajn l-oħra.

Prova indipendenti ta' paragon (DRCR.net Protokoll T) utilizzat kors ta' dożaġġ flessibbli bbażat fuq kriterji stretti ta' OCT u ta' trattament mill-ġdid tal-vista. Fil-grupp ta' trattament ta' aflibercept (n = 224) f'ġimgha 52, dan il-kors ta' trattament irriżulta f'pazjenti li rċewew medja ta' 9.2 injezzjonijiet, li huwa simili għan-numru ta' dozi mogħtija fil-grupp ta' aflibercept 2Q8 f'VIVID^{DME} u VISTA^{DME}, filwaqt li l-effikaċja globali tal-grupp ta' trattament ta' aflibercept fi Protokoll T kien komparabbli mal-grupp ta' aflibercept 2Q8 f'VIVID^{DME} u VISTA^{DME}. Fi Protokoll T kienet osservata żieda medja ta' 13.3 ittri bi 42% tal-pazjenti jżidu mill-inqas 15-il ittra fil-vista mil-linja bażi. Ir-riżultati tas-

sigurtà wrew li l-inċidenza globali ta' avvenimenti avversi fl-ġhajnejn u mhux fl-ġhajnejn (inklużi ATEs) kienu komparabbli fil-gruppi tat-trattament kollha f'kull studju u bejn l-istudji.

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

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

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

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

Neovaskularizzazzjoni korojddali mijopika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' aflibercept kienu evalwati fi studju *randomised*, b'aktar minn ċentru wiehed, *double-masked*, ikkontrollat bi trattament mingħajr mediċina, f'pazjenti Asjatiċi li qatt ma ħadu trattament qabel b'CNV mijopika. Total ta' 121 pazjent kienu ttrattati u setgħu jiġu evalwati għall-effikaċja (90 b'aflibercept). L-etajiet tal-pazjenti varjaw minn 27 sa 83 sena b'medja ta' 58 sena. Fl-istudju dwar CNV mijopika, madwar 36% (33/91) tal-pazjenti *randomised* għal trattament b'aflibercept kellhom eż ta' 65 sena jew aktar, u madwar 10% (9/91) kellhom eż ta' 75 sena jew aktar.

Il-pazjenti kienu assenjati b'mod *randomised* fi proporzjon ta' 3:1 biex jirċievu 2 mg aflibercept fil-vitriju jew injezzjonijiet mingħajr mediċina mogħtija darba fil-bidu tal-istudju b'aktar injezzjonijiet mogħtija kull xahar f'każ ta' persistenza tal-marda jew rikorrenza sa ġimgha 24, meta l-punt finali primarju kien evalwat. F'ġimgha 24, pazjenti li inizjalment kienu *randomised* għal trattament mingħajr mediċina kienu eliġibbli biex jirċievu l-ewwel doża ta' aflibercept. Wara dan, il-pazjenti fiż-żewġ gruppi komplew ikunu eliġibbli għall-injezzjonijiet addizzjonali f'każ ta' persistenza tal-marda jew rikorrenza.

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

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

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

Riżultati tal-Effikaċja	MYRROR			
	Gimgha 24		Gimgha 48	
	Aflibercept 2 mg (N = 90)	Trattament mingħajr mediċina (N = 31)	Aflibercept 2 mg (N = 90)	Trattament mingħajr mediċina/ Aflibercept 2 mg (N = 31)
Bidla medja f'BCVA ^{B)} kif imkejje mill- punteġġ ta' ittri tal-ETDRS mil-linja bażi (SD) ^{B)}	12.1 (8.3)	-2.0 (9.7)	13.5 (8.8)	3.9 (14.3)
Differenza fil-medja ta' LS ^{C,D,E)} (CI ta' 95%)	14.1 (10.8, 17.4)		9.5 (5.4, 13.7)	
Proporzjon ta' pazienti b'żieda ta' ≥15-il ittra mil-linja bażi	38.9%	9.7%	50.0%	29.0%
Differenza miżuna ^{D, F)} (CI ta' 95%)	29.2% (14.4, 44.0)		21.0% (1.9, 40.1)	

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

H) BCVA - *Best Corrected Visual Acuity*: L-Aħħar Akutezza Viżiva Kkoreġuta

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

SD - *Standard deviation*: Devjazzjoni standard

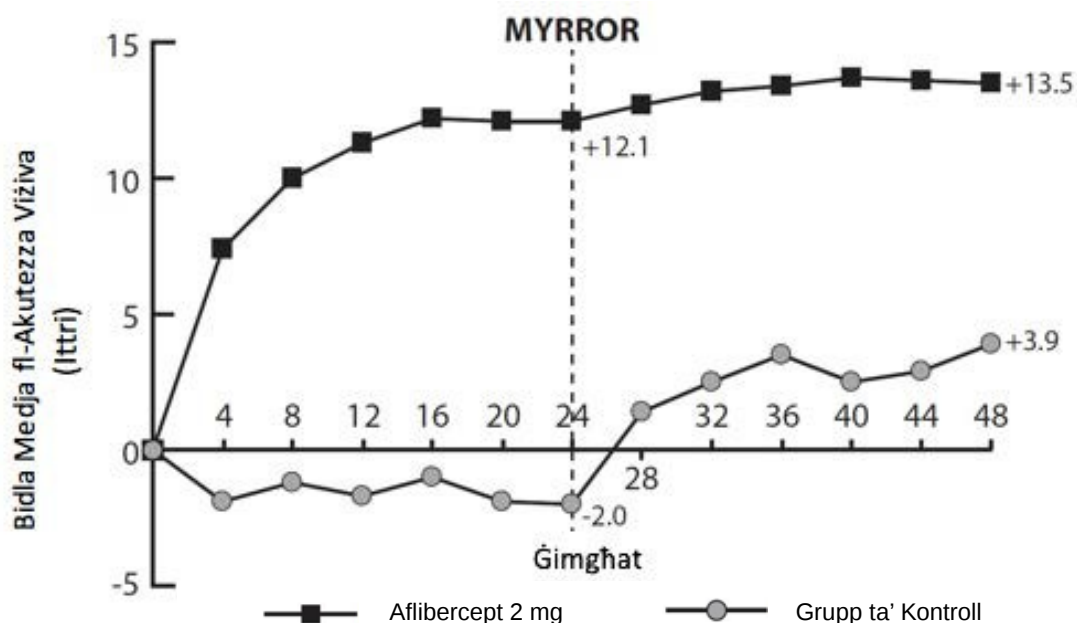
I) Medja ta' LS: Medja ta' *least squares* derivata minn mudell ANCOVA

J) CI - *Confidence Interval*: Intervall ta' Kunfidenza

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

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

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



Popolazzjoni pedjatrika

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

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

Assorbiment / Distribuzzjoni

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

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

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

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

Eliminazzjoni

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

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

Indeboliment renali

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

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

24 xahar

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi friġġ (2 °C - 8 °C).
Tagħmlux fil-friża.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

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

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

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

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

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

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

Labra biex tiffiltra:

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

Tpoġġix il-Labra BD Spuntata biex Tiffiltra (Timla) fl-*autoclave*.

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

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

Attenzjoni: L-użu mill-ġdid tal-labra biex tiffiltra jista' jwassal għal infezzjoni jew mard/korrimient iehor.

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

Istruzzjonijiet dwar l-użu tal-kunjett:

Provvisti:

Kitt tal-kunjett ta' Eydenzelt jinkludi l-materjali li jintużaw darba li ġejjin (ara **Figura A**).

- Labra biex tiffiltra sterili ta' 18 G x 1 ½ pulzier, 5 mikron
- Kunjett

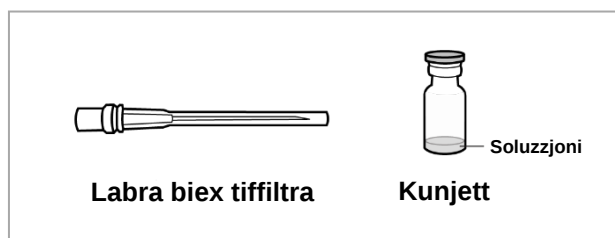


Figura A

Provvisti mhux inkluzi fil-kitt:

- Labra tal-injezzjoni ta' 30 G x ½ pulzier
- Siringa Luer lock ta' 1 mL

1. Iġbor il-provvisti tiegħek.

Bl-użu ta' teknika aseptika, iġbor il-provvisti tiegħek u poġġihom fuq wiċċ ċatt u nadif.

2. **Spezzjona Eydenzelt.**

Ħares lejn il-kunjett u ara li għandek il-medicina (Eydenzelt) u d-dożaġġ it-tajbin.

Iċċekkja d-data ta' skadenza fuq it-tikketta (ara **Figura B**) biex tiżgura li m'għaddietx.

- **Tużax** Eydenzelt jekk jidher li fih xi frak, huwa mdardar, jew bidel il-kulur.
- **Tużahx** jekk id-data ta' skadenza tkun għaddiet.



Figura B

3. **Nehhi l-ghatu protettiv tal-plastik minn mal-kunjett (ara Figura C).**

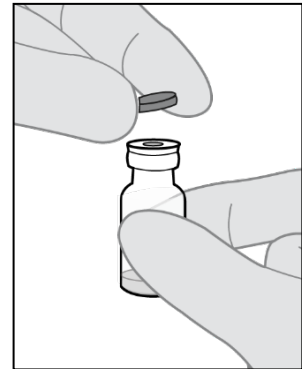


Figura C

4. **Iddiżinfetta l-parti ta' barra tat-tapp tal-lasktu tal-kunjett b'imselha bl-alkohol (ara Figura D).**



Figura D

5. **Qabbad il-labra biex tiffiltra mas-siringa.**

Ohroġ il-labra biex tiffiltra ta' 18 G × 1 ½ pulzier, 5 mikron, ipprovduta fil-kartuna, u siringa Luer lock ta' 1 mL, mhux inkluża fil-kartuna, mill-pakkett tagħhom.

Qabbad il-labra biex tiffiltra mas-siringa billi ddahhalha fit-tarf tas-siringa Luer lock waqt li ddawwar (ara **Figura E**).

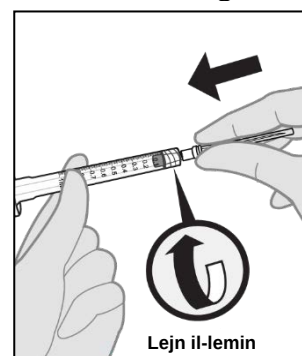


Figura E

6. **Dahhal il-labra biex tiffiltra fil-kunjett.**

6a. Bl-użu ta' teknika asettika, imbotta l-labra biex tiffiltra f'nofs it-tapp tal-kunjett sakemm il-labra tkun dahlet għalkollox fil-kunjett, u t-tarf imiss il-qiegħ jew it-tarf t'isfel tal-kunjett.

6b. Mejjel il-kunjett waqt li tiġbed il-kontenut, u żomm ix-xifer angolat tal-labra biex tiffiltra mgħaddas fil-likwidu (ara **Figura F**) biex tevita li tidhul l-arja.

6c. Iġbed il-kontenut kollu tal-kunjett ta' Eydenzelt ġos-siringa.

Nota: Ara li l-bastun tal-plaġer huwa miġbud biżżejjed lura xhin tkun qed tbattal il-kunjett sabiex tbattal il-labra biex tiffiltra kompletament.

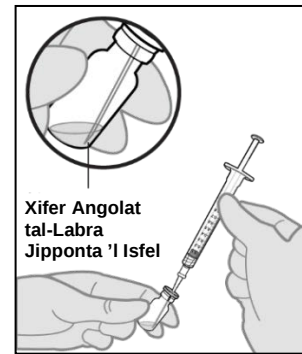


Figura F

7. **Nehhi l-labra biex tiffiltra.**

Nehhi l-labra biex tiffiltra minn mas-siringa.

Armi l-labra biex tiffiltra kif suppost.

- **Tużax** il-labra biex tiffiltra għall-injezzjoni ġol-vitriju.
- **Terġax** tpoġġi l-għatu fuq il-labra biex tiffiltra ħalli tevita li titniggeż bil-labra qabel l-injezzjoni.

8. **Qabbad il-labra tal-injezzjoni mas-siringa (dan għandu jsir immedjatament wara li jinġibed il-kontenut tal-kunjett).**

Oħroġ il-labra tal-injezzjoni ta' 30 G × ½ pulzier, mhux inkluża fil-kartuna, mill-pakkett tagħha.

Bl-użu ta' teknika asettika, qabbad il-labra tal-injezzjoni mas-siringa billi ddawwarha b'mod sod għal fuq it-tarf tas-siringa Luer lock (ara **Figura G**).

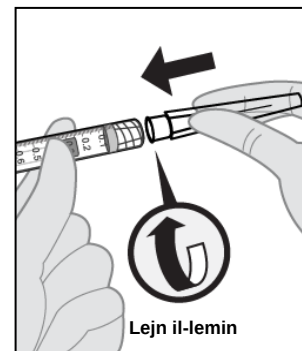


Figura G

9. **Iċċekkja għal bżieġaq tal-arja.**

Waqt li żżomm is-siringa bil-labra tal-injezzjoni tipponta 'l fuq, iċċekkja s-siringa biex tara hemmx bżieġaq.

Jekk hemm xi bżieġaq, tektek is-siringa bil-galbu b'subgħajk sakemm il-bżieġaq jitilgħu fil-wiċċ (ara **Figura H**).

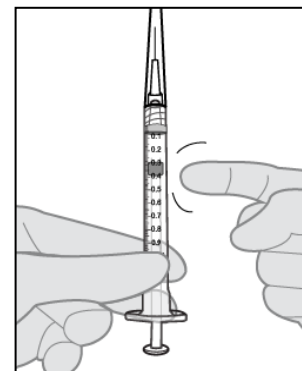


Figura H

10. **Nehhi l-bżieġaq tal-arja u kkonferma d-doża t-tajba.**

Biex tneħhi l-bżieġaq kollha u **toħroġ il-medicina żejda, aghfas il-plaġer BIL-MOD** biex it-tarf tal-plaġer jiġi allinjat mal-linja li timmarka 0.05 mL fuq is-siringa (ara **Figura I**).

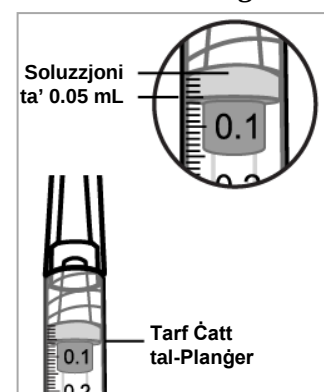


Figura I

11. **Xhin tkun lest/a biex taghti Eydenzelt, nehhi l-ghatu tal-plastik tal-labra minn mal-labra (ara Figura J).**

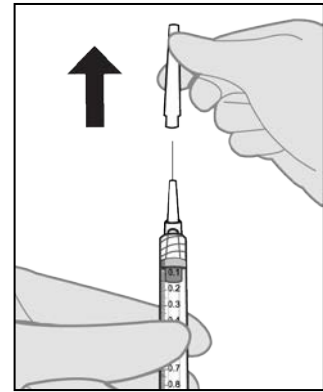


Figura J

12. **Xhin tkun lest/a, aghti l-injezzjoni ġol-vitriju.**

Il-proċedura tal-injezzjoni ġol-vitriju għandha ssir f'kondizzjonijiet aseptiċi kkontrollati, li jinkludu diżinfekzjoni kirurġika tal-idejn u l-użu ta' ingwanti sterili, għata sterili, u spekulum sterili tal-kappell tal-ġhajn (jew ekwivalenti). Għandhom jingħataw anestezija adegwata u mikrobiċida topiku bi spettru wiesa' qabel l-injezzjoni.

Kull kunjett għandu jintuża biss għat-trattament ta' ġhajn waħda. Jekk l-ġhajn tan-naħa l-oħra tehtieg trattament, għandu jintuża kunjett ġdid u l-kamp, is-siringa, l-ingwanti, l-għata, l-ispekulum tal-kappell tal-ġhajn, il-filtru, u l-labar tal-injezzjoni sterili għandhom jinbidlu qabel ma jingħata Eydenzelt fl-ġhajn l-oħra.

13. **Il-kunjett huwa għall-użu ta' darba biss.**

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali. L-estrazzjoni ta' dożi multipli minn kunjett wieħed tista' żżid ir-riskju ta' kontaminazzjoni u ta' infezzjoni sussegwenti.

14. **Wara l-injezzjoni, immonitorja l-pazjent.**

Immedjatement wara l-injezzjoni ġol-vitriju, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal żieda fil-pressjoni fl-ġhajn. Monitoraġġ xieraq jista' jikkonsisti minn iċċekkjar għal perfużjoni tar-ras tan-nerv ottiku jew tonometrija. Jekk meħtieġ, għandha tkun disponibbli labra sterili għall-paraċentesi.

Wara l-injezzjoni ġol-vitriju, il-pazjenti u/jew il-persuni li jiehdu hsiebhom għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jirrapportaw kwalunkwe sinjal u/jew sintomu li jissuġġerixxu endoftalmite jew qluġ tar-retina (eż., uġiġ fl-ġhajn, ħmura tal-ġhajn, fotofobija, vista mċajpra) mingħajr dewmien.

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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
L-Ungerija

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

EU/1/24/1895/002

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 12 Frar 2025

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNESS II

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

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

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

CELLTRION INC.
23 Academy-Ro
Yeonsu-gu
22014 Incheon
Ir-Repubblika tal-Korea

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

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles,
06410, Biot,
Franza

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49,
55218 Ingelheim,
Il-Ġermanja

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès,
Barcelona,
Spanja

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

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

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

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

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

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

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

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

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

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Medicini 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 (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Jekk il-preżentazzjoni ta' PSUR u l-aġġornament ta' RMP jikkoinċidu, dawn jistgħu jiġu ppreżentati fl-istess hin.

Sistema ta' Farmakovigilanza

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

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

Il-MAH qabel li jipprovdi materjal edukattiv tal-UE għal Eydenzelt. Qabel jitqiegħed fis-suq u matul iċ-ċiklu tal-ħajja tal-prodott f'kull Stat Membru l-MAH se jaqbel dwar il-materjal edukattiv finali mal-Awtorità Kompetenti Nazzjonali.

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

- Informazzjoni għat-tabib
- Vidjo tal-proċedura ta' injezzjoni ġol-vitriju
- Piktogramma tal-proċedura ta' injezzjoni ġol-vitriju
- Pakketti ta' informazzjoni għall-pazjent

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

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

Il-pakkett ta' informazzjoni għall-pazjent tal-materjal edukattiv għall-popolazzjoni adulta jinkludi gwida ta' informazzjoni għall-pazjenti u l-verżjoni awdjo tagħha. Il-gwida ta' informazzjoni għall-pazjenti jkun fiha l-elementi ewlenin li ġejjin:

- Fuljett ta' tagħrif għall-pazjent
- Min għandu jiġi kkurat b'Eydenzelt
- Kif tipprepara għal trattament b'Eydenzelt
- X'inhuma l-passi wara trattament b'Eydenzelt
- Sinjali u sintomi ewlenin ta' avvenimenti avversi serji inkluż edoftalmite, infjammazzjoni ġol-għajnejn, pressjoni ġewwa l-għajnejn miżjudha, tiċrita tal-epitelju tal-pigment tar-retina u katarretta
- Meta għandhom ifittxu attenzjoni urġenti mill-fornitur tal-kura tas-saħħa tagħhom
- Pazjenti nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv u nisa tqal m'għandhomx jużaw Eydenzelt

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KARTUNA
Siringa mimlija għall-lest**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Eydenzelt 40 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għall-lest
aflibercept

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: Polysorbate 20 (E 432); Histidine; Histidine hydrochloride monohydrate; sodium chloride; trehalose; ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni

Siringa mimlija għall-lest waħda fiha 3.6 mg aflibercept f' 0.09 mL ta' soluzzjoni (40 mg/mL).
Tipprovdi doża waħda ta' 2 mg/0.05 mL.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal ġol-vitriju.
Għall-użu ta' darba biss.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Iftaħ il-folja sterili fil-karma nadifa fejn se jinghata biss.
Il-volum żejjed għandu jitneħħa qabel l-injezzjoni.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
L-Ungerija

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

EU/1/24/1895/001

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-FOLJA TAL-FOJL
Siringa mimlija għall-lest

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Eydenzelt 40 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni
Aflibercept
użu għal ġol-vitriju

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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT <, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT>

Lot

5. OHRAJN

Użu għal ġol-vitriju.
Iftaħ il-folja sterili fil-kamra nadifa fejn se jinghata biss.
Aħżen fi friġġ.

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA**
Siringa mimlija għall-lest

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

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

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

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

3.6 mg/0.09 mL

6. OHRAJN

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: Polysorbate 20 (E 432); Histidine; Histidine hydrochloride monohydrate; sodium chloride; trehalose; ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni

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

Labra 18G biex tiffiltra

Jipprovdi doża waħda ta' 2 mg/0.05 mL.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal gol-vitriju.

Għall-użu ta' darba biss.

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

Il-volum żejjed għandu jitneħħa qabel l-injezzjoni.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi friġġ.
Tagħmlux fil-friża.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET 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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
L-Ungerija

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

EU/1/24/1895/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA
Kunjett**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

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

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

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

4 mg/0.1 mL

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Eydenzelt 40 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest afibercept

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

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

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

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhum Eydenzelt u għalxiex jintuza

Eydenzelt huwa soluzzjoni li tiġi injettata fl-għajnejn għat-trattament ta' kondizzjonijiet fl-għajnejn fl-adulti msejja

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

Afibercept, is-sustanza attiva f'Eydenzelt, twaqqaf l-attività ta' grupp ta' fatturi, magħrufa bħala Fattur tat-Tkabir tal-Endotelju Vaskulari A (VEGF-A - *Vascular Endothelial Growth Factor A*) u Fattur tat-Tkabir tal-Placenta (PlGF - *Placental Growth Factor*).

F'pazjenti b'AMD imxarrba u CNV mijopika, dawn il-fatturi, f'ammont żejjed, huma involuti fil-formazzjoni mhux normali ta' kanali tad-demm ġodda fl-għajnejn. Dawn il-kanali tad-demm ġodda jistgħu jikkawżaw it-tnixxija ta' komponenti tad-demm fl-għajnejn u eventwalment jikkawżaw ħsara lit-tessuti fil-għajnejn responsabbli għall-vista.

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

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

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

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

2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Eydenzelt

Mhux se tingħata Eydenzelt

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tingħata Eydenzelt

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

Barra dan, huwa importanti għalik li tkun taf li

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

L-użu sistemiku ta' inibituri ta' VEGF, sustanzi simili għal dawk li jinsabu f'Eydenzelt, huwa potenzjalment relatat mar-riskju li emboli tad-demmi jimblukkaw kanali tad-demmi (avvenimenti trombo-emboliċi arterjali) li jista' jwassal għal attakk tal-qalb jew puplesija. Hemm riskju teoretiku li jistgħu jseħħu avvenimenti bħal dawn wara injezzjoni ta' Eydenzelt fl-għajnejn. Hemm dejta limitata dwar is-sigurtà ta' trattament ta' pazjenti b'CRVO, BRVO, DME u CNV mijopika li kellhom

puplesija jew puplesija żghira (attakk iskemiku temporanju) jew attakk tal-qalb fl-aħħar 6 xhur. Jekk xi wahda minn dawn tapplika għalik, Eydenzelt se jingħata b'attenzjoni.

Hemm biss esperjenza limitata fit-trattament ta'

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

M'hemmx esperjenza fit-trattament ta'

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

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

Tfal u adolexxenti

L-użu ta' Eydenzelt fi tfal u adolexxenti taħt 18-il sena ma ġiex studjat.

Mediċini oħra u Eydenzelt

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

Tqala u treddigh

- Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament u għal mill-inqas tliet xhur oħra wara l-aħħar injezzjoni ta' Eydenzelt
- M'hemmx esperjenza bl-użu ta' Eydenzelt f'nisa tqal. Eydenzelt m'għandux jintuża waqt it-tqala sakemm il-benefiċċju potenzjali ma jkunx akbar mir-riskju potenzjali għat-tarbija fil-ġuf. Jekk inti tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, iddiskuti dan mat-tabib tiegħek qabel trattament b'Eydenzelt.
- Ammonti żgħar ta' Eydenzelt jistgħu jgħaddu fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. L-effetti fuq trabi tat-twelid / trabi li jkunu qed jiġu mreda' mhumieq magħrufa. Eydenzelt mhux rakkomandat waqt it-treddigh. Jekk inti mara li qed tredda', iddiskuti dan mat-tabib tiegħek qabel it-trattament b'Eydenzelt.

Sewqan u thaddim ta' magni

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

Tagħrif importanti dwar xi whud mis-sustanzi ta' Eydenzelt

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

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

3. Kif se tingħata Eydenzelt

Tabib b'esperjenza fl-ghoti ta' injezzjonijiet fl-ghajn se jinjetta Eydenzelt fl-ghajn tieghek taht kondizzjonijiet asettici (nodfa u sterili).

Id-doża rakkomandata hija 2 mg aflibercept (0.05 mL).
Eydenzelt jinghata bhala injezzjoni fl-ghajn (injezzjoni gol-vitriju).

Qabel l-injezzjoni t-tabib tieghek se juża likwidu għat-tlaħliħ tal-ghajnejn li fih diżinfettant biex inaddaf għajnek b'attenzjoni biex b'hekk jipprevjeni infezzjoni. It-tabib tieghek se jagħtik ukoll loppju lokali biex inaqqas jew jevita kwalunkwe uġiġħ li jista' jkollok bl-injezzjoni.

AMD imxarrba

Pazjenti li għandhom AMD imxarrba se jiġu kkurati b'injezzjoni waħda kull xahar għal tliet dożi wara xulxin, segwit minn injezzjoni oħra wara xahrejn.

It-tabib tieghek imbagħad se jiddeċiedi jekk l-intervall ta' trattament bejn l-injezzjonijiet jistax jinżamm kull xahrejn jew jekk jiġix estiż gradwalment f'intervalli ta' 2 jew 4 ġimgħat jekk il-kondizzjoni tieghek tkun stabbli.

Jekk il-kondizzjoni tieghek tmur għall-aġġar, l-intervall bejn l-injezzjonijiet jista' jitqassar.

Sakemm ma jkollok xi problemi jew ma tingħatax parir differenti mit-tabib tieghek, m'hemmx bżonn li tara lit-tabib tieghek bejn l-injezzjonijiet.

Edima makulari sekondarja għal RVO (RVO tal-vini sekondarji jew RVO ċentrali)

It-tabib tieghek se jiddetermina l-aktar kors ta' trattament xieraq għalik. Inti se tibda t-trattament tieghek b'sensiela ta' injezzjonijiet ta' Eydenzelt darba fix-xahar.

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

It-tabib tieghek jista' jiddeċiedi li jwaqqaf it-trattament b'Eydenzelt, jekk ma tkunx qed tibbenefika minn trattament kontinwu.

It-trattament tieghek se jkompli b'injezzjonijiet ta' kull xahar sakemm il-kondizzjoni tieghek tkun stabbli. Jistgħu jkunu meħtieġa injezzjonijiet ta' kull xahar għal 3 darbiet jew aktar.

It-tabib tieghek se jimmonitorja r-rispons tieghek għat-trattament u jista' jkompli t-trattament tieghek billi jżid l-intervall bejn l-injezzjonijiet tieghek gradwalment biex iżomm il-kondizzjoni stabbli. Jekk il-kondizzjoni tieghek tibda taggrava b'intervall itwal bejn trattament u ieħor, it-tabib tieghek se jqassar l-intervall skont il-bżonn.

Ibbażat fuq ir-rispons tieghek għat-trattament it-tabib tieghek se jiddeċiedi dwar l-iskeda ta' eżaminazzjonijiet u trattamenti ta' segwitu.

Edima makulari dijabetika (DME - diabetic macular oedema)

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

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

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

CNV mijopika

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

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

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

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

Istruzzjonijiet għall-użu dettaljati qed jingħataw fi tmiem il-fuljett taħt "Kif tipprepara u tagħti Eydenzelt lill-adulti".

Jekk tinsa tiehu doża ta' Eydenzelt

Aghmel appuntament ġdid għal vista u injezzjoni.

Jekk twaqqaf it-trattament b'Eydenzelt

Kellem lit-tabib tiegħek qabel twaqqaf it-trattament.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Hemm potenzjal li jseħhu **reazzjonijiet allergiċi** (sensittività eċċessiva). **Dawn jistghu jkunu serji u jehtiegu li tikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament.**

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

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

Lista ta' effetti sekondarji rrappurtati

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

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

- deterjorament tal-vista
- fsada fil-parti ta' wara tal-għajn (emorragija fir-retina)
- għajn ħamra ikkawżata minn fsada minn kanali zġhar tad-demm fis-saffi ta' barra tal-għajn
- uġiġh fl-għajn

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

- qluġh jew tiċrita ta' wieħed mis-saffi fin-naha ta' wara tal-għajn, li jwassal għal leħħ ta' daww flimkien ma tikek li kultant javanzaw għal telf tal-vista (tiċrita*/qluġh tal-epitelju tal-pigment tar-retina, qluġh/tiċrita tar-retina)

- o *Kondizzjonijiet magħrufa li huma assoċjati ma' AMD imxarrba; osservati f'pazjenti b'AMD imxarrba biss.
- degenerazzjoni tar-retina li tikkawża disturb fil-vista
- fsada fl-għajn (emorraġġja fil-vitriju)
- ċertu forom ta' ċpar fil-lenti (katarretti)
- ħsara fis-saff ta' quddiem tal-boċċa tal-għajn (il-kornea)
- zieda fil-pressure ġewwa l-għajn
- tikek li jiċċaqalqu fil-vista (tikek)
- qluġħ tas-sustanza qisgħa ġel ta' ġol-għajn minn mar-retina (qluġħ tal-vitriju, li jwassal għal leħħ ta' dawl flimkien ma tikek)
- sensazzjoni ta' xi haġa barranija fl-għajn
- zieda fid-dmugħ
- nefha tal-kappell tal-għajn
- fsada fis-sit tal-injezzjoni
- ħmura fl-għajn

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

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

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

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

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

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

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif tahzen Eydenzelt

- Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Aħżen fi friġġ (2 °C - 8 °C). Tagħmlux fil-friża.
- Il-folja mhux miftuħa tista' tinħażen barra mill-friġġ taħt 25 °C sa 24 siegħa.
- Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.
- Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Eydenzelt

- Is-sustanza attiva hi: aflibercept. Siringa mimlija għal-lest waħda fiha volum li jista' jista' jiġi estratt ta' mill-inqas 0.09 mL, ekwivalenti għal mill-inqas 3.6 mg aflibercept. Siringa mimlija għal-lest waħda tagħti doża ta' 2 mg aflibercept f'0.05 mL.
- Is-sustanzi l-oħra huma: polysorbate 20 (E 432), Histidine (għall-aġġustament tal-pH), histidine hydrochloride monohydrate (għall-aġġustament tal-pH), sodium chloride, trehalose, ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher Eydenzelt u l-kontenut tal-pakkett

Eydenzelt huwa soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni) f'siringa mimlija għal-lest. Is-soluzzjoni hija ċara sa kemxejn opalesxenti, u bla kulur sa safra fil-kannella ċara ħafna.

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

L-Ungerija

Manifattur

Nuvisan France SARL

2400, Route des Colles,

06410, Biot,

Franza

Midas Pharma GmbH

Rheinstr. 49,

55218 Ingelheim,

Il-Ġermanja

KYMOS S.L.

Ronda Can Fatjó, 7B.

08290 Cerdanyola del Vallès,

Barcelona,

Spanja

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

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf.: +36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel: +49 30346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

España

CELLTRION FARMACEUTICA (ESPAÑA)
S.L.
Tel: +34 910 498 478
contact_es@celltrion.com

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111 - 120

France

Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026
enquiry_ie@celltrionhc.com

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Malta

Mint Health Ltd
Tel: +356 2093 9800

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300
NLinfo@celltrionhc.com

Norge

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Portugal

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal
LDA
Tel: +351 21 936 8542
contact_pt@celltrion.com

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.R.L.
Tel: +39 0247927040
celltrionhealthcare_italy@legalmail.it

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755
contact_fi@celltrionhc.com

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Sverige

Celltrion Sweden AB
contact_se@celltrionhc.com

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tāl.: +36 1 231 0493

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

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 għall-professjonisti tal-kura tas-sahha biss:**Kif tipprepara u taghti Eydenzelt**

Is-siringa mimlija għal-lest għandha tintuża biss **ghat-trattament ta' ghajn wahda**.
Tiftahx il-folja tas-siringa mimlija għal-lest sterili barra mill-kamra nadifa fejn se tinghata.

Is-siringa mimlija għal-lest fiha aktar mid-doża rakkomandata ta' 2 mg aflibercept (ekwivalenti għal 0.05 mL). Il-volum żejjed għandu jintrema qabel l-ghoti.

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

Il-folja mhux miftuħa tista' jinħażen barra mill-frigġ f'temperatura taht 25 °C sa 24 siegħa. Wara li tinfetħ il-folja, ipproċedi f'kondizzjonijiet aseptiċi. Għall-injezzjoni ġol-vitriju għandha tintuża labra għall-injezzjoni ta' 30 G x ½ pulzier.

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

Biex tipprepara s-siringa mimlija għal-lest għall-ghoti, segwi l-passi kollha t'hawn taht.

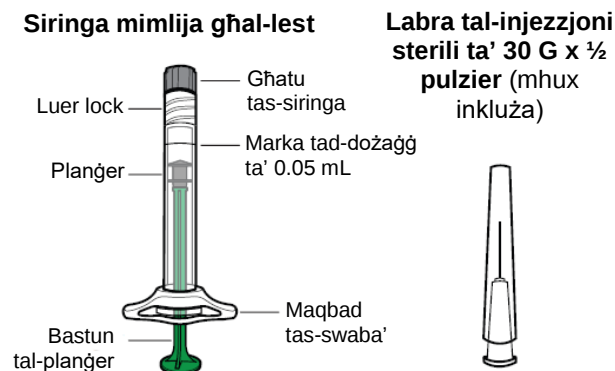


Figura A

Provvisti: siringa mimlija għal-lest waħda

Provvisti mhux inklużi:

- Labra tal-injezzjoni ta' 30 G x ½ pulzier

1. Iġbor il-provvisti tiegħek.

Bl-użu ta' teknika asettika, iġbor il-provvisti tiegħek u poġġihom fuq wiċċ ċatt u nadif.

2. Iftaħ il-kartuna.

Xhin tkun lest/a biex tagħti Eydenzelt, iftaħ il-kartuna u oħroġ il-pakkett bil-folji sterilizzati. B'attenzjoni, iftaħ il-pakkett bil-folji sterilizzati billi tqaxxru waqt li tiżgura l-isterilità tal-kontenut tiegħu.

- **Tohroġx** is-siringa mimlija għal-lest mill-pakkett bil-folji sterilizzati qabel ma tkun lest/a biex tarmaha bil-labra tal-injezzjoni.
- **Tużahix** jekk id-data ta' skadenza tkun għaddiet.
- **Tiftahx** il-folja tas-siringa mimlija għal-lest sterili barra mill-kamra nadifa fejn se tingħata.

3. Oħroġ is-siringa mimlija għal-lest.

Bl-użu ta' teknika asettika, oħroġ is-siringa mimlija għal-lest mill-pakkett bil-folji sterilizzati.

4. Spezzjona s-siringa mimlija għal-lest u l-prodott mediċinali.

4a. Hares lejn is-siringa mimlija għal-lest u ara li m'għandhiex ħsara u li l-għatu tas-siringa huwa mqabba mal-Luer lock.

- **Tużahix** jekk xi parti tas-siringa mimlija għal-lest għandha l-ħsara jew jekk l-għatu tas-siringa huwa maqluġ minn mal-Luer lock.

4b. Hares lejn il-mediċina u kkonferma li s-soluzzjoni hija ċara sa kemxejn opalexxenti, bla kulur sa safra fil-kannella ċara hafna, u ma fihix xi frak.

- **Tużahix** jekk jidher li fiha xi frak, hija mdarda, jew bidlet il-kulur.

5. **Dawwar u nehhi l-ghatu tas-siringa.**

Dawwar u nehhi l-ghatu tas-siringa billi żżomm is-siringa mimlija għal-lest b'id waħda u l-ghatu tas-siringa bis-saba' l-kbir u l-werrej tal-id l-oħra (ara **Figura B**).

- **Tqaççatx** l-ghatu tas-siringa.
- Biex tevita li tikkomprometti l-isterilità tal-prodott mediċinali, tiġbidx il-bastun tal-plaġer.

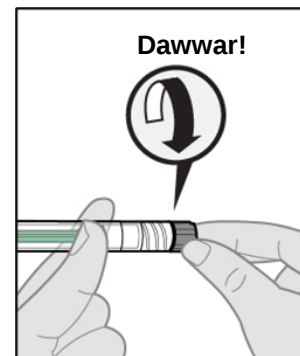


Figura B

6. **Qabbad il-labra mas-siringa mimlija għal-lest.**

Bl-użu ta' teknika aseptika, qabbad billi dawwar b'mod sod il-labra tal-injezzjoni ta' 30 G $\times$ ½ pulzier mat-tarf tas-siringa Luer-lock (ara **Figura C**).

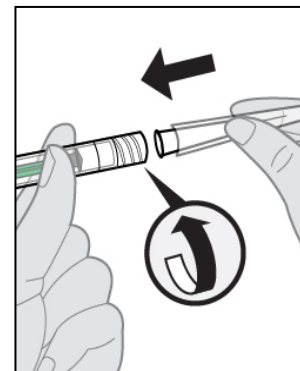


Figura C

7. **Ičċekkja għal bżieġaq tal-arja.**

Żomm is-siringa mimlija għal-lest bil-labra tipponta 'l fuq u čċekkja s-siringa mimlija għal-lest biex tara hemmx bżieġaq (ara **Figura D**). Jekk hemm xi bżieġaq, tektek is-siringa mimlija għal-lest bil-galbu b'subgħajk sakemm il-bżieġaq jitilgħu fil-wiçċ (ara **Figura E**).

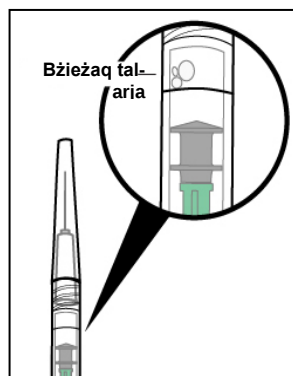


Figura D

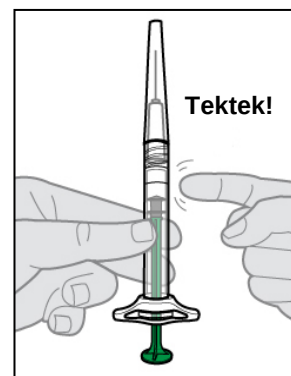
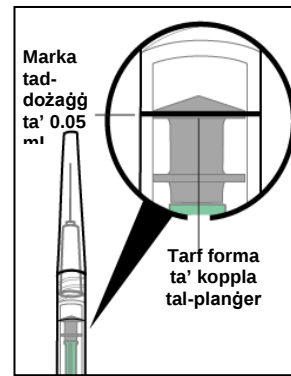
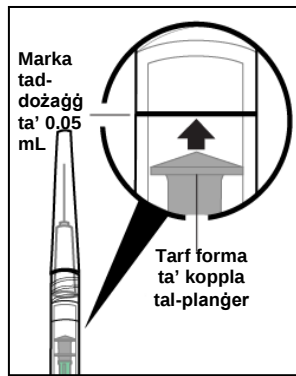


Figura E

8. **Nehhi l-bżieġaq tal-arja u ssettja d-doża.**

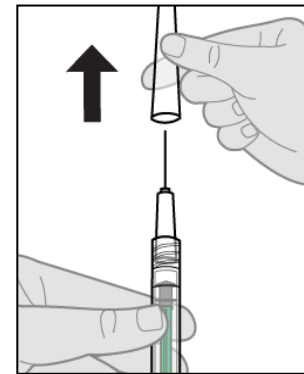
Biex tneħhi l-bżieġaq kollha u **toħroġ il-mediċina żejda, aghfas il-bastun tal-plaġer BIL-MOD biex iġġib it-tarf forma ta' koppla tal-plaġer** (ara **Figura F**) mal-marka tad-dożaġġ murija fuq it-tubu tas-siringa mimlija għal-lest (ekwivalenti għal 0.05 mL jiġifieri 2 mg aflibercept) (ara **Figura G**).

Nota: Dan it-tqegħid preċiż tal-plaġer huwa importanti ħafna minħabba li tqegħid mhux tajjeb tal-plaġer jista' jwassal biex tagħti aktar jew inqas mid-doża ttikkettata.



9. Nehhi l-protezzjoni tal-labra.

Xhin tkun lest/a biex tagħti Eydenzelt, neħhi l-protezzjoni tal-labra tal-plastik minn mal-labra (ara **Figura H**).



10. Xhin tkun lest/a, agħti l-injezzjoni ġol-vitriju.

Il-proċedura tal-injezzjoni għol-vitriju għandha ssir f'kondizzjonijiet aseptiċi kkontrollati, li jinkludu diżinfekzjoni kirurġika tal-idejn u l-użu ta' ingwanti sterili, għata sterili, u spekulum sterili tal-kappell tal-ġajn (jew ekwivalenti). Għandhom jingħataw anestezija adegwata u mikrobiċida topiku bi spettu wiesa' qabel l-injezzjoni.

Kull siringa mimlija għal-lest sterili għandha tintuża biss għat-trattament ta' għajn wahda. Jekk l-għajn tan-naħa l-oħra tehtiegħ trattament, għandha tintuża siringa mimlija għal-lest sterili ġdida u l-kamp, is-siringa, l-ingwanti, l-għata, l-ispekulum tal-kappell tal-għajn, il-filtru, u l-labar tal-injezzjoni sterili għandhom jinbidlu qabel ma jingħata Eydenzelt fl-għajn l-oħra.

Injetta billi tagħfas il-bastun tal-planger b'attenzjoni u bi pressioni kostanti.

- **Tapplikax** pressjoni addizzjonali ladarba l-bastun tal-planger ikun lahaq il-qiegh tas-siringa. Jista' jifdal ftit volum residwu fis-siringa wara li tkun giet injettata doża sħiħa. Dan huwa normali.
- **Tagħti** l-ebda soluzzjoni residwa osservata fis-siringa.

11. Is-siringa mimlija ghal-lest hija għall-użu ta' darba biss.

L-estrazzjoni ta' doži multipli minn siringa mimlija għal-lest tista' żżid ir-riskju ta' kontaminazzjoni u ta' infezzjoni sussegwenti. Kull fdal tal-prodott medikinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

12. Wara l-injezzjoni, immonitorja l-pazjent.

Immedjatement wara l-injezzjoni għol-vitriju, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal zieda fil-pressjoni fl-għajjn. Monitoraġġ xieraq jista' jikkonsisti minn iċċekkjar għal perfużjoni tar-ras tan-nerv ottiku jew tonometrija. Jekk mehtieg, għandha tkun disponibbli labra sterili għall-paraċentesi.

Wara l-injezzjoni ġol-vitriju, il-pazjenti u/jew il-persuni li jieħdu ħsiebhom għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jirrappurtaw kwalunkwe sinjal u/jew sintomu li jissugġerixxu endoftalmite jew qluġ tar-retina (eż., uġieħ fl-għajn, ħmura tal-għajn, fotofobija, vista mċajpra)

minghajr dewmien.

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

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

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

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

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

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhum Eydenzelt u għalxiex jintuza

Eydenzelt huwa soluzzjoni li tiġi injettata fl-għajnejk għat-trattament ta' kondizzjonijiet fl-għajnejk fl-adulti msejja

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

Aflibercept, is-sustanza attiva f'Eydenzelt, twaqqaf l-attività ta' grupp ta' fatturi, magħrufa bħala Fattur tat-Tkabir tal-Endotelju Vaskulari A (VEGF-A - *Vascular Endothelial Growth Factor A*) u Fattur tat-Tkabir tal-Placenti (PlGF - *Placental Growth Factor*).

F'pazjenti b'AMD imxarrba u CNV mijopika, dawn il-fatturi, f'ammont żejjed, huma involuti fil-formazzjoni mhux normali ta' kanali tad-demmi ġodda fl-għajnejk. Dawn il-kanali tad-demmi ġodda jistgħu jikkawżaw it-tnixxija ta' komponenti tad-demmi fl-għajnejk u eventwalment jikkawżaw ħsara lit-tessuti fl-għajnejk responsabbli għall-vista.

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

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

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

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

2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Eydenzelt

Mhux se tingħata Eydenzelt

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tingħata Eydenzelt:

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

Barra dan, huwa importanti għalik li tkun taf li:

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

L-użu sistemiku ta' inibituri ta' VEGF, sustanzi simili għal dawk li jinsabu f'Eydenzelt, huwa potenzjalment relatat mar-riskju li emboli tad-demmi jimblukkaw kanali tad-demmi (avvenimenti

trombo-emboliċi arterjali) li jista' jwassal għal attakk tal-qalb jew puplesija. Hemm riskju teoretiku li jistgħu jsejnhu avvenimenti bħal dawn wara injezzjoni ta' Eydenzelt fl-għajnejn. Hemm dejta limitata dwar is-sigurtà ta' trattament ta' pazjenti b'CRVO, BRVO, DME u CNV mijopika li kellhom puplesija jew puplesija żgħira (attakk iskemiku temporanju) jew attakk tal-qalb fl-aħħar 6 xhur. Jekk xi waħda minn dawn tapplika għalik, Eydenzelt se jingħata b'attenzjoni.

Hemm biss esperjenza limitata fit-trattament ta'

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

M'hemmx esperjenza fit-trattament ta'

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

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

Tfal u adolexxenti

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

Mediċini oħra u Eydenzelt

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

Tqala u treddiġh

- Nisa li jistgħu jgħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament u għal mill-inqas tliet xhur oħra wara l-aħħar injezzjoni ta' Eydenzelt.
- M'hemmx esperjenza bl-użu ta' Eydenzelt f'nisa tqal. Eydenzelt m'għandux jintuża waqt it-tqala sakemm il-benefiċċju potenzjali ma jkunx akbar mir-riskju potenzjali għat-tarbija fil-għuf. Jekk inti tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, iddiskuti dan mat-tabib tiegħek qabel trattament b'Eydenzelt.
- Ammonti żgħar ta' Eydenzelt jistgħu jgħaddu fil-halib tas-sider tal-bniedem. L-effetti fuq trabi tat-twelid/trabi li jkunu qed jiġu mreda' mhumix magħrufa. Eydenzelt mhux rakkomandat waqt it-treddiġh. Jekk inti mara li qed treda', iddiskuti dan mat-tabib tiegħek qabel it-trattament b'Eydenzelt.

Sewqan u thaddim ta' magni

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

Tagħrif importanti dwar xi whud mis-sustanzi ta' Eydenzelt

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

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

3. Kif se tinghata Eydenzelt

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

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

Eydenzelt jinghata bħala injezzjoni fl-għajn (injezzjoni ġol-vitriju).

Qabel l-injezzjoni t-tabib tiegħek se juża likwidu għat-tlaħliħ tal-għajnejn li fih diżinfettant biex inaddaf għajnek b'attenzjoni biex b'hekk jipprevjeni infezzjoni. It-tabib tiegħek se jagħtik ukoll loppju lokali biex inaqqas jew jevita kwalunkwe uġiġh li jista' jkollok bl-injezzjoni.

AMD imxarrba

Pazjenti li għandhom AMD imxarrba se jiġu kkurati b'injezzjoni waħda kull xahar għal tliet dożi wara xulxin, segwit minn injezzjoni oħra wara xahrejn.

It-tabib tiegħek imbagħad se jiddeċiedi jekk l-intervall ta' trattament bejn l-injezzjonijiet jistax jinżamm kull xahrejn jew jekk jiġix estiż gradwalment f'intervalli ta' 2 jew 4 ġimgħat jekk il-kondizzjoni tiegħek tkun stabbli.

Jekk il-kondizzjoni tiegħek tmur għall-agħar, l-intervall bejn l-injezzjonijiet jista' jitqassar.

Sakemm ma jkollok xi problemi jew ma tinghatax parir differenti mit-tabib tiegħek, m'hemmx bżonn li tara lit-tabib tiegħek bejn l-injezzjonijiet.

Edima makulari sekondarja għal RVO (RVO tal-vini sekondarji jew RVO ċentrali)

It-tabib tiegħek se jiddetermina l-aktar kors ta' trattament xieraq għalik. Inti se tibda t-trattament tiegħek b'sensiela ta' injezzjonijiet ta' Eydenzelt darba fix-xahar.

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

It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jwaqqaf it-trattament b'Eydenzelt, jekk ma tkunx qed tibbenefika minn trattament kontinwu.

It-trattament tiegħek se jkompli b'injezzjonijiet ta' kull xahar sakemm il-kondizzjoni tiegħek tkun stabbli. Jistgħu jkunu meħtieġa injezzjonijiet ta' kull xahar għal 3 darbiet jew aktar.

It-tabib tiegħek se jimmonitorja r-rispons tiegħek għat-trattament u jista' jkompli t-trattament tiegħek billi jżid l-intervall bejn l-injezzjonijiet tiegħek gradwalment biex iżomm il-kondizzjoni stabbli. Jekk il-kondizzjoni tiegħek tibda taggrava b'intervall itwal bejn trattament u ieħor, it-tabib tiegħek se jqassar l-intervall skont il-bżonn.

Ibbażat fuq ir-rispons tiegħek għat-trattament it-tabib tiegħek se jiddeċiedi dwar l-iskeda ta' eżaminazzjonijiet u trattamenti ta' segwitu.

Edima makulari diabetika (DME - diabetic macular oedema)

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

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

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

CNV mijopika

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

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

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

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

Jekk tinsa tiehu doża ta' Eydenzelt

Aghmel appuntament ġdid għal vista u injezzjoni.

Jekk twaqqaf it-trattament b'Eydenzelt

Kellem lit-tabib tiegħek qabel twaqqaf it-trattament.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Hemm potenzjal li jseħhu **reazzjonijiet allergiċi** (sensittività eċċessiva). **Dawn jistghu jkunu serji u jehctiegu li tikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament.**

Bl-ġhoti ta' Eydenzelt, jista' jkun hemm xi effetti sekondarji li jaffettwaw lill-ghajnejn li jseħhu minhabba l-proċedura tal-injezzjoni. Uħud minn dawn jistghu jkunu **serji** u jinkludu **telf tal-vista, infezzjoni serja jew infjammazzjoni ġewwa l-ghajn** (endoftalmite), **qluġh, tiċrita jew fsada mis-saff sensittiv għad-dawl fin-naha ta' wara tal-ghajn** (qluġh jew tiċrita tar-retina), **il-lenti tiċċajpar** (katarretta), **fsada ġewwa l-ghajn** (emorragija fil-vitriju), **qluġh tas-sustanza li qisgħa ġell ġewwa l-ghajn minn mar-retina** (qluġh tal-vitriju), u **żieda tal-pressure ġewwa l-ghajn**, ara sezzjoni 2. Dawn l-effetti sekondarji serji li jaffettwaw lill-ghajnejn seħħew f'inqas minn injezzjoni waħda f'1,900 injezzjoni fl-istudji kliniċi.

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

Lista ta' effetti sekondarji rrappurtati

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

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

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

- uġiġh fl-ghajn

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

- qluġh jew tiċrita ta' wieħed mis-saffi fin-naħa ta' wara tal-ghajn, li jwassal għal leħh ta' daww flimkien ma tikek li kultant javanzaw għal telf tal-vista (tiċrita*/qluġh tal-epitelju tal-pigment tar-retina, qluġh/tiċrita tar-retina))
- degenerazzjoni tar-retina (li tikkawża disturb fil-vista)
- fsada fl-ghajn (emorragija fil-vitriju)
- ċertu forom ta' ċpar fil-lenti (katarretti)
- ħsara fis-saff ta' quddiem tal-boċċa tal-ghajn (il-kornea)
- zieda fil-pessjoni ġewwa l-ghajn
- tikek li jiċċaqalqu fil-vista (tikek)
- qluġh tas-sustanza qisgħa ġel ta' gol-ghajn minn mar-retina (qluġh tal-vitriju, li jwassal għal leħh ta' daww flimkien ma tikek)
- sensazzjoni ta' xi haġa barranija fl-ghajn
- zieda fid-dmugħ
- nefha tal-kappell tal-ghajn
- fsada fis-sit tal-injezzjoni
- ħmura fl-ghajn

* Kondizzjonijiet magħrufa li huma assoċjati ma' AMD imxarrba; osservati biss f'pazjenti b'AMD imxarrba.

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

- reazzjonijiet allergiċi (sensittività eċċessiva)**
- infjammazzjoni serja jew infezzjoni ġewwa l-ghajn (endoftalmite)
- infjammazzjoni tal-ħabba jew ta' partijiet oħra tal-ghajn (irite, uveite, iridoċiklite, leħha fil-kompartiment anterjuri)
- sensazzjoni mhux normali fl-ghajn
- irritazzjoni tal-kappell tal-ghajn
- nefha tas-saff ta' quddiem tal-boċċa tal-ghajn (il-kornea)

** Kienu rrapportati reazzjonijiet allergiċi bħal raxx, ħakk, ħorriqija (urtikarja), u ftit każijiet ta' reazzjonijiet ta' allergija severa (anafilattika/anafilattojda).

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

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

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

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

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Eydenzelt

- Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Aħżen fi friġġ (2°C - 8°C). Tagħmlux fil-friża.
- Il-kunjett mhux miftuħ jista' jinħażen barra mill-friġġ taħt 25°C sa 24 siegħa.
- Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.
- Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tieghek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Eydenzelt

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

Kif jidher Eydenzelt u l-kontenut tal-pakkett

Eydenzelt huwa soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni) f'kunjett. Is-soluzzjoni hija ċara sa kemxejn opalexxenti, u bla kulur sa safra fil-kannella ċara ħafna. Daqs tal-pakkett ta' kunjett wiehed + labra biex tiffiltra waħda.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

L-Ungerija

Manifattur

Nuvisan France SARL

2400, Route des Colles,

06410, Biot,

Franza

Midas Pharma GmbH

Rheinstr. 49,

55218 Ingelheim,

Il-Ġermanja

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès,
Barcelona,
Spanja

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

België/Belgique/Belgien
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Lietuva
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

България
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Česká republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Magyarország
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Danmark
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf.: +36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

Malta
Mint Health Ltd
Tel: +356 2093 9800

Deutschland
Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel: +49 30346494150
infoDE@celltrionhc.com

Nederland
Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300
NLinfo@celltrionhc.com

Eesti
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

Norge
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

España
CELLTRION FARMACEUTICA (ESPAÑA)
S.L.
Tel: +34 910 498 478
contact_es@celltrion.com

Österreich
Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Ελλάδα
BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111 - 120

Polska
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

France
Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Portugal
CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal
LDA
Tel: +351 21 936 8542
contact_pt@celltrion.com

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026
enquiry_ie@celltrionhc.com

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.R.L.
Tel: +39 0247927040
celltrionhealthcare_italy@legalmail.it

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755
contact_fi@celltrionhc.com

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Sverige

Celltrion Sweden AB
contact_se@celltrionhc.com

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tāl.: +36 1 231 0493

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' <{XX/SSSS}>.

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 għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss:

Il-kunjett għandu jintuża biss **ghat-trattamento ta' ghajn wahda**.

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

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

Il-kunjett mhux miftuħ jista' jinħażen barra mill-frigġ f'temperatura taħt 25 °C sa 24 siegħa. Wara li jinfetħ il-kunjett, ipproċedi f'kondizzjonijiet aseptiċi. Il-kontenut tal-kunjett għandu jiġi injettat f'pazjent immedjatament wara li jingibed bis-siringa.

Għall-injezzjoni ġol-vitriju għandha tintuża labra għall-injezzjoni ta' 30 G x ½ pulzier.

Istruzzjonijiet dwar l-użu tal-kunjett:

Provvisi:

Kitt tal-kunjett ta' Eydenzelt jinkludi l-materjali li jintużaw darba li ġejjin (ara **Figura A**).

- Labra biex tiffiltra ta' 18 G x 1 ½ pulzier, 5 mikroni
- Kunjett

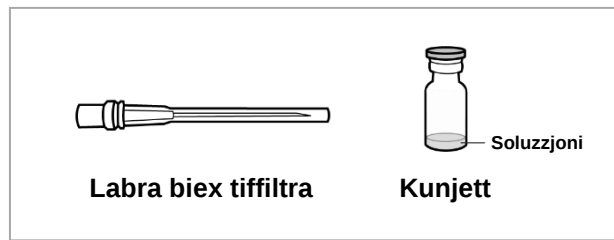


Figura A

Provvisi mhux inkluzi fil-kitt:

- Labra tal-injezzjoni ta' 30 G x ½ pulzier
- Siringa Luer lock ta' 1 mL

1. Iġbor il-provvisti tiegħek.

Bl-użu ta' teknika aseptika, iġbor il-provvisti tiegħek u poġġihom fuq wiċċ àtt u nadif.

2. Spezzjona Eydenzelt.

Ħares lejn il-kunjett u ara li għandek il-medicina (Eydenzelt) u d-dożaġġ it-tajbin.

Icċekkja d-data ta' skadenza fuq it-tikketta (ara **Figura B**) biex tiżgura li m'għaddietx.

- **Tużax** Eydenzelt jekk jidher li fih xi frak, huwa mdardar, jew bidel il-kulur.
- **Tużahx** jekk id-data ta' skadenza tkun għaddiet.

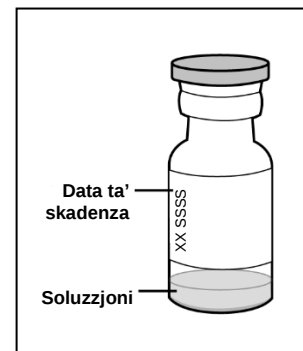


Figura B

3. Nehhi l-ghatu protettiv tal-plastik minn mal-kunjett (ara Figura C).

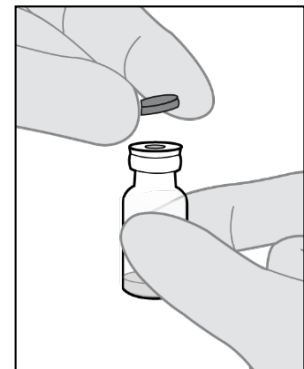


Figura C

4. **Iddiżinfetta l-parti ta' barra tat-tapp tal-lasktu tal-kunjett b'imselha bl-alkohol (ara Figura D).**



Figura D

5. **Qabbad il-labra biex tiffiltra mas-siringa.**
Ohroġ il-labra biex tiffiltra ta' 18 G × 1 ½ pulzier, 5 mikroni, ipprovduta fil-kartuna, u siringa Luer lock ta' 1 mL, mhux inkluża fil-kartuna, mill-pakkett tagħhom.

Qabbad il-labra biex tiffiltra mas-siringa billi ddahhalha fit-tarf tas-siringa Luer lock waqt li ddawwar (ara **Figura E**).

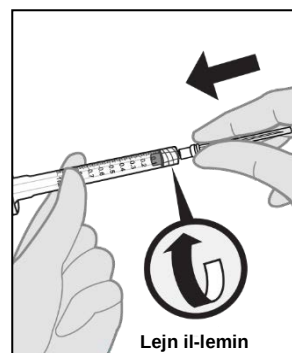


Figura E

6. Dahhal il-labra biex tiffiltra fil-kunjett.

6a. Bl-użu ta' teknika asettika, imbotta l-labra biex tiffiltra f'nofs it-tapp tal-kunjett sakemm il-labra tkun dahlet għalkollox fil-kunjett, u t-tarf imiss il-qiegħ jew it-tarf t'isfel tal-kunjett.

6b. Mejjel il-kunjett waqt li tiġbed il-kontenut, u żomm ix-xifer angolat tal-labra biex tiffiltra mgħaddas fil-likwidu (ara **Figura F**) biex tevita li tidhöl l-arja.

6c. Iġbed il-kontenut kollu tal-kunjett ta' Eydenzelt ġos-siringa.

Nota: Ara li l-bastun tal-plaġer huwa miġbud biżżejjed lura xhin tkun qed tbattal il-kunjett sabiex tbattal il-labra biex tiffiltra kompletament.

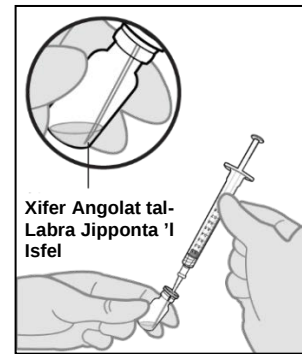


Figura F

7. Nehhi l-labra biex tiffiltra.

Nehhi l-labra biex tiffiltra minn mas-siringa.

Armi l-labra biex tiffiltra kif suppost.

- **Tużax** il-labra biex tiffiltra għall-injezzjoni ġol-vitriju.
- **Tergax** tpoġġi l-għatu fuq il-labra biex tiffiltra ħalli tevita li titniggeż bil-labra qabel l-injezzjoni.

8. Qabbad il-labra tal-injezzjoni mas-siringa (dan għandu jsir immedjatament wara li jingħbed il-kontenut tal-kunjett).

Oħroġ il-labra tal-injezzjoni ta' 30 G $\times$ ½ pulzier, mhux inkluda fil-kartuna, mill-pakkett tagħha.

Bl-użu ta' teknika asettika, qabbad il-labra tal-injezzjoni mas-siringa billi ddawwarha b'mod sod għal fuq it-tarf tas-siringa Luer lock (ara **Figura G**).

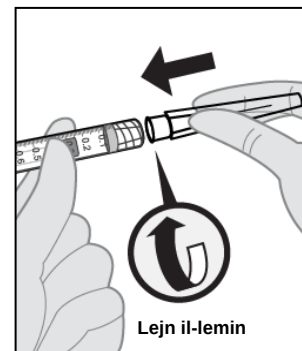


Figura G

9. Iċċekkja għal bżieġaq tal-arja.

Waqt li żżomm is-siringa bil-labra tal-injezzjoni tippona 'l fuq, iċċekkja s-siringa biex tara hemmx bżieġaq.

Jekk hemm xi bżieġaq, tektek is-siringa bil-galbu b'subgħajk sakemm il-bżieġaq jitilgħu fil-wiċċ (ara **Figura H**).

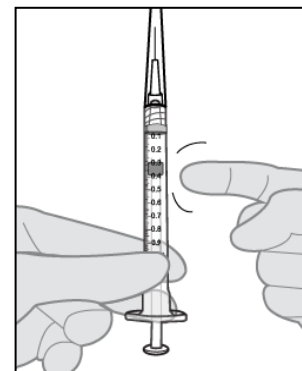


Figura H

10. Nehhi l-bżieġaq tal-arja u kkonferma d-doża t-tajba.

Biex tneħhi l-bżieġaq kollha u toħroġ il-medicina żejda, aghfas il-plaġer **BIL-MOD** biex it-tarf tal-plaġer jiġi allinjat mal-linja li timmarka 0.05 mL fuq is-siringa (ara **Figura I**).

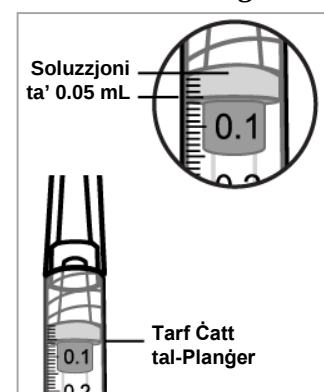


Figura I

11. **Xhin tkun lest/a biex taghti Eydenzelt, nehhi l-ghatu tal-plastik tal-labra minn mal-labra (ara Figura J).**

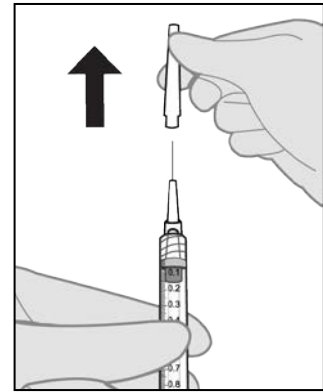


Figura J

12. **Xhin tkun lest/a, aghti l-injezzjoni ġol-vitriju.**

Il-proċedura tal-injezzjoni ġol-vitriju għandha ssir f'kondizzjonijiet aseptiċi kkontrollati, li jinkludu diżinfekzjoni kirurġika tal-idejn u l-użu ta' ingwanti sterili, għata sterili, u spekulum sterili tal-kappell tal-ġhajn (jew ekwivalenti). Għandhom jingħataw anestezija adegwata u mikrobiċida topiku bi spettru wiesa' qabel l-injezzjoni.

Kull kunjett għandu jintuża biss għat-trattament ta' ġhajn waħda. Jekk l-ġhajn tan-naħa l-oħra tehtieg trattament, għandu jintuża kunjett ġdid u l-kamp, is-siringa, l-ingwanti, l-ġhata, l-ispekulum tal-kappell tal-ġhajn, il-filtru, u l-labar tal-injezzjoni sterili għandhom jinbidlu qabel ma jingħata Eydenzelt fl-ġhajn l-oħra.

13. **Il-kunjett huwa għall-użu ta' darba biss.**

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali. L-estrazzjoni ta' dożi multipli minn kunjett wieħed tista' żżid ir-riskju ta' kontaminazzjoni u ta' infezzjoni sussegwenti.

14. **Wara l-injezzjoni, immonitorja l-pazjent.**

Immedjatement wara l-injezzjoni ġol-vitriju, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal żieda fil-pressjoni fl-ġhajn. Monitoraġġ xieraq jista' jikkonsisti minn iċċekkjar għal perfużjoni tar-ras tan-nerv ottiku jew tonometrija. Jekk meħtieġ, għandha tkun disponibbli labra sterili għall-paraċentesi.

Wara l-injezzjoni ġol-vitriju, il-pazjenti u/jew il-persuni li jiehdu hsiebhom għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jirrappurtaw kwalunkwe sinjal u/jew sintomu li jissuġġerixxu endoftalmite jew qluġ tar-retina (eż., uġiġ fl-ġhajn, ħmura tal-ġhajn, fotofobija, vista mċajpra) mingħajr dewmien.