

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

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

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

Eċċipjent b'effett magħruf

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

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni)

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

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Opuviz huwa għall-injezzjoni ġol-vitriju biss.

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

Požoloġġja

AMD imxarrba

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

Trattament b'Opuviz 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 ġimġat 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 ġimġat 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' Opuviz 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, Opuviz għandu jitwaqqaf.

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

It-trattament imbagħad jista' jitkompla b'kors ta' ikkura u tawwal b'intervalli bejn it-trattament estiżi gradwalment biex iżzommu riżultati viżivi u/jew anatomiċi stabbli, madankollu m'hemmx biżżejjed data 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 Opuviz hija ta' 2 mg aflibercept ekwivalenti għal 0.05 mL.

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

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

Neovaskularizzazzjoni korojdali mijopika

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

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

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

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

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment epatiku u/jew renali

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

Data disponibbli ma tissuggerixx il-bżonn ta' aġġustament fid-doża b'aflibercept 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' aflibercept 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 anestezija u asepsi adegwati, inkluż mikrobiċida topiku bi spettu wiesa' (eż. povidone iodine applikat fuq il-ġilda ta' madwar l-ġhajn, il-kappell tal-ġhajn u s-superfiċje tal-ġhajn). Disinfezzjoni kirurġika tal-idejn, ingwanti sterili, għata sterili, u spekulum sterili tal-kappell tal-ġhajn (jew ekwivalenti) huma rakkomandati.

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

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

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

Kull kunjett għandu jintuża għat-trattament ta' ġħajn 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' Opuviz, il-volum li jista' jiġi estratt huwa mill-inqas 0.1 mL. **Il-volum żejjed irid jitneħħa qabel ma tiġi injettata d-doża rakkomandata** (ara sezzjoni 6.6).

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

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

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

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

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

Infjammazzjoni severa attiva fl-ġħajn

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-ġħajn, qluġh regmatogenuż tar-retina, tiċrita tar-retina u katarretti trawmatiċi jatroġeniċi (ara sezzjoni 4.8). Meta jingħata Opuviz 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-ġħajn 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 Opuviz waqt li l-pressjoni fl-ġħajn tkun ≥ 30 mmHg). Għalhekk fil-każijiet kollha kemm il-pressjoni fl-ġħajn 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'aflibercept (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jirrapportaw kwalunkwe sinjali jew sintomi ta' infjammazzjoni fl-għajjn, eż. uġiġh, fotofobija, jew ħmura, li jistgħu jkunu sinjal kliniku li jista' jiġi attribwit għal sensittività eċċessiva.

Effetti sistemici

Avvenimenti avversi sistemici li jinkludu emorraġġi mhux okulari u avvenimenti trombo-embolici 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 *data* limitata dwar is-sigurtà fit-trattament ta' pazjenti b'CRVO, BRVO, DME jew CNV mijopika bi storja ta' puplesija jew ta' attakki iskemiċi temporanji jew infart mijokardijaku fl-aħħar 6 xhur. Għandu jkun hemm attenzjoni meta jiġu kkurati pazjenti bħal dawn.

Oħrajn

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

- Is-sigurtà u l-effikaċja ta' terapija b'aflibercept mogħtija fiż-żewġ għajnejn fl-istess waqt ma kienux studjati b'mod sistematiku (ara sezzjoni 5.1). Jekk jitwettaq trattament fiż-żewġ għajnejn fl-istess waqt dan jista' jwassal għal zieda fl-esponiment sistemiku, li jista' jżid ir-riskju ta' avvenimenti sistemici avversi.
- Użu flimkien ma' sustanza oħra kontra VEGF (fattur tat-tkabbir tal-endotelju vaskulari) M'hemm l-ebda *data* 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':
 - tnaqqis fl-aħjar akutezza viżiva kkoreġuta (BCVA - *best-corrected visual acuity*) ta' ≥ 30 ittra mqabbel mal-aħjar valutazzjoni tal-akutezza viżiva;
 - 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' kirurġija imwettqa jew ipplanata fl-għajjn.
- Aflibercept m'għandux jintuża waqt it-tqala sakemm il-benefiċċju potenzjali ma jkunx akbar mir-riskju potenzjali għall-fetu (ara sezzjoni 4.6).
- Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw 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 klinici 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 dijabetiċi b'HbA1c ta' aktar minn 12% jew b'retinopatija dijabetika 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 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 mhumiex 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' dożagġ, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.
- 0.015 mg ta' polysorbate 20 f'kull doża ta' 0.05 ml li huwa ekwivalenti għal 0.3 mg/ml. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet 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 treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

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

Tqala

M'hemmx *data* 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, Opuviz m'għandux jintuża waqt it-tqala sakemm il-benefiċċju potenzjali ma jkunx akbar mir-riskju potenzjali għall-fetu.

Treddigh

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

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

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Injezzjoni b'aflibercept għandha effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni minħabba l-possibbiltà ta' disturbi temporanji fil-vista assoċjati mal-injezzjoni jew mal-eżaminazzjoni tal-għajnejn. Il-pazjenti m'għandhomx isuqu jew 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-ghajnejn fl-ghajn taht studju relatati mal-proċedura tal-injezzjoni sehhew f'inqas minn injezzjoni wahda minn 1,900 injezzjoni ta' aflibercept fil-vitriju u kienu jinkludu telf tal-vista, endoftalmite, qlugħ tar-retina, katarretta trawmatika, katarretta, emorraġija fil-vitriju, qlugħ tal-vitriju, u žieda fil-pressjoni ta' ġol-ghajn (ara sezzjoni 4.4).

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

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

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

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

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

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

Tabella 1: Ir-reazzjonijiet avversi tal-mediċina kollha li deheru waqt it-trattament irrappurtati f'pazjenti fi studji ta' fażi III (data 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	Frekwenza	Reazzjoni avversa
Disturbi fis-sistema immuni	Mhux komuni	Sensittività eċċessiva***
Disturbi fl-ghajnejn	Komuni ħafna	Akutezza viżiva imnaqqsa, Emorraġija fir-retina, Emorraġija fil-konguntiva, Uġiġh fl-ghajn
	Komuni	Tiċrita fl-epitelju tal-pigment tar-retina*, Qlugħ tal-epitelju tal-pigment tar-retina, Degenerazzjoni tar-retina, Emorraġija fil-vitriju, Katarretta, Katarretta kortikali, Katarretta nukleari, Katarretta subkapsulari, Taħfir tal-kornea, Barxa fil-kornea, Žieda fil-pressjoni ta' ġol-ghajn, Vista mċajpra, Materjal fil-vitriju, Qlugħ tal-vitriju, Uġiġh fis-sit tal-injezzjoni, Sensazzjoni ta' oġġett barrani fl-ghajnejn, Žieda fid-dmugħ, Edima fil-kappell tal-ghajn, Emorraġija fis-sit tal-injezzjoni, Keratite bil-ponot, Iperimija fil-konguntiva, Iperimija fl-ghajn

	Mhux komuni	Endoftalmite**, Qlugh tar-retina, Tiçrita fir-retina, Irite, Uveite, Iridoçiklite, Nuqqas ta' luçidità tal-lenti, Difett fl-epitelju tal-kornea, Irritazzjoni fis-sit tal-injezzjoni, Sensazzjoni mhux normali fl-ghajn, Irritazzjoni tal-kappell tal-ghajn, Infjammazzjoni tal-kompartament anterjuri, Edima fil-kornea
	Rari	Telf tal-vista, Katarretta trawmatika, Vitrite, Ipopijon
	Mhux magħrufa	Sklerite*****

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

** Endoftalmite b'koltura pożittiva u b'koltura negattiva.

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

**** Minn rappurtar ta' wara t-tqeghid fis-suq.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Fl-istudji ta' fażi III dwar AMD mxarrba, kien hemm zieda 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 mijokardijaku, wara l-użu ta' inibituri ta' VEGF ġol-vitriju.

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

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

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

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

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

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

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

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

Effetti farmakodinamiċi

AMD imxarrba

AMD imxarrba hija kkaratterizzata minn neovaskularizzazzjoni korojċali patoloġika (CNV - *choroidal neovascularisation*). Tnixxija ta' demm u fluwidu minn CNV tista' tikkawża thaxxin jew edima fir-retina u/jew emorraġġija sub/intraretinali, 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 VIEW 1 kien hemm tnaqqis medju f'CRT fuq tomografija ta' koerenza ottika (OCT - *optical coherence tomography*) (-130 u -129 mikroni f'gimgha 52 għall-gruppi ta' studju ta' aflibercept 2 mg kull xahrejn u ranibizumab 0.5 mg kull xahar, rispettivament). Barra dan fil-punt ta' żmien ta' 52 gimgha, fl-istudju VIEW2 kien hemm tnaqqis medju f'CRT fuq OCT (-149 u -139 mikroni għall-gruppi ta' studju ta' aflibercept 2 mg kull xahrejn, u ranibizumab 0.5 mg kull xahar, rispettivament). It-tnaqqis tad-daqs ta' CNV u t-tnaqqis f'CRT ġeneralment kienu miżmuma fit-tieni sena tal-istudji.

L-istudju ALTAIR twettaq fuq pazjenti Ġappuniżi b'AMD imxarrba li qatt ma rċewew trattament qabel, li juri riżultati simili għall-istudji VIEW bl-użu ta' 3 injezzjonijiet inizjali ta' aflibercept 2 mg darba fix-xahar, segwiti minn injezzjoni waħda wara xahrejn oħra, u mbagħad komplew b'kurs ta' ittratta u estendi b'intervalli bejn it-trattament varjabbli (aġġustamenti ta' gimagħtejn jew 4 gimghat)

sa intervall massimu ta' 16-il ġimġha skont kriterji speċifikati minn qabel. Fil-ġimġha 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 ġimġhat, rispettivament. Il-proporzjon ta' pazjenti mingħajr fluwidu fuq OCT fil-ġimġha 52 kien ta' 68.3% u 69.1% fil-gruppi ta' aġġustament ta' 2 u 4 ġimġhat, 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-ġħoti ta' 3 injezzjonijiet inizjali ta' darba kull xahar u injezzjoni wahda addizzjonali wara xahrejn kontra kors ta' dożaġġ ta' ittratta u estendi mibdi wara sena ta' trattament. Għal pazjenti li jehtieġu 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 ġimġha 104 kien ta' -160.4 mikroni, simili għall-pazjenti ttrattati fi Q8 jew f'intervalli inqas frekwenti.

Edima makulari sekondarja għal CRVO u BRVO

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

F'pazjenti kkurati b'injezzjoni kull xahar ta' aflibercept 2 mg għal sitt xhur konsekuttivi, kien osservat rispons morfoloġiku konsistenti, rapidu u robust (kif imkejjel permezz ta' titjib f'CRT medja). F'ġimġha 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 ġimġha 100 f'COPERNICUS, ġimġha 76 f'GALILEO, u ġimġha 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 ġimġha 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'ġimġha 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'ġimġha 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'ġimġha 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'ġimġha 52 u ġimġha 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'ġimġha 52, u 2.3, -13.9 u -15.5 mikroni f'ġimġha 100.

Neovaskularizzazzjoni korojdali mijopika

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

F'pazjenti kkurati 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 wieħed, *double-masked* u kkontrollati b'mod attiv f'pazjenti b'AMD imxarrba (VIEW 1 u VIEW 2) b'total ta' 2,412-il pazjent ikkurati u li setghu 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:

- 1) aflibercept mogħti b'doża ta' 2 mg kull 8 gimghat wara 3 dozi 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-rizultati 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 VIEW 1, 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 intweriet li mhux inferjuri u li hija klinikament ekwivalenti għall-grupp ta' ranibizumab 0.5Q4.

Rizultati 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; *data* kkombinata mill-istudji VIEW 1 u VIEW 2^{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-puntegġ 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)}	-0.32 (-1.87, 1.23)	-0.25 (-1.98, 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 viziva 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

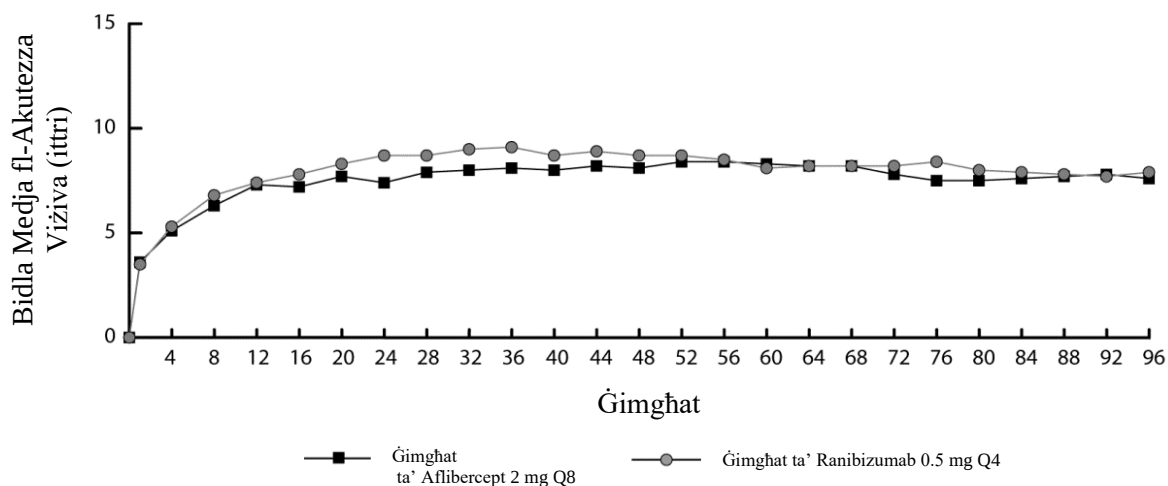


Figura 1: Bidla Medja fl-Akutezza Viżiva mil-Linja Bażi sa Ġimgha 96 għad-Data Kombinata mill-Istudji View 1 u View 2

F'analizi ta' data kkombinata ta' VIEW 1 u VIEW 2, aflibercept wriet bibliet ta' sinifikanza klinika mil-linja bażi fil-punt finali sekondarju speċifikat minn qabel tal-effikaċja tal-Kwestjonarju dwar il-Funzjoni viżiva tal-Istitut Nazzjonali tal-Għajnejn (NEI VFQ-25 - *National Eye Institute Visual Function Questionnaire*) mingħajr differenzi ta' sinifikanza klinika minn ranibizumab. Id-daqs ta' dawn il-bidliet kien simili għal dak osservat fi studji ppubblikati, li kkorrisponda għal zieda ta' 15-il ittra fl-Aħjar Akutezza Viżiva Kkoreġuta (BCVA - *Best Corrected Visual Acuity*).

Fit-tieni sena tal-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' leżjoni, id-daqs tal-ferita) f'kull studju u fl-analizi kkombinata kienu konsistenti mar-riżultati fil-popolazzjonijiet globali.

ALTAIR kien studju ta' 96 ġimgha b'ħafna ċentri, *randomised, open-label* fuq 247 pazjent Ġappuniż b'AMD imxarrba li qatt ma rċewew trattament qabel, 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 doži ta' kull xahar ta' aflibercept 2 mg għal 3 xhur, segwiti minn injezzjoni waħda wara intervall iehor 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 deciż 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 il-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 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, 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 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 rċewew 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 jergħu jigu 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 mediċina f'pazjenti b'edima makulari sekondarja għal CRVO (COPERNICUS u GALILEO) b'total ta' 358 pazjent ikkurati u li setgħu jigu evalwati għall-effikaċja (217 b'aflibercept). L-etajiet tal-pazjenti varjaw minn 22 sa 89 sena b'edima ta' 64 sena. Fl-istudji dwar CRVO, madwar 52% (112/217) tal-pazjenti randomised għal trattament b'aflibercept kellhom età ta' 65 sena jew aktar, u madwar 18% (38/217) kellhom età ta' 75 sena jew aktar. Fiż-żewġ studji, il-pazjenti kienu assenjati b'mod randomised fi proporzjon ta' 3:2 biex jirċiewu 2 mg aflibercept kull 4 ġimghat (2Q4), jew għall-grupp ta' kontroll biex jirċiewu 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^Ċ) fl-istudji 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 ^Ċ kif imkejje mill-punteġġ ta' ittri minn ETDRS ^Ċ 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,Ċ,D,E} (CI ta' 95%)	21.7 (17.4, 26.0)		12.7 (7.7, 17.7)		11.8 (6.7, 17.0)		14.7 (10.8, 18.7)		13.2 (8.2, 18.2)		7.6 (2.1, 13.1)	
valur p	p < 0.0001		p < 0.0001		p < 0.0001		p < 0.0001		p < 0.0001		p=0.0070	

^{A)} Id-differenza hi 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 ≤ 20/200)

^{Ċ)} BCVA - *Best Corrected Visual Acuity*; L-Aħjar Akutezza Viżiva Kkoreġuta

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

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

SD - *Standard deviation*: Devjazzjoni standard

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

- ^{D)} Differenza medja ta' LS u intervall ta' kunfidenza bbażati fuq mudell ANCOVA bi grupp ta' trattament ta' fatturi, reġjun (l-Amerika kontra l-bqija tad-dinja għal COPERNICUS u l-Ewropa kontra l-Asja/Paċifiku għal GALILEO) u għall-kategorija ta' BCVA fil-linja bażi ($> 20/200$ u $\leq 20/200$)
- ^{E)} Fl-istudju COPERNICUS, il-pazjenti tal-grupp ta' kontroll setgħu jirċievu aflibercept fuq bażi skont il-bżonn bi frekwenza sa kull 4 ġimgħat matul ġimgħa 24 sa ġimgħa 52; il-pazjenti kellhom visti kull 4 ġimgħat.
- ^{F)} Fl-istudju COPERNICUS, il-pazjenti fil-grupp ta' kontroll kif ukoll dawk ta' aflibercept 2 mg irċewu aflibercept 2 mg fuq bażi skont il-bżonn bi frekwenza sa kull 4 ġimgħat li bdew minn ġimgħa 52 sa ġimgħa 96; il-pazjenti kellhom visti mandatorji kull 3 xhur iżda setgħu ġew invistati b'mod aktar frekwenti sa kull 4 ġimgħat jekk meħtieġ.
- ^{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 ġimgħat li bdew minn ġimgħa 52 sa ġimgħa 68; il-pazjenti kellhom visti mandatorji kull 8 ġimgħat.

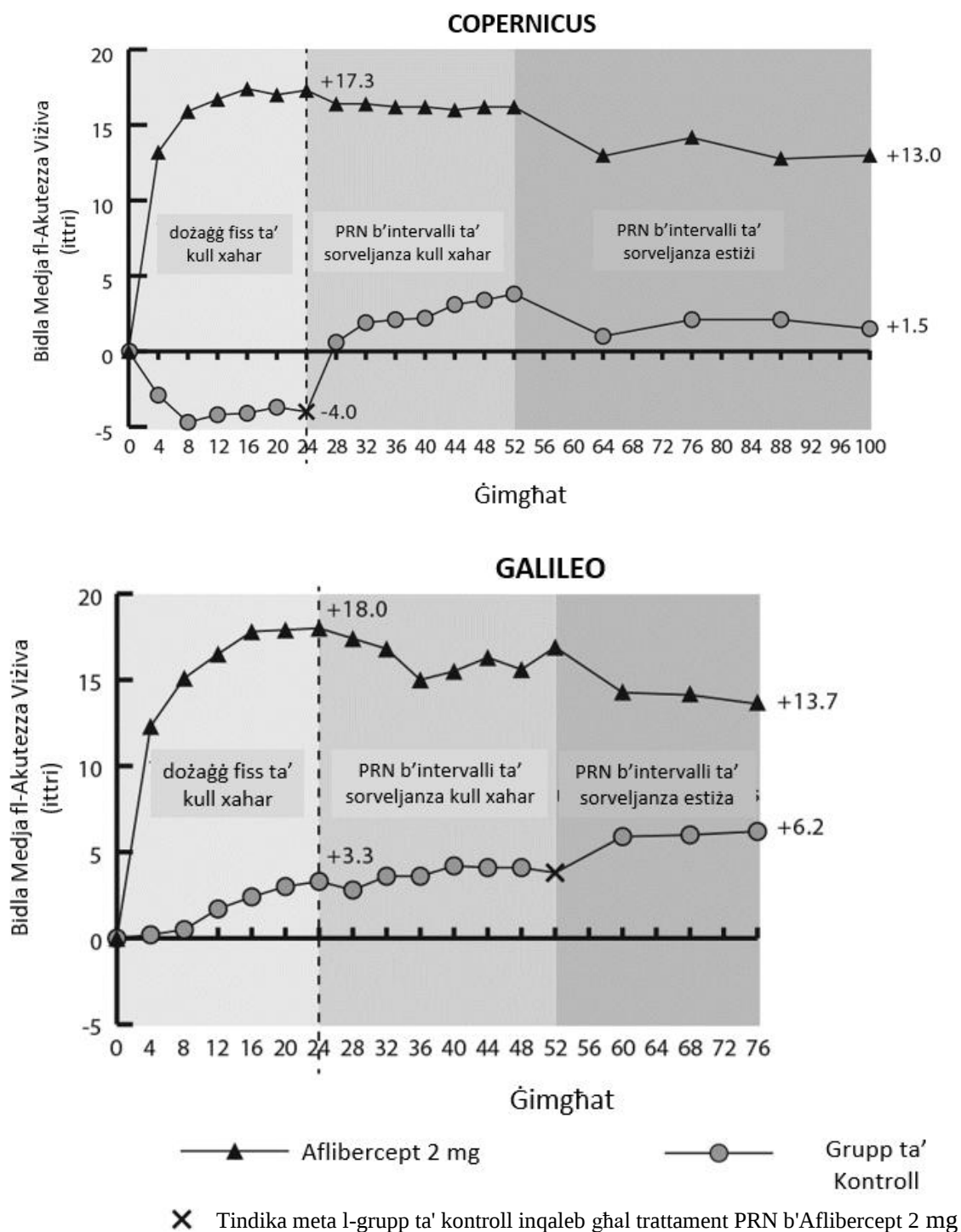


Figura 2: Bidla Medja mil-Linja Bażi sa Ġimgha 76/100 fl-Akutezza Viżiva skont il-Grupp ta' Trattament għall-Istudji COPERNICUS u GALILEO (Sett ta' Analizi Shiha)

F'GALILEO, 86.4% (n=89) mill-grupp ta' aflibercept u 79.4% (n=54) mill-grupp mingħajr medikazzjoni 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 medikazzjoni. Dawn il-proporzjonijiet kienu miżmuma f'ġimgha 76, b'84.3% (n=75) fil-grupp ta' aflibercept u 84.0% (n=42) fil-grupp mingħajr medikazzjoni.

F'COPERNICUS, 67.5% (n = 77) mill-grupp ta' aflibercept u 68.5% (n = 50) mill-grupp mingħajr medikazzjoni 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 mediċina. Dawn il-proporzjonijiet kienu miżmuma f'gimgha 100 b'76.8% (n = 76) fil-grupp ta' aflibercept u 78% (n = 39) fil-grupp mingħajr mediċina. Pazjenti fil-grupp mingħajr mediċina kienu eliġibbli biex jirċievu aflibercept minn gimgha 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-data kkombinata ta' GALILEO u COPENICUS, 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 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 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 gimgha 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 gimgha 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'gimgha 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'gimgha 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'gimgha 24 (grupp ta' Kontroll Aktiv/aflibercept 2 mg), li wassal għal titjib fl-akutezza viżiva b'madwar 5 ittri minn gimgha 24 sa gimgha 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' zieda ta' ≥15-il ittra mil-Linja bażi (%)	52.7%	26.7%	57.1%	41.1%
Differenza miżuna ^{A,B)} (%) (CI ta' 95%)	26.6% (13.0, 40.1)		16.2% (2.0, 30.5)	
valur p	p=0.0003		p=0.0296	
Bidla medja f' BCVA kif imkejjet 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%)	10.5 (7.1, 14.0)		5.2 (1.7, 8.7)	
valur p	p<0.0001		p=0.0035 ^{F)}	

^{A)} Id-differenza hi aflibercept 2 mg Q4 ġimghat minghajr il-Kontroll fejn il-pazjenti rċewew il-Lejżer

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

^{F)} Valur p nominali

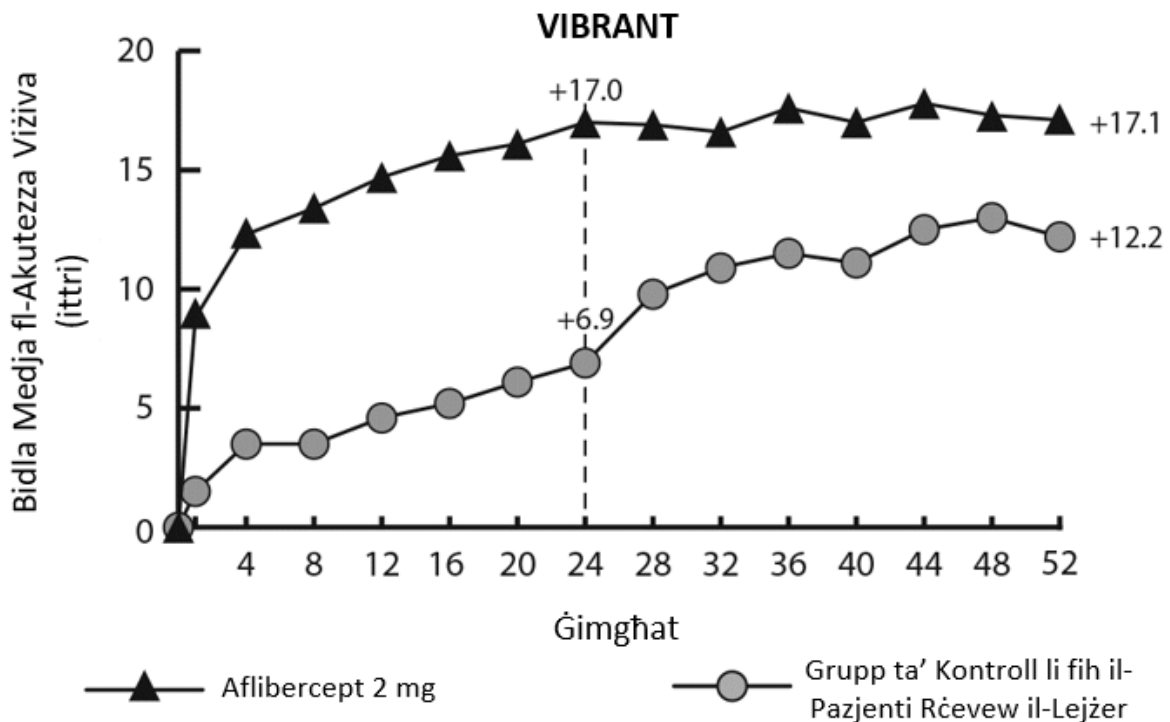


Figura 3: Bidla medja f'BCVA kif Imkejla mill-Puntegġ ta' Ittri minn ETDRS mil-Linja Bażi sa Ġimgha 52 fl-Istudju VIBRANT

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 eliġibbli għal trattament ta' salvataġġ b'aflibercept minn ġimgha 24, il-proporzjon ta' pazjenti li kellhom perfużjoni żdied għal 78% sa ġimgha 52.

Edima makulari diabetika

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'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 wiehed minn 3 korsijiet ta' dożaġġ:

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

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

Fiż-żewġ studji, il-punt finali primarju tal-effikaċja kien il-bidla medja mil-linja bażi f'BCVA f'ġimgha 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 ġimgħa 100.

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

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}					
	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 imkejje 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,Ċ,E} (CI ta' 97.5%)	9.1 (6.3, 11.8)	9.3 (6.5, 12.0)		8.2 (5.2, 11.3)	10.7 (7.6, 13.8)		10.45 (7.7, 13.2)	12.19 (9.4, 15.0)		10.1 (7.0, 13.3)	10.6 (7.1, 14.2)	
Proporzjon ta' pazjenti b'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 Agġustatta ^{D,Ċ,E} (CI ta' 97.5%)	24% (13.5, 34.9)	23% (12.6, 33.9)		19.0% (8.0, 29.9)	26.1% (14.8, 37.5)		23% (13.5, 33.1)	34% (24.1, 44.4)		20.1% (9.6, 30.6)	25.8% (15.1, 36.6)	

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

^B Medja ta' LS u CI ibbażati fuq mudell ANCOVA b'kejl ta' BCVA fil-linja bażi 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 aġġustata skont ir-reġjun (Ewropa/Awstralja vs. il-Ġappun) għal VIVID^{DME} u storja medika ta' MI jew CVA għal VISTA^{DME}

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

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

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

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

CI: Intervall ta' kunfidenza

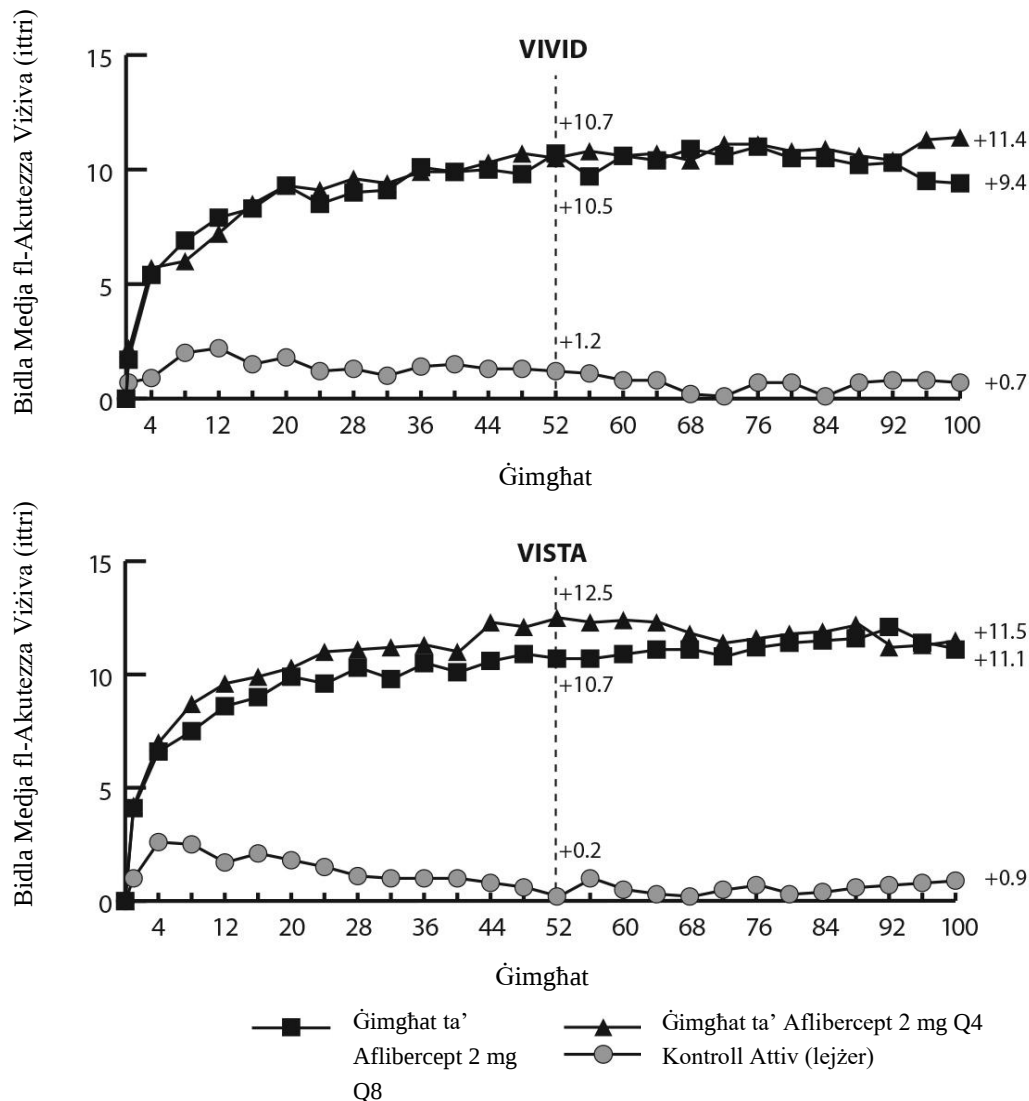


Figura 4: Bidla Medja f'BCVA kif Imkejla mill-Puntegġ ta' Ittri minn ETDRS mil-Linja Bażi sa Ġimgha 100 fl-Istudji VIVID^{DME} u VISTA^{DME}

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 generalment 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 b'ha 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' 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-ghajnejn u mhux fl-ghajnejn (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 medikina, 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 medikina 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 medikina kienu eligibbli biex jirċievu l-ewwel doża ta' aflibercept. Wara dan, il-pazjenti fiż-żewġ gruppi komplew ikunu eligibbli 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 taht.

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 minghajr mediċina (N = 31)	Aflibercept 2 mg (N = 90)	Trattament minghajr 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' pazjenti b'żieda ta' ≥15-il ittra mil-linja bażi	38.9%	9.7%	50.0%	29.0%
Differenza miżuna ^{D, F)} (CI ta' 95%)	29.2% (14.4, 44.0)		21.0% (1.9, 40.1)	

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

B) BCVA - Best Corrected Visual Acuity: L-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) bħala effetti fissi, u BCVA fil-linja bażi bħala kovariant.

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

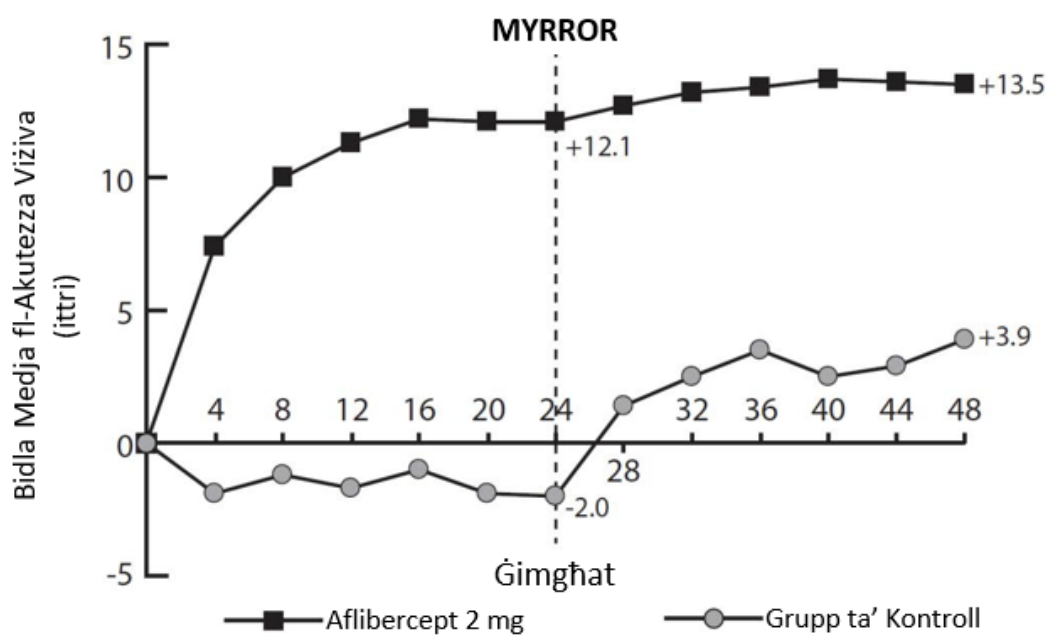


Figura 5: Bidla Medja mil-Linja Bażi sa Gimgha 48 fl-Akutezza Viżiva skont il-Grupp ta' Trattament għall-Istudju MYRROR (Sett ta' Analizi Shiha, LOCF)

Popolazzjoni pedjatrika

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Aflibercept 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-pessjoni 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-pessjoni 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 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 Opuviz 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'esonimenti sistemiċi kkunsidrati sostanzjalment aktar mill-esoniment 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-immieħer f'xadini kkurati b'aflibercept ġol-vitriju kienu osservati b'esonimenti sistemiċi li jaqbu l-esoniment massimu fil-bniedem. L-esoniment sistemiku bbażat fuq C_{max} u l-AUC għal aflibercept ħieles kien madwar 200 u 700 darba aktar, rispettivament, meta mqabbel mal-valuri korrispondenti osservati fil-bnedmin wara doża ġol-vitriju ta' 2 mg. Fil-Livell tal-Ebda Effett Avvers Osservat (NOAEL - *No Observed Adverse Effect Level*) ta' 0.5 mg/għajn fix-xadini l-esoniment 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-esonimenti sistemiċi għal aflibercept ħieles 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. Mestrawazzjoni assenti jew irregolari assoċjata ma' bidliet fil-livelli tal-ormoni femminili riproduttivi u bidliet fil-morfologija u l-motilità tal-isperma kienu osservati fil-livelli kollha tad-doża. Ibbażat fuq C_{max} u l-AUC għal aflibercept ħieles osservati bid-doża ta' 3 mg/kg fil-vini, l-esonimenti sistemiċi kienu madwar 4,900 darba u 1,500 darba oghla, rispettivament, mill-esoniment osservat fil-bnedmin wara doża ġol-vitriju ta' 2 mg. Il-bidliet kollha kienu reversibbli.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Sodium dihydrogen phosphate dihydrate
Di-sodium hydrogen phosphate dihydrate
Sucrose
Polysorbate 20
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibiltajiet

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

43 xahar

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

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

Il-kunjett mhux miftuħ jista' jinħażen barra mill-frigġ f' temperatura ambjentali sa 30 °C għal pejodu sa 3 ijiem. Wara li jinfetħ il-kunjett, ipproċedi f' kondizzjonijiet aseptiċi.

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

Pakkett tal-kunjetti biss

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

Pakkett ta' kunjett + labra biex tiffiltra

Soluzzjoni f' kunjett (hġieg tat-tip I) b'tapp (lastku butyl) u labra biex tiffiltra ta' 18-G x 1 ½ pulzier, 5 mikroni. Kull kunjett fih volum li jista' jiġi estratt ta' mill-inqas 0.1 mL. Daqs tal-pakkett ta' kunjett wieħed + labra biex tiffiltra waħda.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

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

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

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

Pakkett tal-kunjetti biss

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

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

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

Pakkett ta' kunjett + labra biex tiffiltra

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

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

Labra biex tiffiltra:

Labra biex tiffiltra, mhux għall-injezzjoni tal-ġilda. Tpoġġix il-labra biex tiffiltra fl-*autoclave*. Tużah iex jekk l-ippakkjar individwali jkollu l-ħsara. Armi l-labra biex tiffiltra użata f'kontenitur approvat biex fih jingabru oġġetti li jaqtgħu jew bil-ponta.

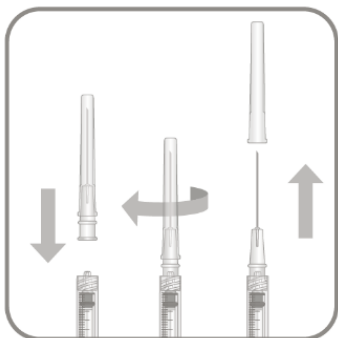
Attenzjoni: L-użu mill-ġdid tal-labra biex tiffiltra jista' jwassal għal infezzjoni jew mard/korrimient ieħor. Għall-injezzjoni ġol-vitriju għandha tintuża labra tal-injezzjoni ta' 30 G x ½ pulzier.

Istruzzjonijiet dwar l-użu tal-kunjett:

1. Nehhi l-ghatu tal-plastik u ddiżinfetta l-parti ta' barra tat-tapp tal-lastku tal-kunjett.

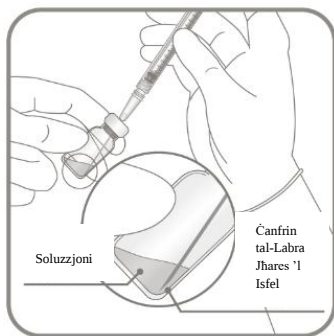


2. Wahhal il-labra biex tiffiltra ta' 18-G $\times$ 1 ½ pulzier, 5 mikroni, ma' siringa sterili ta' 1 mL.



3. Imbotta l-labra biex tiffiltra lejn iċ-ċentru tat-tapp tal-kunjett sakemm il-labra tkun kompletament imdahhla fil-kunjett u l-ponta tkun qed tmiss il-qiegħ jew it-tarf tal-qiegħ tal-kunjett.

4. Bl-użu ta' teknika asettika, igbed il-kontenut kollu tal-kunjett ta' Opuviz għal ġos-siringa, waqt li żżomm il-kunjett f'pożizzjoni wieqfa, kemxejn immejjel sabiex tkun tista' tiġbed il-kontenut kollu. Biex tevita l-introduzzjoni tal-arja, żgura li iċ-ċanfrin (bevel) tal-labra biex tiffiltra jkun mgħaddas fil-likwidu. Kompli mejjel il-kunjett waqt li qed tiġbed filwaqt li żżomm iċ-ċanfrin tal-labra biex tiffiltra mgħaddas fil-likwidu.



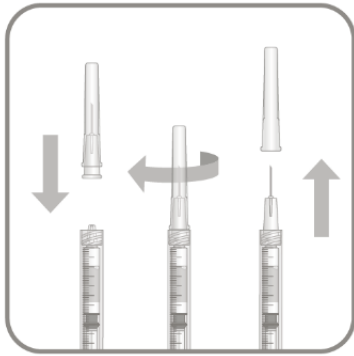
5. Żgura li l-lastu tal-planger tingibed lura b'mod suffiċjenti meta tbattal il-kunjett sabiex tbattal kompletament il-labra biex tiffiltra.

6. Nehhi l-labra biex tiffiltra u armiha kif suppost.

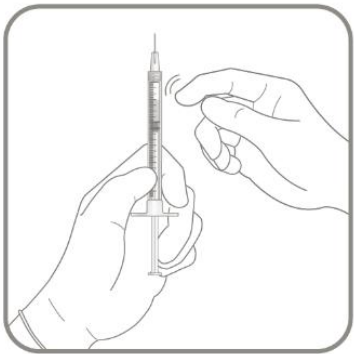
Nota: Il-labra biex tiffiltra m'għandhiex tintuża għall-injezzjoni gol-vitriju.

7. Bl-użu ta' teknika asettika, dawwar b'mod sod labra tal-injezzjoni ta' 30-G $\times$ ½ pulzier fuq il-

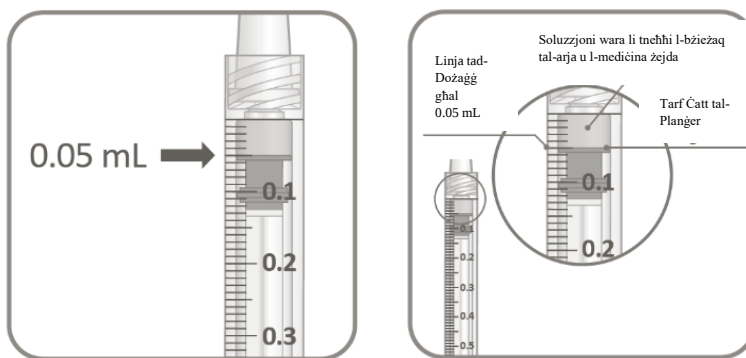
ponta tas-siringa.



8. Waqt li qed iżzomm is-siringa bil-labira thares 'il fuq, iċċekkja s-siringa għall-bżieġaq. Jekk hemm il-bżieġaq, taptap is-siringa bil-mod b' subgħajk sakemm il-bżieġaq jitolgħu fil-wieċ.



9. Elimina l-bżieġaq kollha u neħhi l-prodott mediċinali żejjed billi tagħfas il-plaġer bil-mod sabiex it-tarf ċatt tal-plaġer jallinja mal-linja li timmarka 0.05 mL fuq is-siringa.



10. Il-kunjett huwa għall-użu ta' darba biss. L-estrazzjoni ta' doži multipli minn kunjett wiehed tista' żżid ir-riskju ta' kontaminazzjoni u ta' infezzjoni sussegwenti. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

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

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

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

EU/1/24/1865/001

EU/1/24/1865/002

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 13 ta' Novembru 2024

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Opuviz 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 waħda mimlija għal-lest fiha volum li jista' jista' jiġi estratt ta' mill-inqas 0.1 mL, ekwivalenti għal mill-inqas 4 mg aflibercept. Dan jipprovi ammont li jista' jintuża biex tingħata doża waħda ta' 0.05 mL li fiha 2 mg aflibercept lil pazjenti adulti.

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

Eċċipjent b'effett magħruf

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

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni)

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

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

4.3 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Opuviz huwa għall-injezzjoni ġol-vitriju biss.

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

Požoloġija

AMD imxarrba

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

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

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

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

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

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

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

Id-doża rakkomandata ta' Opuviz 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, Opuviz għandu jitwaqqaf.

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

It-trattament imbagħad jista' jitkompla b'kors ta' ikkura u tawwal b'intervalli bejn it-trattament estiżi gradwalment biex iżzommu riżultati viżivi u/jew anatomiċi stabbli, madankollu m'hemmx biżżejjed *data* 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 Opuviz hija ta' 2 mg aflibercept ekwivalenti għal 0.05 mL.

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

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

Jekk ir-riżultati viżivi u/jew anatomici tiddeterjoraw, l-intervall bejn it-trattament għandu jiġi mqassar skont il-bżonn. Intervalli ta' trattament ta' iqsar minn 4 ġimgħat ma ġewx studjati (ara sezzjoni 5.1). L-iskeda ta' monitoraġġ għandha tiġi determinata mit-tabib li qed jikkura.

Jekk riżultati viżivi u anatomici jindikaw li l-pazjent mhux qed jibbenefika minn trattament kontinwu, Opuviz għandhu jitwaqqaf.

Neovaskularizzazzjoni korojdali mijopika

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

Jistgħu jingħataw doži addizzjonali jekk ir-riżultati viżivi u/jew anatomici 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.

Data disponibbli ma tissuggerixx il-bżonn ta' aġġustament fid-doża b'aflibercept 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.

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 spettu wiesa' (eż. povidone iodine applikat fuq il-ġilda ta' madwar l-ġhajj, il-kappell tal-ġhajj u s-superfċje tal-ġhajj). Disinfezzjoni kirurġika tal-idejn, ingwanti sterili, għata sterili, u spekulum sterili tal-kappell tal-ġhajj (jew ekwivalenti) huma rakkomandati.

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

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

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

Adulti

Is-siringa mimlija għal-lest fiha aktar mid-doża rakkomandata ta' 2 mg aflibercept (ekwivalenti għal 0.05 mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni). Il-volum li jista' jiġi estratt tas-siringa huwa l-ammont li jista' jitneħħa mis-siringa u m'għandux jintuża kollu. Għas-siringa mimlija għal-lest ta' Opuviz, il-

volum li jista' jiġi estratt huwa mill-inqas 0.1 mL. **Il-volum żejjed irid jitnehha 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 tneħhi l-bzieżaq tal-arja u l-prodott mediċinali żejjed, aghfas il-planger bil-mod biex **tallinja t-tarf tond ta' fuq taħt it-tapp tal-lastku mal-marka trasluċida tad-doża 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 tiddaħhal 3.5-4.0 mm wara l-limbus fil-hofra tal-vitriju, waqt li wiehed jevita il-meridjan orizzontali u jimmira lejn iċ-ċentru tal-globu. Wara jingħata volum tal-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.

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 Opuviz dejjem għandhom jintużaw tekniki asettiċi xierqa għall-injezzjoni. Barra dan, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati matul il-ġimgħa ta' wara l-injezzjoni biex ikun permess trattament kmieni jekk isseħħ xi infezzjoni.

Il-pazjenti adulti 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) għal pazjenti adulti. Il-volum żejjed għandu jitnehha qabel l-ghoti (ara sezzjonijiet 4.2 u 6.6).

Żidiet tal-pressjoni fl-għajn deheru 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 aflibercept 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'aflibercept (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jirrapportaw kwalunkwe sinjali jew sintomi ta' infjammazzjoni fl-għajn, eż. uġiġh, fotofobija, jew ħmura, li jistgħu jkunu sinjal kliniku li jista' jiġi attribwit għal sensittività eċċessiva.

Effetti sistemici

Avvenimenti avversi sistemici li jinkludu emorragiji mhux okulari u avvenimenti trombo-emboliċi arterjali kienu rappurtati wara injezzjoni ġol-vitriju ta' inibituri ta' VEGF u hemm riskju teoretiku li dawn jistgħu jkunu konnessi ma' inibizzjoni ta' VEGF. Hemm *data* 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 sistemiċi avversi.
- Użu flimkien ma' sustanza oħra kontra VEGF (fattur tat-tkabbir tal-endotelju vaskulari) M'hemm l-ebda *data* disponibbli dwar l-użu ta' aflibercept flimkien ma' prodotti mediċinali oħra kontra VEGF (sistemiċi jew fl-għajnejn).
- Fatturi ta' riskju assoċjati mal-iżvilupp ta' tiċrita tal-epitelju tal-pigment tar-retina wara terapija kontra VEGF għal AMD 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':
 - tnaqqis fl-aħjar akutezza viżiva kkoreġuta (BCVA - *best-corrected visual acuity*) ta' ≥ 30 ittra mqabbel mal-aħjar valutazzjoni tal-akutezza viżiva;
 - emorraġija taħt ir-retina li tinvolvi iċ-ċentru tal-fovea, jew, jekk id-daqs tal-emorraġija hija $\geq 50\%$, tal-erja totali tal-ferita.
- Id-doża għandha tinżamm għal 28 jum qabel jew wara f'każ ta' kirurġija imwettqa jew ippjanata fl-għajn.
- Aflibercept m'għandux jintuża waqt it-tqala sakemm il-benefiċċju potenzjali ma jkunx akbar mir-riskju potenzjali għall-fetu (ara sezzjoni 4.6).
- Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw 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 dijabetiċi b'HbA1c ta' aktar minn 12% jew b'retinopatija dijabetika proliferattiva. Aflibercept ma ġiex studjat f'pazjenti b'infezzjonijiet sistemiċi 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 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 mhumieks Asjatiċi, pazjenti li rċewew trattament minn qabel għal CNV mijopika, u pazjenti b'leżjonijiet ekstrafoveali.

Informazzjoni dwar l-eċċipjenti

Din il-mediċina fiha

- anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull unità ta' dożaġġ, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.
- 0.015 mg ta' polysorbate 20 f'kull doża ta' 0.05 ml li huwa ekwivalenti għal 0.3 mg/ml. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet 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' giex studjat, għalhekk ma' giex stabbilit profil tas-sigurtà.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

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

Tqala

M'hemmx *data* 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, Opuviz m'għandux jintuża waqt it-tqala sakemm il-benefiċċju potenzjali ma' jkunx akbar mir-riskju potenzjali għall-fetu.

Treddigh

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

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

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 mhumix mistennija wara għoti fl-għajnejn b'esponiment sistemiku baxx ħafna.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.9 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-pressjoni ta' għol-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-pressjoni ta' għol-għajn (8%), qluġ tal-vitriju (7%), u materjal fil-vitriju (7%).

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

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

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

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

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

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

Klassi tas-Sistemi u tal-organi	Frekwenza	Reazzjoni avversa
Disturbi fis-sistema immuni	Mhux komuni	Sensittività eċċessiva***
Disturbi fl-għajnejn	Komuni ħafna	Akutezza viżiva imnaqqs, Emorraġija fir-retina, Emorraġija fil-konguntiva, Uġiġh fl-għajnejn
	Komuni	Tiċrita fl-epitelju tal-pigment tar-retina*, Qluġh tal-epitelju tal-pigment tar-retina, Degenerazzjoni tar-retina, Emorraġija fil-vitriju, Katarretta, Katarretta kortikali, Katarretta nukleari, Katarretta subkapsulari, Taħfir tal-kornea, Barxa fil-kornea, Żieda fil-pressjoni ta' ġol-għajnejn, Vista mċajpra, Materjal fil-vitriju, Qluġh tal-vitriju, Uġiġh fis-sit tal-injezzjoni, Sensazzjoni ta' oġġett barrani fl-għajnejn, Żieda fid-dmugħ, Edima fil-kappell tal-għajnejn, Emorraġija fis-sit tal-injezzjoni, Keratite bil-ponot, Iperimija fil-konguntiva, Iperimija fl-għajnejn
	Mhux komuni	Endoftalmite**, Qluġh tar-retina, Tiċrita fir-retina, Irite, Uveite, Iridoċiklite, Nuqqas ta' luċidità tal-lenti, Difett fl-epitelju tal-kornea, Irritazzjoni fis-sit tal-injezzjoni, Sensazzjoni mhux normali fl-għajnejn, Irritazzjoni tal-kappell tal-għajnejn, Infjammazzjoni tal-kompartament anterjuri, Edima fil-kornea
	Rari	Telf tal-vista, Katarretta trawmatika, Vitrite, Ipopijon
	Mhux magħrufa	Sklerite****

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

** Endoftalmite b'koltura pożittiva u b'koltura negattiva.

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

**** Minn rappurtar ta' wara t-tqegħid fis-suq.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Fl-istudji ta' fażi III dwar AMD mxarrba, kien hemm żieda fl-inċidenza ta' emorraġġja 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 u ROP mijopika. Tul l-indikazzjonijiet ma kienet osservata l-ebda differenza notevoli bejn il-gruppi ttrattati b'aflibercept u l-gruppi rispettivi ta' paragon.

Bhal ma bil-proteini terapewtiċi kollha, hemm potenzjal ta' immunogeniċità b'aflibercept.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

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

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Oftalmoloġiċi / Sustanzi kontra n-neovaskularizzazzjoni

Kodiċi ATC: S01LA05

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

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

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

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 anġiogeniċi li jistgħu jaġixxu bħala fatturi ta' permeabilità vaskulari, mitogeniċi u kimotatiċi potenti għaċ-ċelluli tal-endotelju. VEGF jaġixxi permezz ta' tyrosine kinases b'żewġ riċetturi; VEGFR-1 u VEGFR-2, li huma preżenti fuq is-superfiċje ta' ċelluli tal-endotelju. PlGF jeħel ma'

VEGFR-1 biss, li huwa preżenti wkoll fuq is-superfiċje ta' lewkoċiti. Attivazzjoni eċċessiva ta' dawn ir-riċetturi minn VEGF-A tista' tirriżulta f'neovaskularizzazzjoni patoloġika u permeabilità vaskulari eċċessiva. PlGF jista' jaħdem flimkien ma' VEGF-A f'dawn il-proċessi, u huwa magħruf ukoll li jippromwovi infiltrazzjoni tal-lewkoċiti u infjammazzjoni vaskulari.

Effetti farmakodinamici

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/intraretinali, 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 VIEW 1 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' gimagħtejn jew 4 gimghat) sa intervall massimu ta' 16-il gimgha skont kriterji speċifikati minn qabel. Fil-gimgha 52, kien hemm tnaqqis medju fil-ħxuna tar-retina ċentrali (CRT - *central retinal thickness*) fuq OCT ta' -134.4 u -126.1 mikroni għall-grupp ta' aġġustament ta' gimagħtejn u l-grupp ta' aġġustament ta' 4 gimghat, rispettivament. Il-proporzjon ta' pazjenti mingħajr fluwidu fuq OCT fil-gimgha 52 kien ta' 68.3% u 69.1% fil-gruppi ta' aġġustament ta' 2 u 4 gimghat, rispettivament. It-tnaqqis fis-CRT ġeneralment kien miżmum fiż-żewġ gruppi ta' trattament fit-tieni sena tal-istudju ALTAIR.

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

Edima makulari sekondarja għal CRVO u BRVO

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

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

Edima makulari dijabetika

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

Fl-istudji VIVID^{DME} u VISTA^{DME}, kien osservat tnaqqis medju statistikament sinifikanti akbar f'CRT mil-linja bażi sa ġimġha 52 f'pazjenti ttrattati b'aflibercept milli fil-grupp ta' kontroll li fih il-pazjenti rċevew il-lejżer, -192.4 u -183.1 mikroni għall-gruppi ta' aflibercept 2Q8 u -66.2 u -73.3 mikroni għall-gruppi tal-kontroll, rispettivament. F'ġimġha 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'ġimġha 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'ġimġha 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 dozi konsekuttivi ta' kull xahar segwiti b'dożaġġ kull xahrejn. F'ġimġha 52 u ġimġha 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'ġimġha 52, u 2.3, -13.9 u -15.5 mikroni f'ġimġha 100.

Neovaskularizzazzjoni korojdali mijopika

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

F'pazjenti kkurati 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'ġimġha 24 (-79 mikroni u -4 mikroni għall-grupp ta' trattament ta' aflibercept 2 mg u l-grupp ta' kontroll, rispettivament), li nżammet matul ġimġha 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 (VIEW 1 u VIEW 2) 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 ġimġhat wara 3 dozi inizjali ta' darba kull xahar (aflibercept 2Q8);
- 2) aflibercept mogħti b'doża ta' 2 mg kull 4 ġimġhat (aflibercept 2Q4);
- 3) aflibercept mogħti b'doża ta' 0.5 mg kull 4 ġimġhat (aflibercept 0.5Q4), u

4) ranibizumab mogħti b'doża ta' 0.5 mg kull 4 ġimghat (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 ġimgha.

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

Fl-istudju VIEW 1, f'ġimgha 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'ġimgha 52, 95.6% tal-pazjenti żammew il-vista fil-grupp ta' aflibercept 2Q8 meta mqabbel ma' 94.4% tal-pazjenti fil-grupp ta' ranibizumab 0.5Q4. Fiż-żewġ studji aflibercept intweriet li mhux inferjuri u li hija klinikament ekwivalenti għall-grupp ta' ranibizumab 0.5Q4.

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

Tabella 2: Riżultati tal-effikaċja f'ġimgha 52 (analiżi primarja) u ġimgha 96; data kkombinata mill-istudji VIEW 1 u VIEW 2^{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 bażi	7.6	11.2	12.3	16.5
Numru medju ta' injezzjonijiet minn Ġimgha 52 sa 96		4.2		4.7
Proporzjon ta' pazjenti b'telf ta' < 15-il ittra mil-linja bażi (PPS ^{A)})	95.33% ^{B)}	92.42%	94.42% ^{B)}	91.60%
Differenza ^{C)} (CI ta' 95%) ^{D)}	0.9% (-1.7, 3.5) ^{F)}	0.8% (-1.7, 3.8) ^{F)}		
Bidla medja f'BCVA kif imkejjel mill-puntegġ ta' ittri minn ETDRS ^{A)} mil-linja bażi	8.40	7.62	8.74	7.89
Differenza fil-bidla medja f'LS ^{A)} (ittri minn ETDRS) ^{C)} (CI ta' 95%) ^{D)}	-0.32 (-1.87, 1.23)	-0.25 (-1.98, 1.49)		
Proporzjon ta' pazjenti b'żieda ta' ≥ 15-il ittra mil-linja bażi	30.97%	33.44%	32.44%	31.60%
Differenza ^{C)} (CI ta' 95%) ^{D)}	-1.5% (-6.8, 3.8)	1.8% (-3.5, 7.1)		

^{A)} BCVA - Best Corrected Visual Acuity; L-Ahjar Akutezza Viżiva Kkoreġuta
ETDRS - Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; Studju dwar Trattament Bikri ta' Retinopatija Dijabetika

LS: *Least square means* derivat minn ANCOVA

PPS - *Per Protocol Set*: Sett Skont il-Protokoll

- B) Sett ta' Analizi Shiha (FAS - *Full Analysis Set*), L-Aħħar Osservazzjoni Trasferita 'l Quddiem (LOCF - *Last Observation Carried Forward*) għall-analizi kollha minbarra l-proporzjon ta' pazjenti li żammew 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

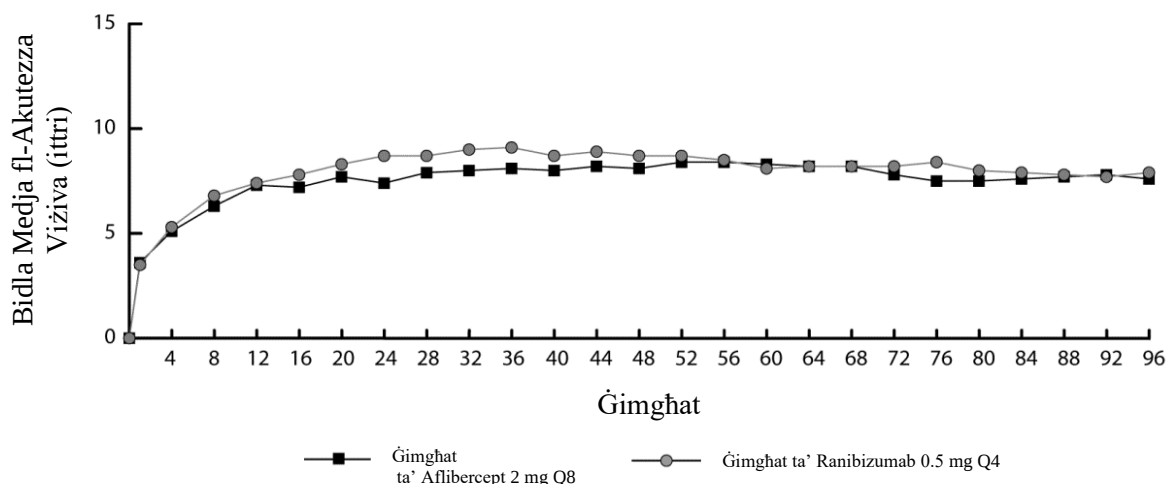


Figura 1: Bidla Medja fl-Akutezza Viżiva mil-Linja Baži sa Ġimgha 96 għad-Data Kombinata mill-Istudji View 1 u View 2

F'analizi ta' data kkombinata ta' VIEW 1 u VIEW 2, aflibercept wriet bibliet ta' sinifikanza klinika mil-linja baži 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'gimgha 96, u 2-4% tal-pazjenti kellhom bżonn l-injezzjonijiet kollha fuq baži 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 baži, it-tip ta' leżjoni, id-daqs tal-ferita) f'kull studju u fl-analizi kkombinata kienu konsistenti mar-riżultati fil-popolazzjonijiet globali.

ALTAIR kien studju ta' 96 gimgha b'hafna ċentri, *randomised, open-label* fuq 247 pazjent Ġappuniż b'AMD imxarba li qatt ma rċewew trattament qabel, maħsub biex jevalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' aflibercept wara żewġ intervalli ta' aġġustament differenti (gimaghatejn u 4 gimghat) 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'gimgha 16, il-pazjenti kienu randomised 1:1 f'żewġ gruppi ta' trattament: 1) aflibercept ittratta u estendi b'aġġustamenti ta' gimaghatejn u 2) aflibercept ittratta u estendi b'aġġustamenti ta' 4 gimghat. 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 għaż-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 inkluz 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 wieħed, *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 dożi konsekuttivi ta' darba kull xahar segwiti b'estensjoni għal intervall ta' trattament ta' kull xahrejn kontra kors ta' dożaġġ ta' ittratta u estendi mibdi wara l-ewwel sena ta' trattament.

L-istudju ARIES esplora wkoll il-persentaġġ ta' pazjenti li kienu jeħtieġu trattament aktar frekwenti minn kull 8 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 jerggħu jigu 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-tmiem 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 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-istudju dwar CRVO, madwar 52% (112/217) tal-pazjenti randomised għal trattament b'aflibercept kellhom età ta' 65 sena jew aktar, u madwar 18% (38/217) kellhom età ta' 75 sena jew aktar. Fiż-żewġ studji, il-pazjenti kienu assenjati b'mod randomised fi proporzjon ta' 3:2 biex jirċievu 2 mg aflibercept kull 4 ġimgħat (2Q4), jew għall-grupp ta' kontroll biex jirċievu injezzjonijiet mingħajr medikina kull 4 ġimgħat għal total ta' 6 injezzjonijiet.

Wara injezzjonijiet ta' kull xahar għal 6 xhur konsekuttivi, il-pazjenti rċewu trattament biss jekk laħqu kriterji speċifikati minn qabel għal trattament mill-ġdid, hlief għall-pazjenti fil-grupp ta' kontroll fl-istudju GALILEO li komplew jirċievu kura mingħajr medikina (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 muriġa 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^Ċ) fl-istudji 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 ^Ċ kif imkejje mill-punteġġ ta' ittri minn ETDRS ^Ċ 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,Ċ,D,E} (CI ta' 95%)	21.7 (17.4, 26.0)		12.7 (7.7, 17.7)		11.8 (6.7, 17.0)		14.7 (10.8, 18.7)		13.2 (8.2, 18.2)		7.6 (2.1, 13.1)	
valur p	p < 0.0001		p < 0.0001		p < 0.0001		p < 0.0001		p < 0.0001		p=0.0070	

^{A)} Id-differenza hi 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 ≤ 20/200)

^{Ċ)} BCVA - *Best Corrected Visual Acuity*; L-Aħjar Akutezza Viżiva Kkoreġuta

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

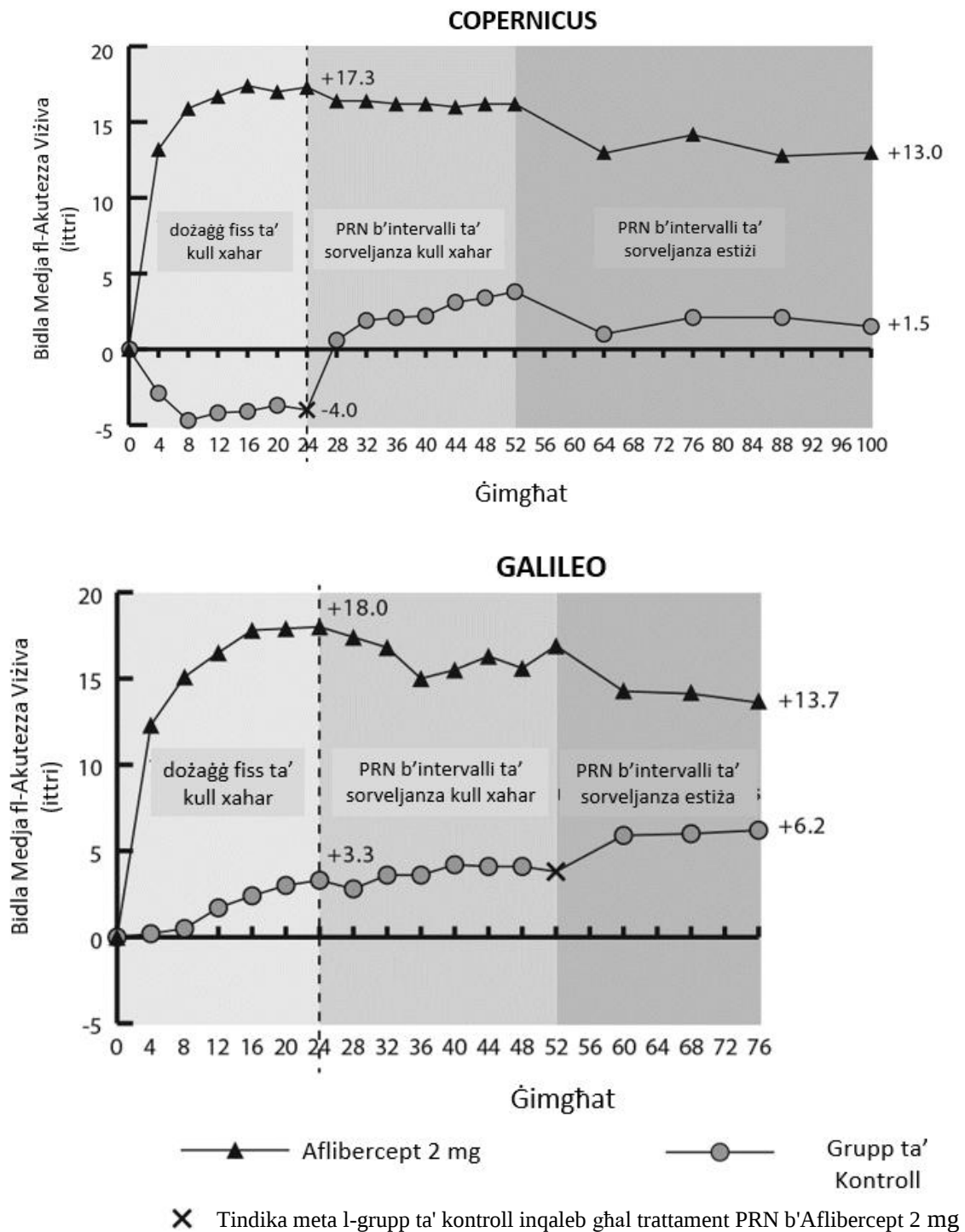
LOCF - *Last Observation Carried Forward*: L-Aħħar Osservazzjoni Trasferita 'l quddiem

SD - *Standard deviation*: Devjazzjoni standard

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

- ^{D)} Differenza medja ta' LS u intervall ta' kunfidenza bbażati fuq mudell ANCOVA bi grupp ta' trattament ta' fatturi, reġjun (l-Amerika kontra l-bqija tad-dinja għal COPERNICUS u l-Ewropa kontra l-Asja/Paċifiku għal GALILEO) u għall-kategorija ta' BCVA fil-linja bażi ($> 20/200$ u $\leq 20/200$)
- ^{E)} Fl-istudju COPERNICUS, il-pazjenti tal-grupp ta' kontroll setgħu jirċievu aflibercept fuq bażi skont il-bżonn bi frekwenza sa kull 4 ġimgħat matul ġimgħa 24 sa ġimgħa 52; il-pazjenti kellhom visti kull 4 ġimgħat.
- ^{F)} Fl-istudju COPERNICUS, il-pazjenti fil-grupp ta' kontroll kif ukoll dawk ta' aflibercept 2 mg irċewu aflibercept 2 mg fuq bażi skont il-bżonn bi frekwenza sa kull 4 ġimgħat li bdew minn ġimgħa 52 sa ġimgħa 96; il-pazjenti kellhom visti mandatorji kull 3 xhur iżda setgħu ġew invistati b'mod aktar frekwenti sa kull 4 ġimgħat jekk meħtieġ.
- ^{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 ġimgħat li bdew minn ġimgħa 52 sa ġimgħa 68; il-pazjenti kellhom visti mandatorji kull 8 ġimgħat.

Figura 2: Bidla Medja mil-Linja Bazi sa Ġimgħa 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 medicina kellhom CRVO perfuża fil-linja bażi. F'ġimgħa 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'ġimgħa 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 minghajn mediqina kellhom CRVO perfuza fil-linja baqi. F' gimgħa 24, dan kien 87.4% (n = 90) fil-grupp ta' aflibercept u 58.6% (n = 34) fil-grupp minghajn mediqina. Dawn il-proporzjonijiet kienu miżmuma f' gimgħa 100 b' 76.8% (n = 76) fil-grupp ta' aflibercept u 78% (n = 39) fil-grupp minghajn mediqina. Pazjenti fil-grupp minghajn mediqina kienu eligibbli biex jirċievu aflibercept minn gimgħa 24.

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

Fl-analiżi tad-data kkombinata ta' GALILEO u COPERNICUS, aflibercept wera bidliet klinikament sinifikanti mil-linja baqi 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 zieda ta' 15-il ittra fl-Aħjar Akutezza Viżiva Kkoreġuta (BCVA - *Best Corrected Visual Acuity*).

Edima makulari sekondarja għal BRVO

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

Fl-istudju VIBRANT, il-punt finali primarju tal-effikaċja kien il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu zieda ta' mill-inqas 15-il ittra fil-BCVA f' gimgħa 24 meta mqabbel mal-linja baqi 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' gimgħa 24 meta mqabbel mal-linja baqi, 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' gimgħa 24 (grupp ta' Kontroll Aktiv/aflibercept 2 mg), li wassal għal titjib fl-akutezza viżiva b' madwar 5 ittri minn gimgħa 24 sa gimgħa 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' zieda ta' ≥15-il ittra mil-Linja bażi (%)	52.7%	26.7%	57.1%	41.1%
Differenza miżuna ^{A,B)} (%) (CI ta' 95%)	26.6% (13.0, 40.1)		16.2% (2.0, 30.5)	
valur p	p=0.0003		p=0.0296	
Bidla medja f' BCVA kif imkejjel mill-punteġġ ta' ittri tal-ETDRS mil-Linja bażi (SD)	17.0 (11.9)	6.9 (12.9)	17.1 (13.1)	12.2 (11.9)
Differenza fil-medja ta' LS ^{A,C)} (CI ta' 95%)	10.5 (7.1, 14.0)		5.2 (1.7, 8.7)	
valur p	p<0.0001		p=0.0035 ^{F)}	

^{A)} Id-differenza hi aflibercept 2 mg Q4 ġimghat minghajr il-Kontroll fejn il-pazjenti rċewew il-Lejżer

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

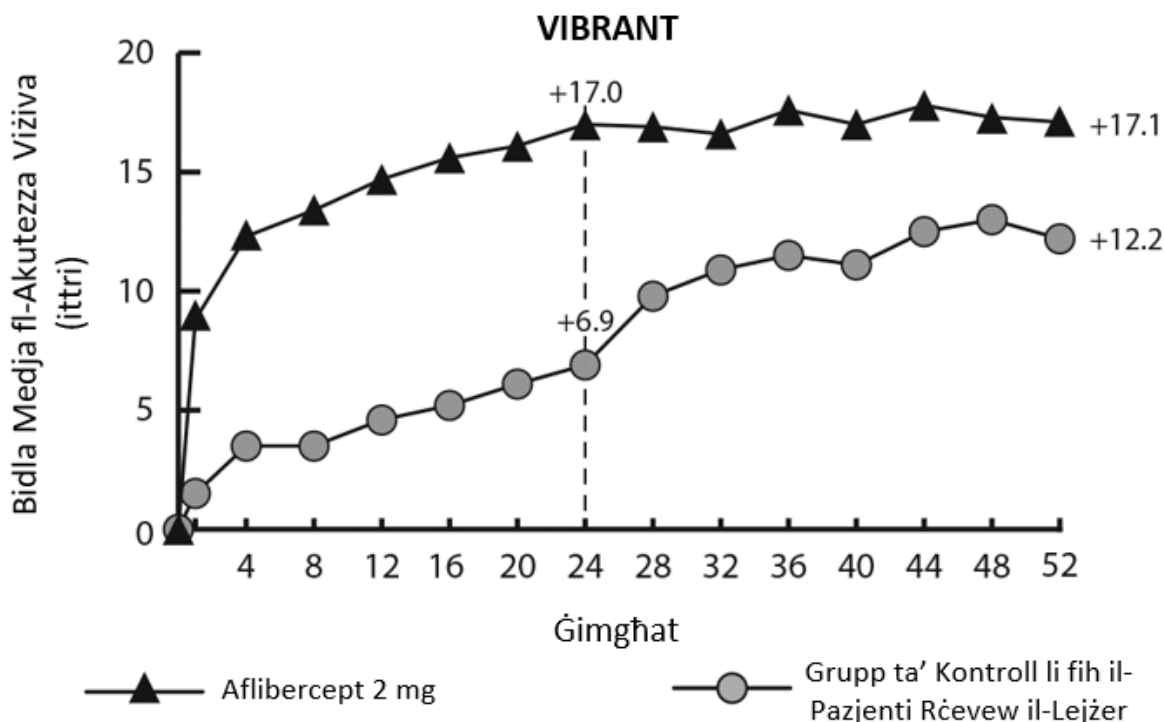
^{C)} Differenza medja ta' LS u CI ta' 95% ibbażati fuq mudell ANCOVA bil-grupp ta' trattament, kategorija ta' BCVA fil-linja bażi (> 20/200 u ≤ 20/200) u r-reġjun (Amerika ta' Fuq vs. il-Ġappun) bħala effetti fissi, u BCVA fil-linja bażi bħala kovarjabbli.

^{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' 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.

^{F)} Valur p nominali

Figura 3: Bidla medja f'BCVA kif Imkejla 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 eliġibbli għal trattament ta' salvataġġ b'aflibercept minn ġimgha 24, il-proporzjon ta' pazjenti li kellhom perfużjoni żdied għal 78% sa ġimgha 52.

Edima makulari diabetika

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'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 wiehed minn 3 korsijiet ta' dożaġġ:

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

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

Fiż-żewġ studji, il-punt finali primarju tal-effikaċja kien il-bidla medja mil-linja bażi f'BCVA f'ġimgha 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 ġimgha 100.

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

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}					
	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,Ċ,E} (CI ta' 97.5%)	9.1 (6.3, 11.8)	9.3 (6.5, 12.0)		8.2 (5.2, 11.3)	10.7 (7.6, 13.8)		10.45 (7.7, 13.2)	12.19 (9.4, 15.0)		10.1 (7.0, 13.3)	10.6 (7.1, 14.2)	
Proporzjon ta' pazjenti b'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 Agġustatta ^{D,Ċ,E} (CI ta' 97.5%)	24% (13.5, 34.9)	23% (12.6, 33.9)		19.0% (8.0, 29.9)	26.1% (14.8, 37.5)		23% (13.5, 33.1)	34% (24.1, 44.4)		20.1% (9.6, 30.6)	25.8% (15.1, 36.6)	

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

^B Medja ta' LS u CI ibbażati fuq mudell ANCOVA b'kejl ta' BCVA fil-linja bażi 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 aġġustata skont ir-reġjun (Ewropa/Awstralja vs. il-Ġappun) għal VIVID^{DME} u storja medika ta' MI jew CVA għal VISTA^{DME}

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

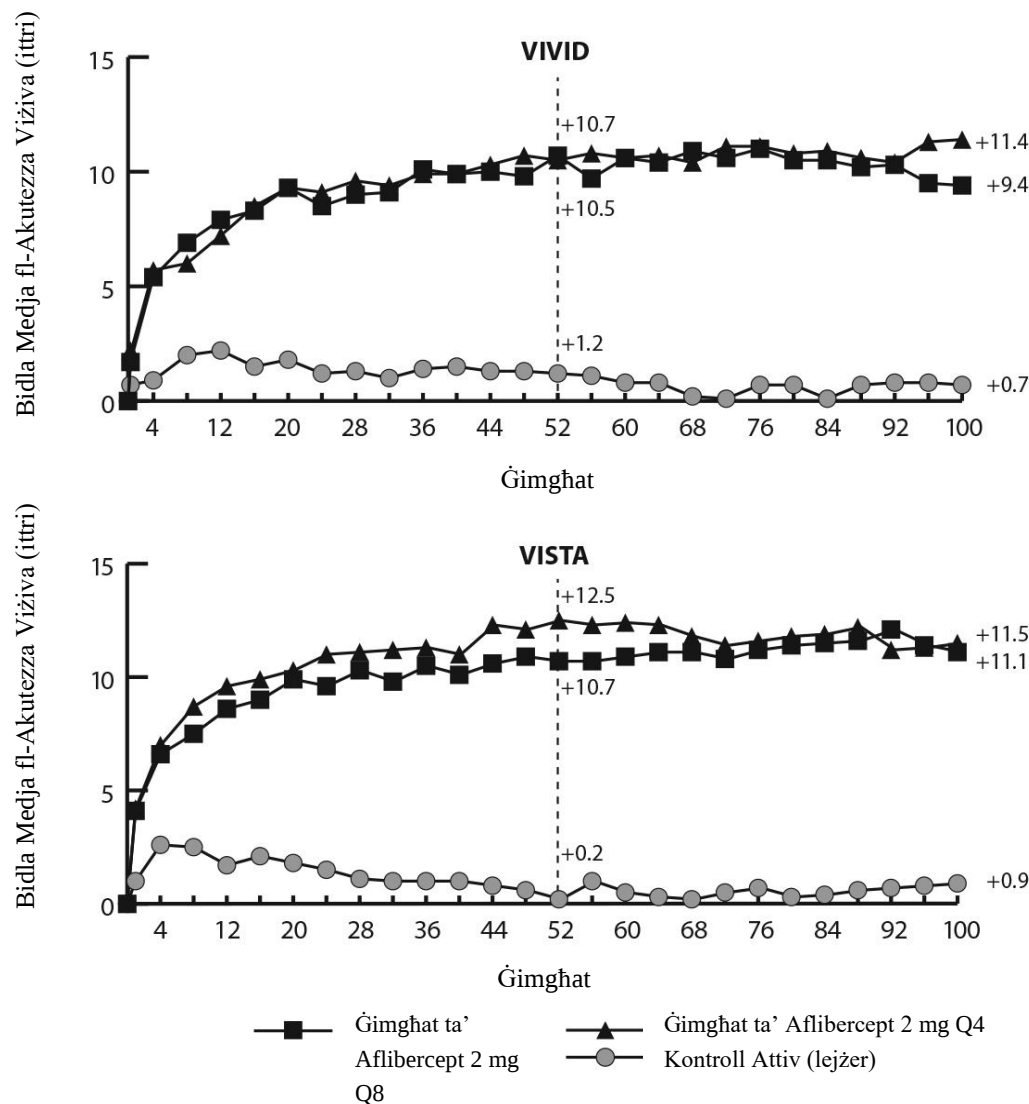
ETDRS - *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*: Studju dwar Trattament Bikri ta' Retinopatija Dijabetika

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

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

CI: Intervall ta' kunfidenza

Figura 4 Bidla Medja f'BCVA kif Imkejla mill-Punteġġ 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' 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-ghajnejn u mhux fl-ghajnejn (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 mehtieg (2PRN fejn il-pazjenti ġew osservati kull 4 ġimghat u injettati meta mehtieg 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 medikina, 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 medikina 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 medikina kienu eliġibbli biex jirċievu l-ewwel doża ta' aflibercept. Wara dan, il-pazjenti fiż-żewġ gruppi komplew ikunu eliġibbli għall-injezzjonijiet addizzjonali f'każ ta' persistenza tal-marda jew rikorrenza.

Id-differenza bejn il-gruppi ta' trattament kienet statistikament sinifikanti favur aflibercept għall-punt finali primarju (bidla f'BCVA) u l-punt finali sekondarju konfermattiv tal-effikaċja (proporzjon ta' pazjenti li ziedu 15-il ittra f'BCVA) f'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 taht.

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 minghajr mediċina (N = 31)	Aflibercept 2 mg (N = 90)	Trattament minghajr 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' pazjenti b'żieda ta' ≥15-il ittra mil-linja bażi	38.9%	9.7%	50.0%	29.0%
Differenza miżuna ^{D, F)} (CI ta' 95%)	29.2% (14.4, 44.0)		21.0% (1.9, 40.1)	

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

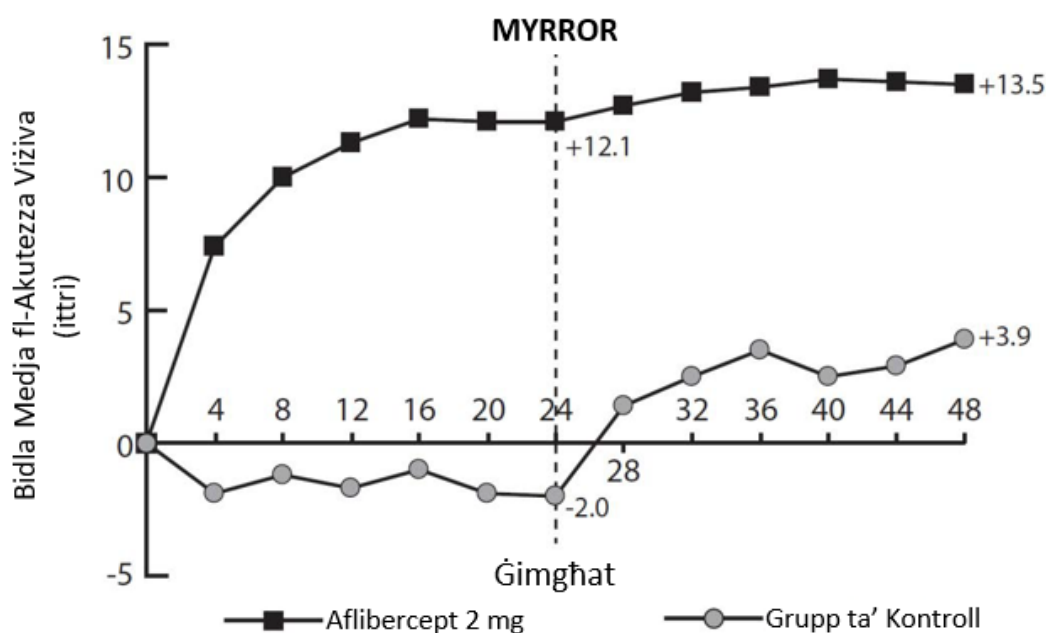
I) Medja ta' LS: Medja ta' *least squares* derivata minn mudell ANCOVA

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 kovarjant.

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

Figura 5: Bidla Medja mil-Linja Bażi sa 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 b'aflibercept f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika f'AMD imxarra, CRVO, BRVO, DME u popolazzjonijiet ta' CNV mijopika (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Aflibercept 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 imxarra 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 kwazi 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-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 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-pressjoni 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 Opuviz huwa terapewtiku fuq bażi ta' proteina, ma sarux studji dwar il-metaboliżmu.

Aflibercept hieles jehel ma' VEGF biex jifforma 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-immieħer 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/għajn fix-xadini l-esponiment sistemiku għal aflibercept ħieles kien 42 u 56 darba oġġla bbażat fuq C_{max} u l-AUC meta mqabbel mal-valuri korrispondenti osservati f'pazjenti adulti, u darbtejn oġġla bbażat fuq is- C_{max} meta mqabbel mal-valuri korrispondenti osservati fi trabi li twieldu qabel iż-żmien.

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 ħieles 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-vini b'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 ħieles 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

Sodium dihydrogen phosphate dihydrate
Di-sodium hydrogen phosphate dihydrate
Sucrose
Polysorbate 20 (E 432)
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

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

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

29 xahar

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Aħżen fi frigġ (2 °C sa 8 °C).
Tagħmlux fil-frizja.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Il-folja mhux miftuħa tista' tinħażen barra mill-frigġ f' temperatura taħt 30 °C għal pejodu sa 3 ijiem. Wara li tinfetah il-folja, ipproċedi f' kondizzjonijiet aseptiċi.

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

Soluzzjoni f' siringa mimlija għal-lest (cyclo olefin polymer) b' marka tad-doża, b' tapp tal-plaġer (lastku tal-isoprene-isobutene klorinat) u adapter Luer lock b' għatu tal-ponta (lastku tal-isoprene-isobutene klorinat). Kull siringa mimlija għal-lest fiha volum li jista' jiġi estratt ta' mill-inqas 0.1 mL. Daqs tal-pakkett ta' siringa mimlija għal-lest waħda.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

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

Tiftax il-folja tas-siringa mimlija għal-lest sterili barra mill-kamra tal-ġhoti nadifa. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-igijiet lokali.

Is-siringa mimlija għal-lest fiha aktar mid-doża rakkomandata ta' 2 mg aflibercept (ekwivalenti għal 0.05 mL) għal pazienti adulti. Ara s-sezzjonijiet li ġejjin "Użu fil-popolazzjoni adulta".

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 wiehed minn dawn, armi l-prodott mediċinali.

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

Nota: Id-doża trid tiġi ssettjata għal 0.05 mL.

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

Deskrizzjoni tal-apparat

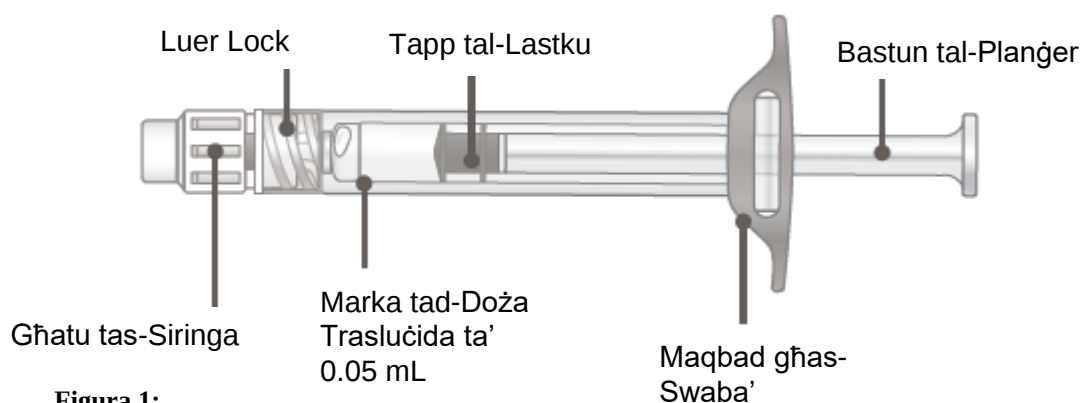


Figura 1:

Is-siringa mimlija għal-lest fiha aktar volum mid-doża rakkomandata (0.05 mL), parti mill-volum li hemm ġo-s-siringa jrid jintrema qabel l-ġhoti.

Pass 1: Ipprepara

- Kun żgur li l-pakkett tiegħek fih siringa sterili mimlija għal-lest fi trej issiġillat.
- Żomm is-siringa fit-trej sterili sakemm tkun lesta għall-użu.
- Nehhi l-għatu mit-trej tas-siringa u nehhi s-siringa billi tuża teknika aseptika.

Pass 2: Spezzjona s-siringa

- Opuviz għandu jkun bla kulur sa isfar ċar.
- **Tużax** is-siringa mimlija għal-lest jekk:

- ikun hemm xi frak, telf tal-kulur jew tkun tidher imċajpra.
- is-siringa tkun bil-hsara.
- l-ghatu tas-siringa ma jkunx magħluq għalkollox.
- il-lastku griż ikun viżibbli fil-parti trasparenti tal-ghatu tas-siringa meta żżomm is-siringa vertikament fil-livell tal-ghajnejn (ara Figura 2), li jindika li s-siringa giet imbagħbsa.



Figura 2:

Pass 3: Nehhi l-ghatu tas-siringa

- Dawwar (**tiġbidx** u **tiksirx**) l-ghatu tas-siringa billi żżomm is-siringa f'id waħda u l-ghatu tas-siringa bis-saba' l-kbir u s-saba' l-werrej tal-id l-oħra (ara Figura 3).

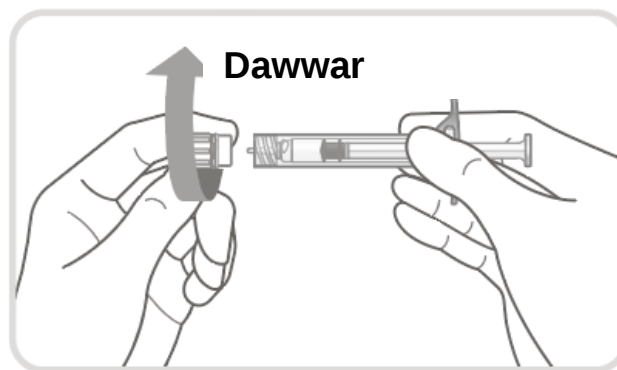


Figura 3:

Pass 4: Wahhal il-labra

- Wahhal labra sterili tal-injezzjoni ta' 30 G x ½ pulzier sew mas-siringa billi tinvitaha sew mal-Luer lock (ara Figura 4).
- Nehhi l-ghatu tal-labra bir-reqqa billi tiġbdu dritt 'il barra, meta tkun lest biex tagħti Opuviz.

Nota: *Fl-ebda hin ma għandek timsaħ il-labra.*

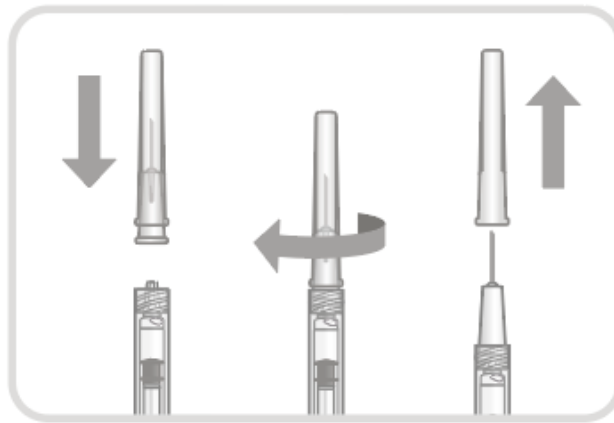


Figura 4:

Pass 5: Nehhi l-bżieġaq tal-arja

- Żomm is-siringa dritta bil-labra tħares 'il fuq.
- Jekk ikun hemm xi bżieġaq tal-arja, tappap is-siringa bil-mod b'subgħajk sakemm il-bżieġaq jitilgħu 'l fuq (ara Figura 5).

Nota: *Fl-ebda hin ma għandek tiġbed lura l-bastun tal-plaġer, biex tevita li tikkomprometti l-isterilità tal-prodott.*

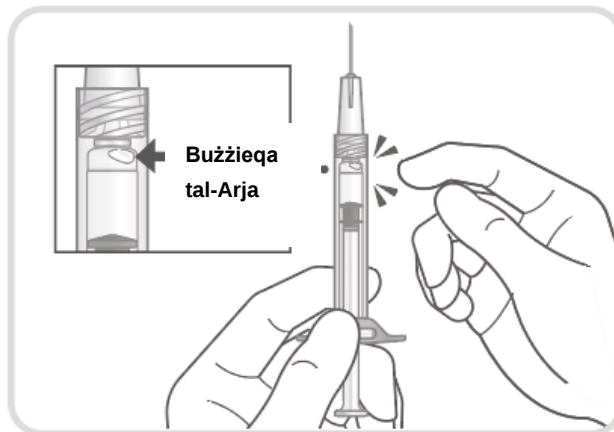


Figura 5:

Pass 6: Nehhi l-arja u aġġusta d-doża tal-mediċina

- Żomm is-siringa fil-livell tal-ġhajnejn.
- Hares mill-qrib u sib il-marka trasluċida tad-doża.
- Imbotta l-bastun tal-plaġer bir-reqqa sakemm **it-tarf tond ta' fuq taht** it-tapp tal-lastku jkun allinjat mal-marka trasluċida tad-doża ta' 0.05 mL (ara Figura 6).
- Jista' jkun li thoss reżistenza meta t-tapp tal-lastku jmiss mal-marka tad-doża. Ir-reżistenza tindika li ntlahaq il-volum korrett tad-dożaġġ ta' Opuviz.

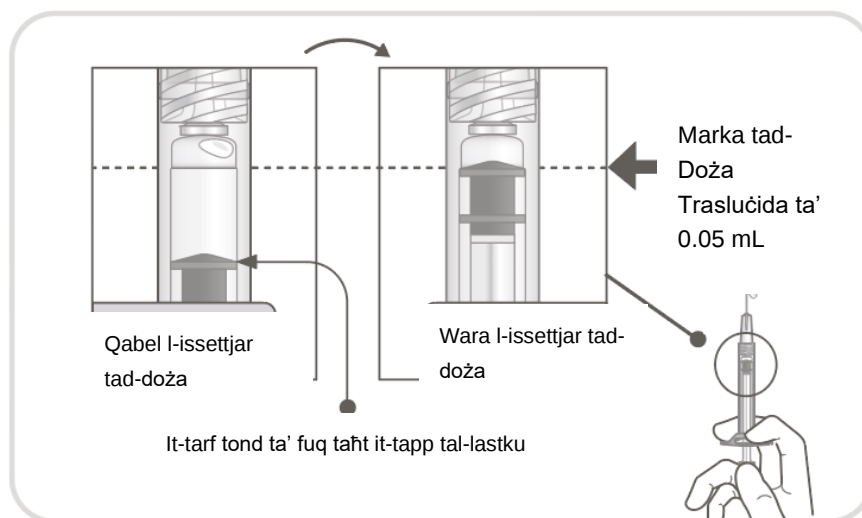


Figura 6:

Pass 7: Injetta

- Il-proċedura tal-injezzjoni għandha titwettaq taħt kundizzjonijiet aseptiċi.
- Dahhal il-labra fis-sit tal-injezzjoni.
- Injetta bil-mod sakemm it-tapp tal-lastku jilhaq il-qiegħ tas-siringa biex tagħti l-volum ta' 0.05 mL.
- Għandu jintuża sit sklerali differenti għall-injezzjonijiet ta' wara.

Pass 8: Armi

Nota: Wara l-injezzjoni, terġax twahhal l-ghatu fuq il-labra jew taqlaghha mis-siringa. Dan jista' jwassal għal korrimment ikkawżat mit-tingiż tal-labra.

- Is-siringa mimlija għal-lest għandha tintuża darba biss. L-estrazzjoni ta' diversi doži minn siringa mimlija għal-lest tista' żżid ir-riskju ta' kontaminazzjoni u infezzjoni sussegwenti.

Armi kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew is-siringa użata flimkien mal-labra kif jitolbu l-liġijiet lokali jew f'kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu.

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

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

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

EU/1/24/1865/003

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 27 ta' Novembru 2025

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNESS II

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

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

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

Samsung Biologics Co., Ltd.
300, Songdo bio-daero
Yeonsu-gu, Incheon, 21987,
Ir-Repubblika tal-Korea

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

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

Jekk il-prezentazzjoni ta' PSUR u l-aġġornament ta' RMP jikkoincidu, dawn jistgħu jiġu pprezentati fl-istess hin.

Sistema ta' Farmakovigilanza

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

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

Il-MAH qabel li jipprovdi materjal edukattiv tal-UE għal Opuviz. Qabel jitqiegħed fis-suq u matul iċ-ċiklu tal-hajja 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 Opuviz, kliniki oftalmologiċi fejn Opuviz 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 30G, u l-angolu tal-injezzjoni
- Il-kunjett huwa għal użu ta' darba biss
- Il-ħtieġa li jitneħħa l-volum żejjed tas-siringa qabel ma tinjetta Opuviz biex tiġi evitata doża eċċessiva
- Monitoraġġ tal-pazjent wara injezzjoni ġol-vitriju inkluż monitoraġġ għall-akutezza viżiva u żieda tal-pressjoni fl-għajjn wara l-injezzjoni
- Sinjali u sintomi ewlenin ta' avvenimenti avversi relatati ma' injezzjoni ġol-vitriju li jinkludu edoftalmite, infjammazzjoni ġol-għajjn, żieda fil-pressjoni ġewwa l-għajjn, 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 Opuviz

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'Opuviz
- Kif tipprepara għal trattament b'Opuviz
- X'inhuma l-passi wara trattament b'Opuviz
- Sinjali u sintomi ewlenin ta' avvenimenti avversi serji inkluż edoftalmite, infjammazzjoni ġol-għajjn, pressjoni ġewwa l-għajjn miżjuda, tiċrita tal-epitelju tal-pigment tar-retina u katarretta
- Meta għandhom ifittxu attenzjoni urgenti mill-fornitur tal-kura tas-saħħa tagħhom
- Pazjenti nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv u nisa tqal m'għandhomx jużaw Opuviz

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KARTUNA
Kunjett + labra biex tiffiltra**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA/I ATTIVAI

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: Sodium dihydrogen phosphate dihydrate; di-sodium hydrogen phosphate dihydrate;
Sucrose; E 432; Ilma għall-injezzjonijiet

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni

Kunjett wiehed fih 4 mg aflibercept f'0.1 mL ta' soluzzjoni (40 mg/mL).
Labra 18G biex tiffiltra
Jipprovdi 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.
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 (2 °C sa 8 °C). 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

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

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

EU/1/24/1865/002

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 + labra biex tiffiltra

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Opuviz 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

Volum li jista' jiġi estratt 0.1 mL

6. OHRAJN

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA/I ATTIVA/I

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: Sodium dihydrogen phosphate dihydrate; di-sodium hydrogen phosphate dihydrate;
Sucrose; E 432; Ilma għall-injezzjonijiet

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni

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

Ahżen fi frigġ (2 °C sa 8 °C). Tagħmlux fil-friża.
Ahżen 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

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

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

EU/1/24/1865/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Opuviz 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

Volum li jista' jiġi estratt 0.1 mL

6. OHRAJN

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA/I ATTIVAI

Siringa 1 mimlija għal-lest fiha 4 mg aflibercept f' 0.1 mL ta' soluzzjoni (40 mg/mL).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: E 432, Sodium dihydrogen phosphate dihydrate; di-sodium hydrogen phosphate dihydrate;
Sucrose; Ilma għall-injezzjonijiet

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni

Kunnett 1 mimlija għal-lest fiha 4 mg aflibercept f' 0.1 mL ta' soluzzjoni (40 mg/mL).
Jipprovdi 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 f' kamra tal-ġhoti nadifa 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

Ahžen fi frigġ.
Tagħmlux fil-friża.
Ahžen 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

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

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

EU/1/24/1865/003

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 LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOJL TAL-FOLJA
Siringa mimlija ghal-lest

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Opuviz 40 mg/mL soluzzjoni għall-siringa mimlija għal-lest
aflibercept

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA/I ATTIVA/I

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Jipprovdi doża waħda ta' 2 mg/0.05 mL.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Iftaħ il-folja sterili f'kamra tal-ghoti nadifa biss.

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

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

Samsung Bioepis NL B.V.

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Opuviz 40 mg/mL injezzjoni
aflibercept
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

Volum li jista' jiġi estratt 0.1 mL

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent adult

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

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

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

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

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhum Opuviz u għalxiex jintuża

Opuviz 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 dijabetika (DME - *diabetic macular oedema*).
- indeboliment fil-vista kkawżat minn neovaskularizzazzjoni korojdali mijopika (CNV mijopika - *myopic choroidal neovascularisation*)

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

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

F'pazjenti b'CRVO, iseħħ sadd fil-kanal prinċipali tad-demem li jgħorr id-demem 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 tintefah 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 diabetika 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 tintnefah bil-fluwidu, il-vista ċentrali tiċċajpar.

Opuviz gie muri li jwaqqaf it-tkabbir ta' kanali tad-demmi mhux normali għodda fl-għajn li ħafna drabi jnissu fluwidu jew jinfasdu. Opuviz jista' jgħin jistabbilizza, u f'ħafna każijiet, itejjeb it-telf tal-vista relatat ma' AMD imxarba, CRVO, BRVO, DME u CNV mijopika.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Opuviz

Mhux se tingħata Opuviz

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

Twissijiet u prekawżjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tingħata Opuviz:

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

Barra dan, huwa importanti għalik li tkun taf li:

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

L-użu sistemiku ta' inibituri ta' VEGF, sustanzi simili għal dawk li jinsabu f'Opuviz, 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' Opuviz fl-għajn. Hemm *data* 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, Opuviz 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-demem 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’Opuviz.

Tfal u adolexxenti

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

Mediċini oħra u Opuviz

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’ Opuviz.
- M’hemmx esperjenza bl-użu ta’ Opuviz f’nisa tqal. Opuviz 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’Opuviz.
- Ammonti żgħira ta’ aflibercept jistgħu jgħaddu fil-halib tas-sider tal-bniedem. L-effetti fuq trabi tat-twelid/trabi li jkunu qed jiġu mreda’ mhumex magħrufa. Opuviz mhux rakkomandat waqt it-treddigh. Jekk inti mara li qed treda’, iddiskuti dan mat-tabib tiegħek qabel it-trattament b’Opuviz.

Sewqan u thaddim ta’ magni

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

Opuviz fih

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

3. Kif se tinghata Opuviz

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

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

Opuviz jingħata bħala injezzjoni fl-ġħajn (injezzjoni ġol-vitriju).

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

AMD imxarrba

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Edima makulari dijabetika (DME - diabetic macular oedema)

Pazjenti li għandhom DME se jiġu kkurati b'injezzjoni waħda kull xahar għall-ewwel 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-kondizzjoni 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'Opuviz jekk jiġi determinat li mhux qed tibbenefika minn trattament kontinwu.

CNV mijopika

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

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

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

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

Istruzzjonijiet dettaljati dwar l-użu jinsabu fi tmiem il-fuljett taħt "Kif tipprepara u tagħti Opuviz lill-adulti".

Jekk tinsa tiegħu doża ta' Opuviz

Aghmel appuntament ġdid għal vista u injezzjoni.

Jekk twaqqaf it-trattament b'Opuviz

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 jseħħu **reazzjonijiet allergiċi** (sensittività eċċessiva). **Dawn jistghu jkunu serji u jeħtieġu li tikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament.**

Bl-ghoti ta' Opuviz, jista' jkun hemm xi effetti sekondarji li jaffettwaw lill-ghajnejn li jseħħu 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** (emorraġija fil-vitriju), **qluġh tas-sustanza li qisgħa ġell ġewwa l-ghajn minn mar-retina** (qluġh tal-vitriju), u **żieda tal-pressjoni 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 (emorraġija fir-retina)
- ghajn ħamra ikkawżata minn fsada minn kanali zġhar tad-demmi fis-saffi ta' barra tal-ghajn
- uġiġh fl-ghajn

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

- qluġh jew tiċrita ta' wiehed mis-saffi fin-naha 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)
*Kondizzjonijiet magħrufa li huma assoċjati ma' AMD imxarrba; osservati biss f'pazjenti b'AMD imxarrba.
- degenerazzjoni tar-retina li tikkawża disturb fil-vista
- fsada fl-ghajn (emorraġija fil-vitriju)
- ċertu forum ta' ċpar fil-lenti (katarretti)

- ħsara fis-saff ta' quddiem tal-boċċa tal-ġħajn (il-kornea)
- żieda fil-pessjoni ġewwa l-ġħajn
- tikek li jiċċaqalqu fil-vista (tikek)
- qluġħ tas-sustanza qisġħa ġel ta' ġol-ġħajn minn mar-retina (qluġħ tal-vitriju, li jwassal għal leħħ ta' dawl flimkien ma tikek)
- sensazzjoni ta' xi ħaġa barranija fl-ġħajn
- żieda fid-dmugħ
- nefħa tal-kappell tal-ġħajn
- fsada fis-sit tal-injezzjoni
- ħmura fl-ġħajn

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

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

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 qisġħa ġel ta' ġol-ġħajn
- materja fl-ġħajn

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

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

Fil-provi kliniċi, kien hemm żieda fl-inċidenza ta' fsada minn kanali żġħar tad-demmm fis-saffi ta' barra tal-ġħajn (emorraġija fil-konguntiva) f'pazjenti b'AMD imxarrba li kienu qed jirċievu sustanzi li jraququ 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 dawkk li jinsabu f'Opuviz, 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' Opuviz fl-ġħajn.

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Opuviz

- 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 gurnata ta' dak ix-xahar.
- Aħżen fi friġġ (2°C sa 8°C). Tagħmlux fil-friża.
- Il-kunjett mhux miftuħ jista' jinħażen barra mill-friġġ f' temperatura ambjentali sa 30 °C għal perjodu sa 3 ijiem.
- Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.
- Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ 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 oħra

X'fih Opuviz

- Is-sustanza attiva hi: aflibercept. Kunjett wieħed fih volum li jista' jiġi estratt ta' mill-inqas 0.1 mL, ekwivalenti għal mill-inqas 4 mg aflibercept. Kunjett wieħed jagħti doża ta' 2 mg aflibercept f' 0.05 mL.
- Is-sustanzi l-oħra huma: Sodium dihydrogen phosphate dihydrate, di-sodium hydrogen phosphate dihydrate, sucrose, polysorbate 20 (E 432), ilma għall-injezzjonijiet.

Għal aktar informazzjoni ara 'Opuviz fih' fis-sezzjoni 2.

Kif jidher Opuviz u l-kontenut tal-pakkett

Opuviz huwa soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni) f' kunjett. Is-soluzzjoni hija ċara, bla kulur sa isfar ċar.

Daqs tal-pakkett ta' kunjett wieħed + labra biex tiffiltra.

Daqs tal-pakkett ta' kunjett wieħed.

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

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

In-Netherlands

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f' XX/SSSS.

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

<-----

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

Kif tipprepara u tagħti Opuviz lill-adulti

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

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

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

Pakkett tal-kunjetti biss

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

- labra biex tiffiltra ta' 5 μ m (18-G x 1½")
- labra tal-injezzjoni (30-G x ½")
- siringa sterili ta' 1 mL (li tinkludi marka ta' 0.05 mL)

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

Pakkett ta' kunjett + labra biex tiffiltra

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

- labra biex tiffiltra ta' 5 μ m (18-G x 1½", 1.2 mm x 40 mm, ipprovduta)
- labra tal-injezzjoni (30-G x ½", mhux inkluża f'dan il-pakkett)
- siringa sterili ta' 1 mL (li tinkludi marka ta' 0.05 mL, mhux inkluża f'dan il-pakkett)

Labra biex tiffiltra:

Labra biex tiffiltra, mhux għall-injezzjoni tal-ġilda. Tpoġġix il-labra biex tiffiltra fl-*autoclave*. Tużahieħ jekk l-ippakkjar individwali jkollu l-ħsara. Armi l-labra biex tiffiltra użata f'kontenitur approvat biex fih jingħabru oġġetti li jaqtgħu jew bil-ponta.

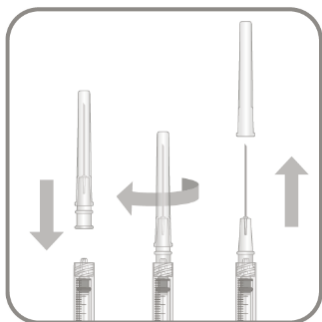
Attenzjoni: L-użu mill-ġdid tal-labra biex tiffiltra jista' jwassal għal infezzjoni jew mard/korrimient ieħor. Għall-injezzjoni ġol-vitriju għandha tintuża labra tal-injezzjoni ta' 30 G x ½ pulzier.

Istruzzjonijiet dwar l-użu tal-kunjett:

1. Neħhi l-għatu tal-plastik u ddiżinfetta l-parti ta' barra tat-tapp tal-lastku tal-kunjett.

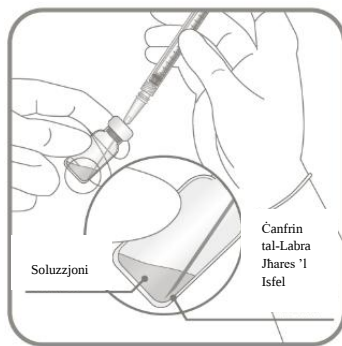


2. Wahhal il-labra biex tiffiltra ta' 18-G $\times$ 1 ½ pulzier, 5 mikroni, ma' siringa sterili ta' 1 mL.



3. Imbotta l-labra biex tiffiltra lejn iċ-ċentru tat-tapp tal-kunjett sakemm il-labra tkun kompletament imdahhla fil-kunjett u l-ponta tkun qed tmiss il-qiegħ jew it-tarf tal-qiegħ tal-kunjett.

4. Bl-użu ta' teknika asettika, iġbed il-kontenut kollu tal-kunjett ta' Opuviz għal ġos-siringa, waqt li żżomm il-kunjett f'pożizzjoni wieqfa, kemxejn immejjel sabiex tkun tista' tiġbed il-kontenut kollu. Biex tevita l-introduzzjoni tal-arja, żgura li ċ-ċanfrin (bevel) tal-labra biex tiffiltra jkun mġhaddas fil-likwidu. Kompli mejjel il-kunjett waqt li qed tiġbed filwaqt li żżomm iċ-ċanfrin tal-labra biex tiffiltra mġhaddas fil-likwidu.

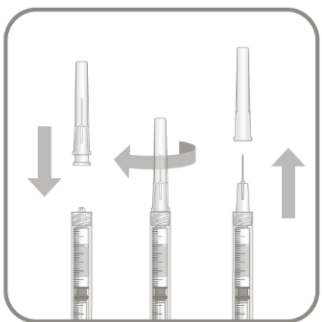


5. Żgura li l-lastta tal-plaġer tingibed lura b'mod suffiċjenti meta tbattal il-kunjett sabiex tbattal kompletament il-labra biex tiffiltra.

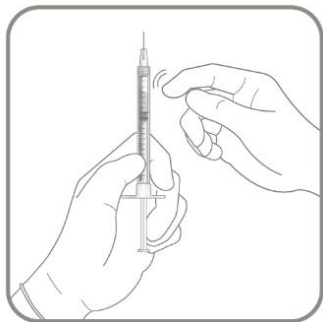
6. Neħhi l-labra biex tiffiltra u armiha kif suppost.

Nota: Il-labra biex tiffiltra m'għandhiex tintuża għall-injezzjoni ġol-vitriju.

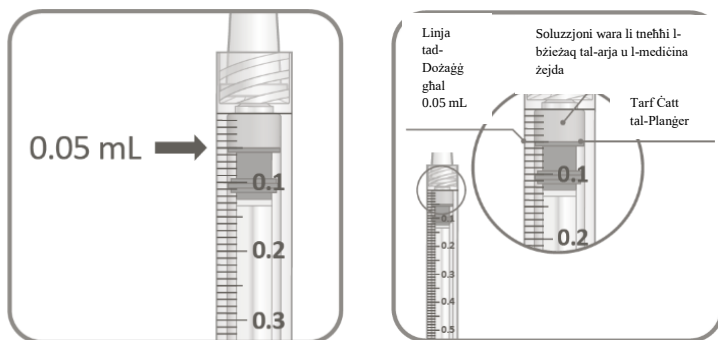
7. Bl-użu ta' teknika asettika, dawwar b'mod sod labra tal-injezzjoni ta' 30-G $\times$ ½ pulzier fuq il-ponta tas-siringa.



8. Waqt li qed iżzomm is-siringa bil-labira thares 'il fuq, iċċekkja s-siringa għall-bżieġaq. Jekk hemm il-bżieġaq, taptap is-siringa bil-mod b' subgħajk sakemm il-bżieġaq jitilgħu fil-wiċċ.



9. Elimina l-bżieġaq kollha u neħhi l-prodott mediċinali żejjed billi tagħfas il-plaġer bil-mod sabiex it-tarf ċatt tal-plaġer jallinja mal-linja li timmarka 0.05 mL fuq is-siringa.



10. Il-kunjett huwa għall-użu ta' darba biss. L-estrazzjoni ta' dozi multipli minn kunjett wieħed tista' żżid ir-riskju ta' kontaminazzjoni u ta' infezzjoni sussegwenti. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent adult

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

ADULTI

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

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

F'dan il-fuljett

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

2. X'inhum Opuviz u għalxiex jintuża

Opuviz huwa soluzzjoni li tiġi injettata fl-għajnejk għat-trattament ta' kondizzjonijiet fl-għajnejk fl-adulti msejha

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

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

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

F'pazjenti b'CRVO, is-sadd fil-kanal prinċipali tad-demem li jgħorr id-demem 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 tintefah bil-fluwidu, il-vista ċentrali tiċċajpar.

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

Edima makulari dijabetika hija nefha 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 tintnefaħ bil-fluwidu, il-vista ċentrali tiċċajpar.

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

4. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Opuviz

Mhux se tingħata Opuviz

- 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-għajn jew madwar l-għajn (infezzjoni okulari jew periokulari).
- jekk inti għandek infjammazzjoni severa fl-għajn (indikata minn uġiġħ jew ħmura).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tingħata Opuviz:

- 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' ġimgħat ta' qabel jew li ġejjin.
- jekk għandek forma severa ta' CRVO jew BRVO (CRVO iskemika jew BRVO), trattament b'Opuviz mhuwiex rakkomandat.

Barra dan, huwa importanti għalik li tkun taf li:

- is-sigurtà u l-effikaċja ta' Opuviz meta jingħata fiż-żewġ għajnejn fl-istess waqt ma gewx studjati u jekk jintuża b'dan il-mod jista' jwassal għal riskju akbar ta' effetti sekondarji.
- injezzjonijiet ta' Opuviz jistgħu jikkawżaw zieda tal-pressjoni fl-għajn (pressjoni intraokulari) f'xi pazjenti fi żmien 60 minuta mill-injezzjoni. It-tabib tiegħek se jissorvelja dan wara kull injezzjoni.
- jekk tiżviluppa infezzjoni jew infjammazzjoni ġewwa l-għajn (endoftalmite) jew komplikazzjonijiet oħra, jista' jkollok uġiġħ jew zieda fl-iskomdu fl-għajn, ħmura fl-għajn li tmur għall-aġħar, 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 għandekx fatturi ta' riskju oħrajn li jistgħu jżidu ċ-ċans ta' tiċrita jew qluġħ ta' wieħed mis-saffi fuq wara tal-għajn (qluġħ jew tiċrita tar-retina, u qluġħ jew tiċrita tal-epitelju tal-pigment tar-retina), f'liema każ Opuviz għandu jingħata b'attenzjoni.
- Opuviz m'għandux jintuża waqt it-tqala sakemm il-benefiċċju potenzjali ma jkunx akbar mir-riskju potenzjali għat-tarbija mhux imwiġda.
- nisa li jistgħu jgħorġu tqal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament u għal mill-inqas tliet xhur oħra wara l-aħħar injezzjoni ta' Opuviz.

L-użu sistemiku ta' inibituri ta' VEGF, sustanzi simili għal dawk li jinsabu f'Opuviz, 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' Opuviz fl-għajn. Hemm *data* 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, Opuviz 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 qluġh 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’Opuviz.

Tfal u adolexxenti

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

Mediċini oħra u Opuviz

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’ Opuviz.
- M’hemmx esperjenza bl-użu ta’ Opuviz f’nisa tqal. Opuviz 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’Opuviz.
- Ammonti żgħira ta’ Opuviz jistgħu jgħaddu fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. L-effetti fuq trabi tat-twelid/trabi li jkunu qed jiġu mreda’ mhumieq magħrufa. Opuviz mhux rakkomandat waqt it-treddigh. Jekk inti mara li qed treda’, iddiskuti dan mat-tabib tiegħek qabel it-trattament b’Opuviz.

Sewqan u thaddim ta’ magni

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

Opuviz fih

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

5. Kif se tinghata Opuviz

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

Id-doża rakkomandata hija 2 mg aflibercept (0.05 mL).
Opuviz 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 uġiġħ li jista' jkollok bl-injezzjoni.

AMD imxarrba

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

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

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

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

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

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

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

It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jwaqqaf it-trattament b'Opuviz, 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 iehor, it-tabib tiegħek se jqassar l-intervall skont il-bżonn.

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

Edima makulari dijabetika (DME - diabetic macular oedema)

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

L-intervall bejn trattament u iehor jista' jinżamm ta' kull xahrejn jew jiġi aġġustat għall-kondizzjoni 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'Opuviz jekk jiġi determinat li mhux qed tibbenefika minn trattament kontinwu.

CNV mijopika

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

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

Jekk il-kondizzjoni tiegħek tghaddi u mbagħad terġa' tohroġ mill-ġdid, it-tabib tiegħek jista' jerġa' jibda t-trattament. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi dwar l-iskeda ta' eżaminazzjonijiet ta' segwitu.

Istruzzjonijiet dettaljati dwar l-użu jinsabu fi tmiem il-fuljett taħt "Kif tipprepara u tagħti Opuviz lill-adulti".

Jekk tinsa tiegħu doża ta' Opuviz

Aghmel appuntament ġdid għal vista u injezzjoni.

Jekk twaqqaf it-trattament b'Opuviz

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

Bl-ghoti ta' Opuviz, jista' jkun hemm xi effetti sekondarji li jaffettwaw lill-ghajnejn li jseħħu minhabba l-proċedura tal-injezzjoni. Uħud minn dawn jistgħu 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** (emorraġija fil-vitriju), **qluġh tas-sustanza li qisgħa ġell ġewwa l-ghajn minn mar-retina** (qluġh tal-vitriju), u **zieda tal-pressjoni 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 zieda 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 jistgħu 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 (*jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10*):

- deterjorament tal-vista
- fsada fil-parti ta' wara tal-ghajn (emorraġija fir-retina)
- ghajn hamra ikkawżata minn fsada minn kanali zġhar 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-naha ta' wara tal-ghajn, 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))
*Kondizzjonijiet magħrufa li huma assoċjati ma' AMD imxarrba; osservati biss f'pazjenti b'AMD imxarrba.
- degenerazzjoni tar-retina li tikkawża disturb fil-vista
- fsada fl-ghajn (emorraġija fil-vitriju)
- ċertu forum ta' ċpar fil-lenti (katarretti)
- ħsara fis-saff ta' quddiem tal-boċċa tal-ghajn (il-kornea)
- zieda fil-pressjoni ġewwa l-ghajn

- tikek li jiċċaqalqu fil-vista (tikek)
- qluġh tas-sustanza qisgħa ġel ta' ġol-ġħajn minn mar-retina (qluġh tal-vitriju, li jwassal għal leħħ ta' dawl flimkien ma tikek)
- sensazzjoni ta' xi haġa barranija fl-ġħajn
- żieda fid-dmugħ
- nefħa tal-kappell tal-ġħajn
- fsada fis-sit tal-injezzjoni
- ħmura fl-ġħajn

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

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

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

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

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

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

Fil-provi kliniċi, kien hemm żieda fl-inċidenza ta' fsada minn kanali żgħar tad-demmm fis-saffi ta' barra tal-ġħajn (emorraġija fil-konguntiva) f'pazjenti b'AMD imxarrba li kienu qed jirċievu sustanzi li jraqu 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 dawkk li jinsabu f'Opuviz, 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' Opuviz fl-ġħajn.

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif tahzen Opuviz

- Zomm 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 gurnata ta' dak ix-xahar.
- Aħzen fi frigġ (2°C sa 8°C). Tagħmlux fil-friża.
- Il-folja mhux miftuħa tista' tinħażen barra mill-frigġ f' temperatura taħt 30 °C sa 3 ijiem.
- Aħzen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.
- Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Opuviz

- Is-sustanza attiva hi: aflibercept. Siringa waħda mimlija għal-lest fiha volum li jista' jiġi estratt ta' mill-inqas 0.1 mL, ekwivalenti għal mill-inqas 4 mg aflibercept. Siringa waħda mimlija għal-lest tagħti doża ta' 2 mg aflibercept f' 0.05 mL.
- Is-sustanzi l-oħra huma: polysorbate 20 (E 432), sodium dihydrogen phosphate dihydrate, di sodium hydrogen phosphate dihydrate, sucrose, ilma għall-injezzjonijiet.

Għal aktar informazzjoni ara 'Opuviz fih' fis-sezzjoni 2.

Kif jidher Opuviz u l-kontenut tal-pakkett

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

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

In-Netherlands

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'XX/SSSS.

Sorsi oħra ta' informazzjoni

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

It-tagħrif li jmiss qed jinghata għall-professjonisti tal-kura tas-sahha biss: Kif tipprepara u tagħti Opuviz lill-adulti

Is-siringa mimlija għal-lest għandha tintuża biss għat-**trattament ta' għajn wahda**. Tiftaħ il-folja tas-siringa mimlija għal-lest sterili barra mill-kamra tal-ghoti nadifa.

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 mediċinali.

Il-folja mhux miftuħa tista' tinħażen barra mill-frigġ f'temperatura taħt 30 °C sa 3 ijiem. Wara li tiftaħ il-folja, ipproċedi f'kundizzjonijiet aseptiċi. Għall-injezzjoni ġol-vitriju għandha tintuża labra tal-injezzjoni ta' 30 G x ½ pulzier.

Nota: Id-doża trid tiġi ssettjata għal 0.05 mL.

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

Deskrizzjoni tal-apparat

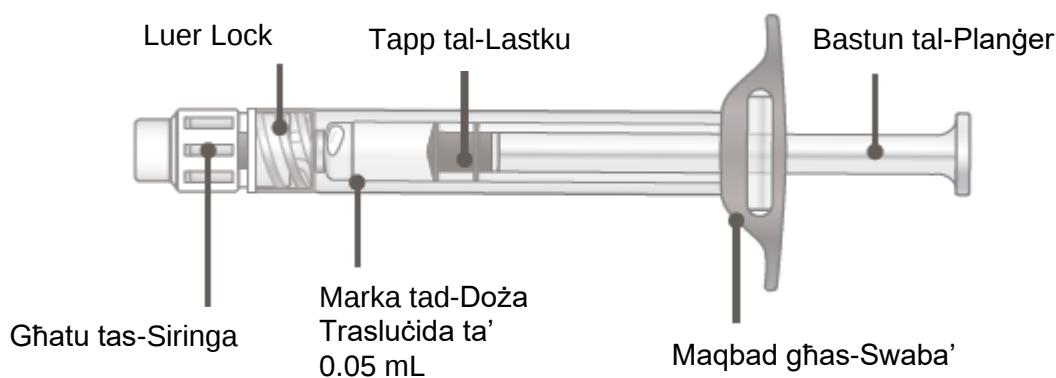


Figura 1:

Is-siringa mimlija għal-lest fiha aktar volum mid-doża rakkomandata (0.05 mL), parti mill-volum li hemm ġos-siringa jrid jintrema qabel l-ghoti.

Pass 1: Ipprepara

- Kun żgur li l-pakkett tiegħek fih siringa sterili mimlija għal-lest fi trej issiġillat.
- Żomm is-siringa fit-trej sterili sakemm tkun lesta għall-użu.
- Nehhi l-għatu mit-trej tas-siringa u nehhi s-siringa billi tuża teknika aseptika.

Pass 2: Spezzjona s-siringa

- Opuviz għandu jkun bla kulur sa isfar ċar.
- **Tużax** is-siringa mimlija għal-lest jekk:
 - ikun hemm xi frak, telf tal-kulur jew tkun tidher imċajpra.
 - is-siringa tkun bil-ħsara.
 - l-għatu tas-siringa ma jkunx magħluq għalkollox.
 - il-lastku griż ikun viżibbli fil-parti trasparenti tal-għatu tas-siringa meta żżomm is-siringa vertikalment fil-livell tal-għajnejn (ara Figura 2), li jindika li s-siringa giet imbagħbsa.



Figura 2:

Pass 3: Nehhi l-għatu tas-siringa

- Dawwar (**tiġbidx** u **tiksirx**) l-għatu tas-siringa billi żżomm is-siringa f'id waħda u l-għatu tas-siringa bis-saba' l-kbir u s-saba' l-werrej tal-id l-oħra (ara Figura 3).

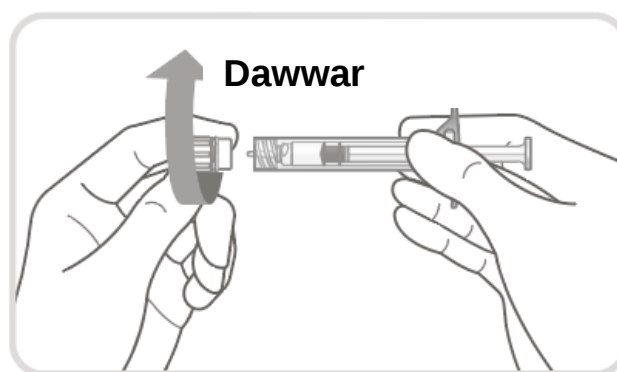


Figura 3:

Pass 4: Wahhal il-labra

- Wahhal labra sterili tal-injezzjoni ta' 30 G x ½ pulzier sew mas-siringa billi tinvitaha sew mal-Luer lock (ara Figura 4).
- Nehhi l-għatu tal-labra bir-reqqa billi tiġbdu dritt 'il barra, meta tkun lest biex tagħti Opuviz.

Nota: *Fl-ebda hin ma għandek timsaħ il-labra.*

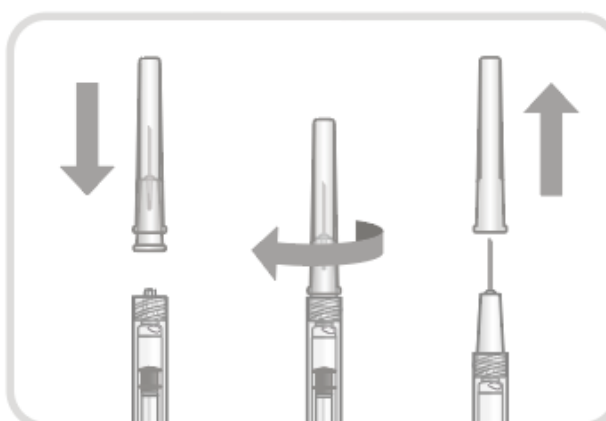


Figura 4:

Pass 5: Nehhi l-bżieġaq tal-arja

- Żomm is-siringa dritta bil-labra thares 'il fuq.
- Jekk ikun hemm xi bżieġaq tal-arja, taptap is-siringa bil-mod b'subgħajk sakemm il-bżieġaq

jitiġhu 'l fuq (ara Figura 5).

Nota: Fl-ebda hin ma għandek tiġbed lura l-bastun tal-plaġer, biex tevita li tikkomprometti l-isterilità tal-prodott.

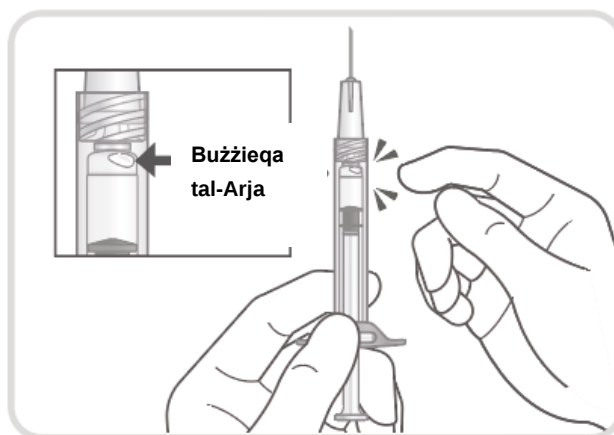


Figura 5:

Pass 6: Nehhi l-arja u aġġusta d-doża tal-medicina

- Żomm is-siringa fil-livell tal-ġhajnejn.
- Hares mill-qrib u sib il-marka trasluċida tad-doża.
- Imbotta l-bastun tal-plaġer bir-reqqa sakemm **it-tarf tond ta' fuq taht** it-tapp tal-lastku jkun allinjat mal-marka trasluċida tad-doża ta' 0.05 mL (ara Figura 6).
- Jista' jkun li thoss reżistenza meta t-tapp tal-lastku jmiss mal-marka tad-doża. Ir-reżistenza tindika li ntlahaq il-volum korrett tad-dożaġġ ta' Opuviz.

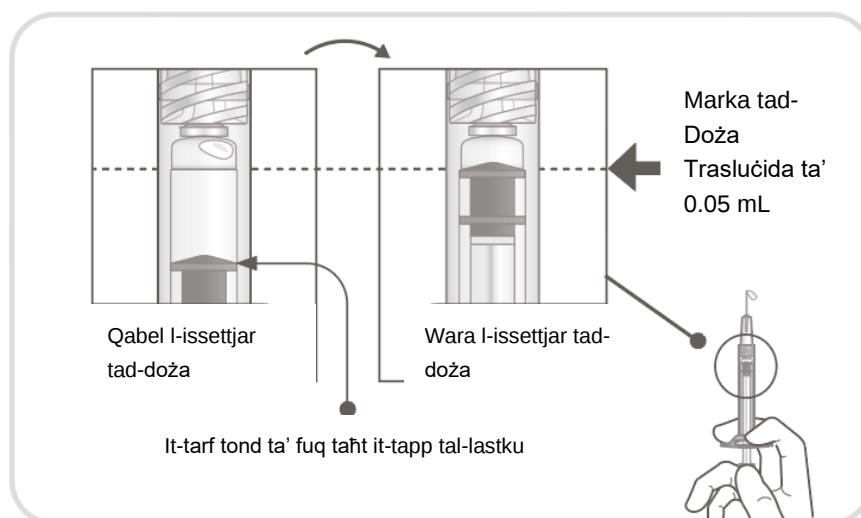


Figura 6:

Pass 7: Injetta

- Il-proċedura tal-injezzjoni għandha titwettaq taht kundizzjonijiet aseptiċi.
- Dahhal il-labra fis-sit tal-injezzjoni.
- Injetta bil-mod sakemm it-tapp tal-lastku jilhaq il-qiegħ tas-siringa biex tagħti l-volum ta' 0.05 mL.
- Għandu jintuża sit sklerali differenti għall-injezzjonijiet ta' wara.

Pass 8: Armi

Nota: Wara l-injezzjoni, terġax twaħħal l-għatu fuq il-labra jew taqlagħha mis-siringa. Dan jista' jwassal għal korrimment ikkawżat mit-tingiż tal-labra.

- Is-siringa mimlija għal-lest għandha tintuża darba biss. L-estrazzjoni ta' diversi dożi minn siringa mimlija għal-lest tista' żżid ir-riskju ta' kontaminazzjoni u infezzjoni sussegwenti.
- Armi kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew is-siringa użata flimkien mal-labra kif

jitolbu l-ligijiet lokali jew f'kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu.