

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ranivisio 10 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

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

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni

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

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Ranivisio huwa indikat f'adulti għal:

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

Pożoloġija

Adulti

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

It-Trattament fl-adulti jinbada b'injezzjoni waħda kull xahar sakemm tinkiseb l-akutezza massima

tal-vista u/jew ma jkunx hemm sinjali ta' attività tal-marda jiġifieri l-ebda bidla fl-akutezza tal-vista u f' sinjali u sintomi oħra tal-marda taħt trattament kontinwu. F' pazjenti li għandhom AMD mxarrba, DME, PDR u RVO, għall-bidu, jistgħu jkunu meħtieġa tliet, jew aktar, injezzjonijiet fix-xahar wara xulxin.

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

Jekk, fl-opinjoni tat-tabib, parametri viżivi u anatomiċi jindikaw li l-pazjent mhuwiex jibbenefika mit-trattament kontinwu, Ranivisio għandu jitwaqqaf.

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

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

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

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

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

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-fwied

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

Indeboliment renali

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

Anzjani

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

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ranibizumab fit-tfal u l-adolexxenti ta' taħt it-18-il sena ma ġewx determinati s'issa. *Data* disponibbli dwar pazjenti adolexxenti li għandhom minn 12 sa 17-il sena b'indeboliment tal-vista minhabba CNV hija deskritta fis-sezzjoni 5.1 iżda ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pożoloġija.

Metodu ta' kif għandu jingħata

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

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

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

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

Adulti

Fl-adulti l-labra tal-injezzjoni għandha tiddaħhal 3.5-4.0 mm wara l-limbus fil-ħofra tal-vitriju, waqt li jiġi evitat il-meridjan orizzontali u tinżamm il-mira lejn iċ-ċentru tal-globu. Il-volum tal-injezzjoni ta' 0.05 mL imbagħad għandu jingħata; sit sklerali differenti għandu jintuża għall-injezzjonijiet ta' wara. Għal istruzzjonijiet fuq il-preparazzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

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

Pazjenti li jkollhom infjammazzjoni fl-ġhajn attiva u severa.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

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

Reazzjonijiet marbuta ma' injezzjoni ġol-vitriju

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

Żiediet fil-pressjoni ta' ġol-ġhajn

Fl-adulti ziediet temporanji fil-pressjoni ta' ġol-ġhajn (IOP, *intraocular pressure*) deheru fi żmien 60 minuta minn meta tkun ingħatat injezzjoni ta' ranibizumab. Żidiet sostenibbli fl-IOP deheru wkoll (ara sezzjoni 4.8). Kemm il-pressjoni ta' ġol-ġhajn kif ukoll il-perfużjoni tar-ras tan-nerv ottiku

għandhom ikunu monitorjati u mmaniġġjati kif xieraq.

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

Trattament bilaterali

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

Immunogeniċità

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

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

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

Meta ranibizumab m'għandux jingħata fl-adulti

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

- jkun hemm tnaqqis fl-akutezza tal-vista bl-aħjar mod li tista' tkun ikkoreġuta (BCVA, *best-corrected visual acuity*) ta' ≥ 30 ittra imqabbel mal-aħhar evalwazzjoni ta' akutezza tal-vista;
- il-pessjoni ta' ġol-għajjn tkun ta' ≥ 30 mmHg;
- jkun hemm tiċrita tar-retina;
- jkun hemm emorraġija taħt ir-retina li tinvolvi iċ-ċentru tal-foveja, jew, jekk id-daqs tal-emorraġija jkun ta' $\geq 50\%$ tal-erja tal-ferita kollha;
- tkun saret jew hemm pjanat li ssir operazzjoni fl-għajjn fit-28 jum li għaddew jew li ġejjin.

Tiċrita fl-epitelju pigmentat tar-retina

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

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

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

Popolazzjonijiet b'*data* limitata

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

mit-tabib meta jittrata pazjenti bhal dawn.

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

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

Effetti sistemici wara użu intravitreali

Kienu rrapportati avvenimenti avversi sistemici li jinkludu emorragiji mhux okulari u avvenimenti tromboembolici tal-arterji wara injezzjoni intravitreali ta' inibituri ta' VEGF.

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

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

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni.

Ghall-użu ta' terapija fotodinamika b'verteporfin (PDT, *verteporfin photodynamic therapy*) flimkien ma' ranibizumab f'AMD imxarrba u f'PM, ara sezzjoni 5.1.

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

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistghu johorġu tqal/kontraċezzjoni fin-nisa

Nisa li jistghu johorġu tqal ghandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament.

Tqala

Ghal ranibizumab m'hemmx *data* dwar l-użu waqt it-tqala. Studji fuq xadini cynomolgus ma urewx effetti diretti jew indiretti tossici fuq it-tqala jew l-iżvilupp tal-embriju/fetu (ara sezzjoni 5.3). L-esponiment sistemiku ghal ranibizumab huwa baxx wara li jinghata fl-għajn, iżda minhabba l-mekkanizmu ta' kif jaħdem, ranibizumab ghandu jitqies bhala possibbilment teratoġeniku u tossiku ghall-embriju/fetu. Ghaldqstant ranibizumab m'ghandux jintuża waqt it-tqala hlief jekk il-beneficċju mistenni ma jkunx jgheleb ir-riskju potenzjali ghall-fetu. F'każ ta' nisa li jixtiequ johorġu tqal u li nghataw trattament b'ranibizumab, huwa rakkomandat li jistennew ghallinqas 3 xhur wara l-aħħar doża ta' ranibizumab qabel ma jnisslu tarbija.

Treddigh

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

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

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

L-aktar reazzjonijiet avversi okulari li ġew irrappurtati b'mod frekwenti wara injezzjoni ta' ranibizumab huma: uġigh fl-għajn, iperimja okulari, zieda fil-pessjoni ta' ġol-għajn, vitrite, qluġ tal-vitriju, emorragija fir-retina, disturb fil-vista, ħjut fil-vitriju, emorragija fil-konguntiva, irritazzjoni fl-għajn, sensazzjoni ta' korpi barranin fl-għajn, zieda fid-dmugħ, blefarite, għajn xotta u ħakk fl-għajn.

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

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

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

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

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont il-klassifika tas-sistemi u tal-organi u l-frekwenza billi ntużat il-konvenzjoni li ġejja: komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari hafna ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi għandhom jitniżzlu f'ordni skont is-serjetà tagħhom b'dawk l-aktar serji jitniżzlu l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji.

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
<i>Komuni hafna</i>	Nażofaringite
<i>Komuni</i>	Infezzjoni fl-apparat tal-awrina*
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	
<i>Komuni</i>	Anemija
Disturbi fis-sistema immuni	

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

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

* osservata biss fil-popolazzjoni b'DME

Reazzjonijiet avversi relatati mal-klassi tal-prodott

Fl-istudji tal-fażi III ta' AMD mxarrba, il-frekwenza globali ta' emorraġiji mhux okulari, avveniment avvers li jista' jkun li għandu x'jaqsam mal-impediment ta' VEGF (fattur ta' tkabbir tal-endotelju vaskulari) sistemiku, ždiedet kemmxejn fil-pazjenti trattati b'ranibizumab. Madankollu, ma kienx

hemm mudell konsistenti fost l-emorragji differenti. Hemm riskju teoretiku ta' avvenimenti tromboemboliċi tal-arterji, fosthom puplesija u infart mijokardijaku, wara l-użu ġol-vitriju ta' impedituri ta' VEGF. Rata ta' inċidenza baxxa ta' avvenimenti tromboemboliċi tal-arterji kienet osservata fil-provi kliniċi ta' ranibizumab f' pazjenti b'AMD, DME, PDR, RVO u CNV u ma kien hemm l-ebda differenzi kbar bejn il-gruppi ttrattati b'ranibizumab meta mqabbla mal-kontroll.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

Effikaċja klinika u sigurtà

Trattament ta' AMD mxarrba

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

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

Fl-istudju FVF2587g (ANCHOR), 423 pazjent b'leżjonijiet fil-parti l-kbira CNV klassiċi kienu

randomised fi proporzjon ta' 1:1:1 biex jirċievu ranibizumab 0.3 mg kull xahar, ranibizumab 0.5 mg kull xahar jew verteporfin PDT (fil-linja bażi u kull 3 xhur minn hemm 'l quddiem jekk anġjografija bil-fluorescein kienet turi tnixxija vaskulari persistenti jew rikorrenti).

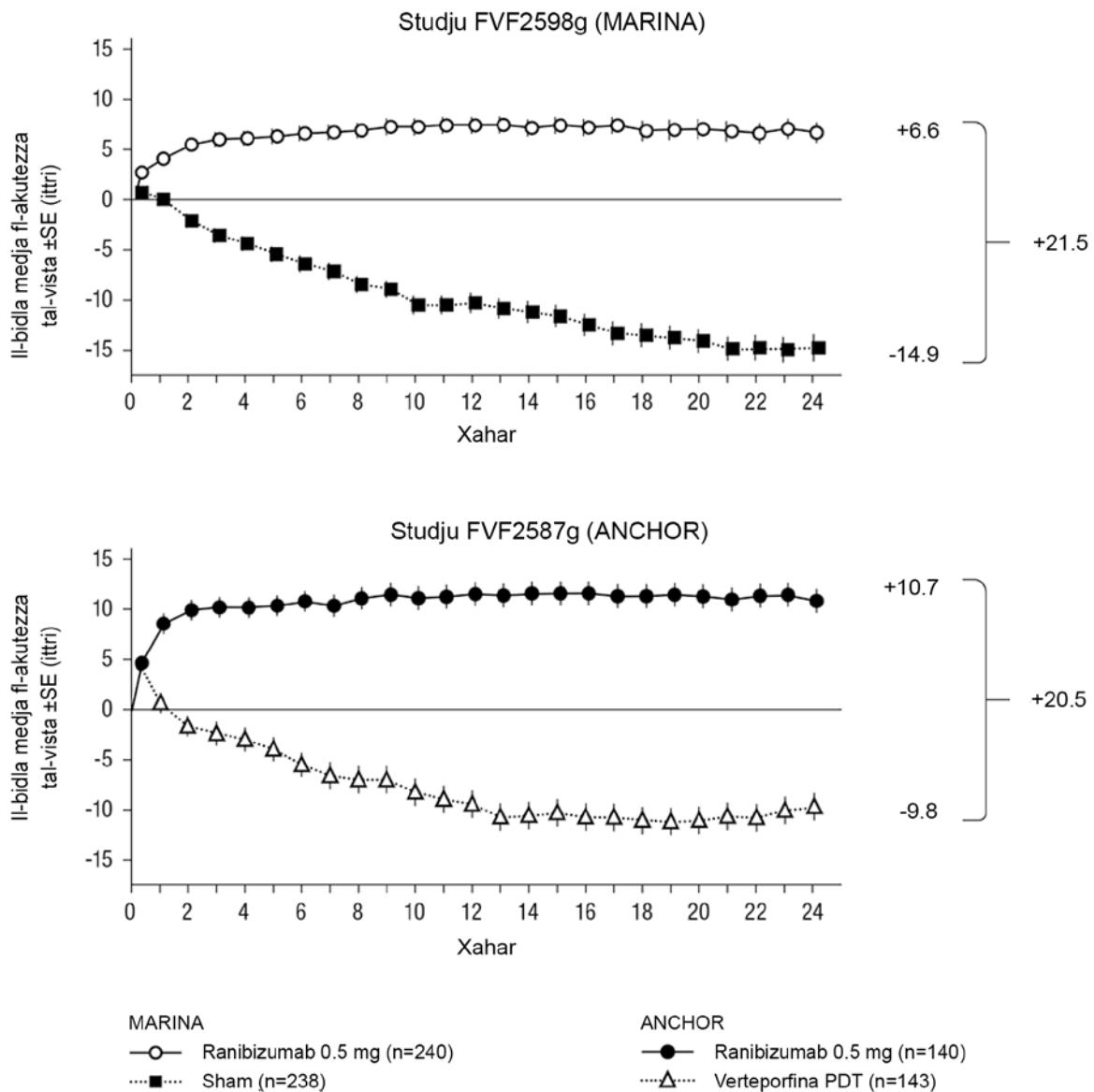
Tabella 1 u Figura 1 qed jipprezentaw fil-qosor il-kejl tar-riżultati ewlenin.

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

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

^a p<0.01

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



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

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

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

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

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

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

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

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

Fi Grupp II, li hu l-pożoloġija rakkomandata (ara sezzjoni 4.2), 50.9% tal-pazjenti kellhom bżonn injezzjoni waħda jew tnejn, 34.5% kellhom bżonn 3 sa 5 injezzjonijiet u 14.7% kellhom bżonn 6 sa 12-il injezzjoni tul il-perjodu ta' studju ta' 12-il xahar. 62.9% tal-pazjenti fi Grupp II ma kellhomx bżonn injezzjonijiet fit-tieni 6 xhur tal-istudju.

Ir-riżultati ewlenin minn RADIANCE huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 2 u f'Figura 2.

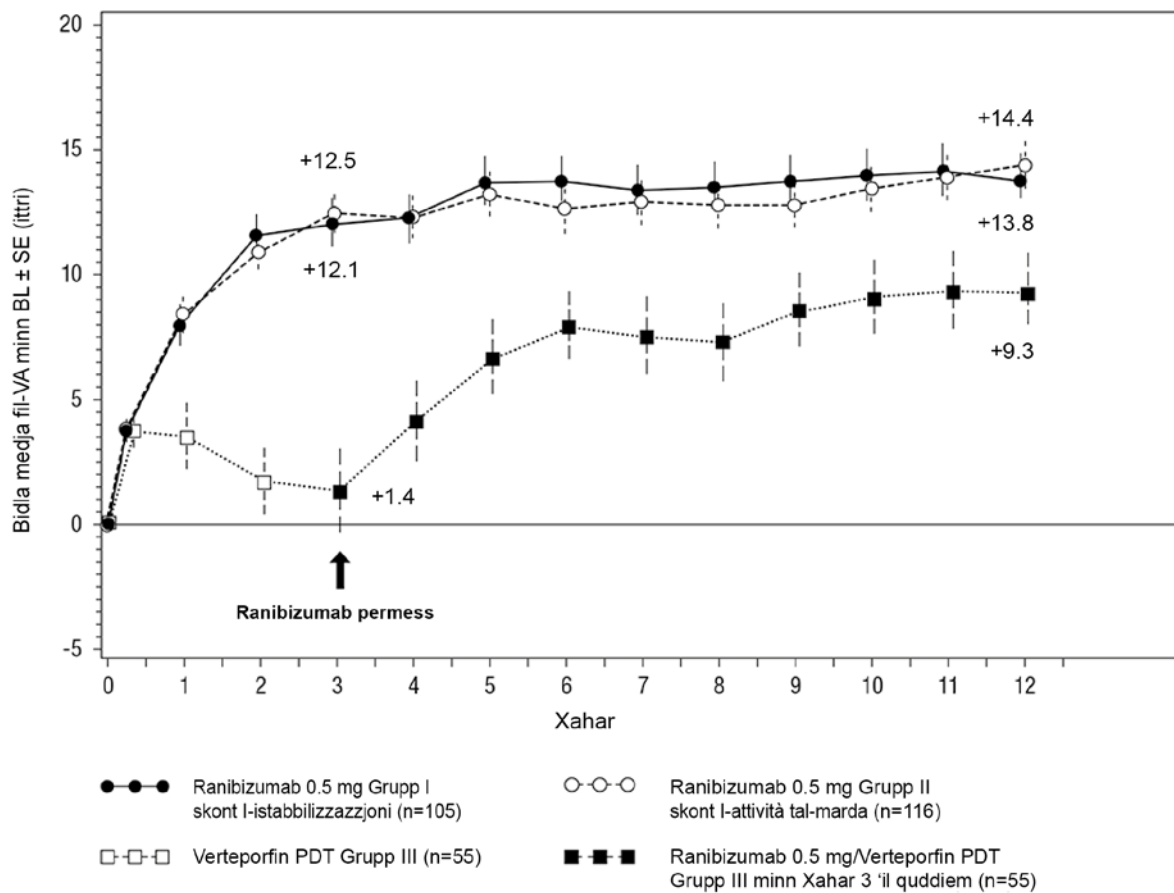
Tabella 2 Riżultati f'Xahar 3 u 12 (RADIANCE)

	Grupp I Ranibizumab 0.5 mg "stabbiltà viżwali" (n=105)	Grupp II Ranibizumab 0.5 mg "attività tal-marda" (n=116)	Grupp III vPDT^b (n=55)
Xahar 3			
Il-medja medjana tal-bidla fil-BCVA minn Xahar 1 sa Xahar 3 imqabbla mal-linja bażi ^a (ittri)	+10,5	+10,6	+2,2
Proporzjoni ta' pazjenti li kisbu: ≥15-il ittra, jew laħqu ≥84 ittra fil-BCVA	38,1%	43,1%	14,5%
Xahar 12			
Għadd ta' injezzjonijiet sa Xahar 12:			
Medja	4,6	3,5	N/A
Medjan	4,0	2,5	N/A
Il-medja medjana tal-bidla fil-BCVA minn Xahar 1 sa Xahar 12 imqabbla mal-linja bażi (ittri)	+12,8	+12,5	N/A
Proporzjoni ta' pazjenti li kisbu: ≥15-il ittra, jew laħqu ≥84 ittra fil-BCVA	53,3%	51,7%	N/A

^a p<0.00001 imqabbel mal-kontroll vPDT

^b Kontroll komparattiv sa Xahar 3. Pazjenti randomised għal vPDT thallew jirċievu trattament b'ranibizumab sa minn Xahar 3 (fi Grupp III, 38 pazjent irċewew ranibizumab sa minn Xahar 3)

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

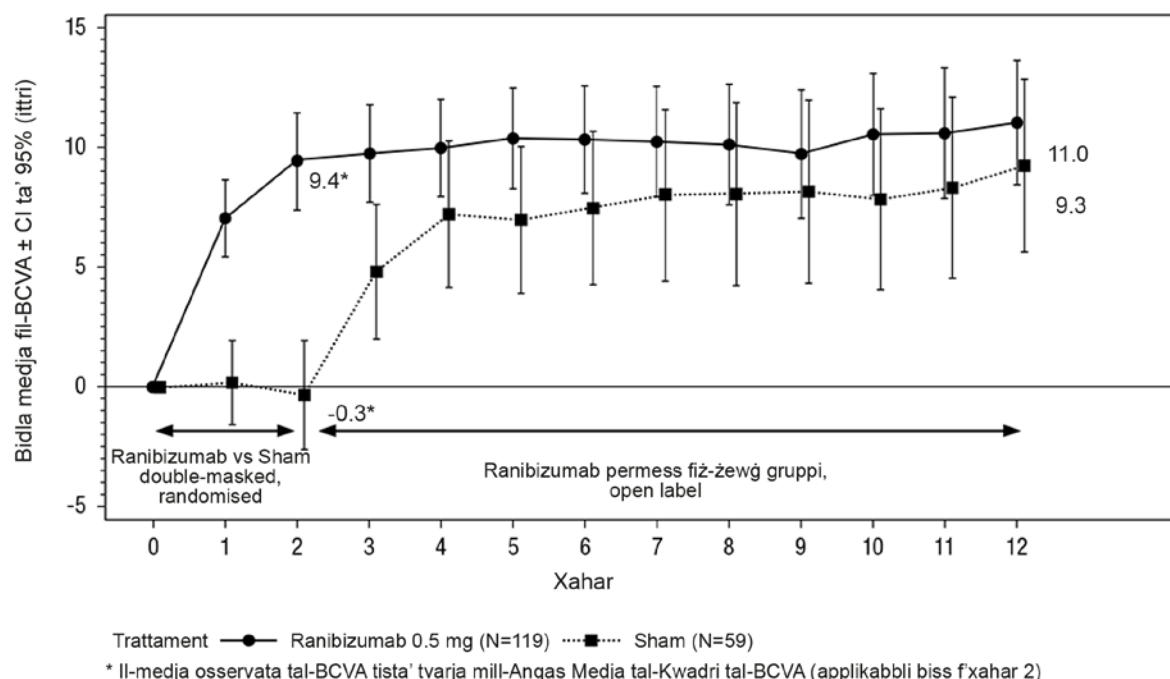
Tabella 3 Rizultati f'Xahar 2 (MINERVA)

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

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

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

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



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

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

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

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

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

Trattament ta' indeboliment tal-vista minhabba DME

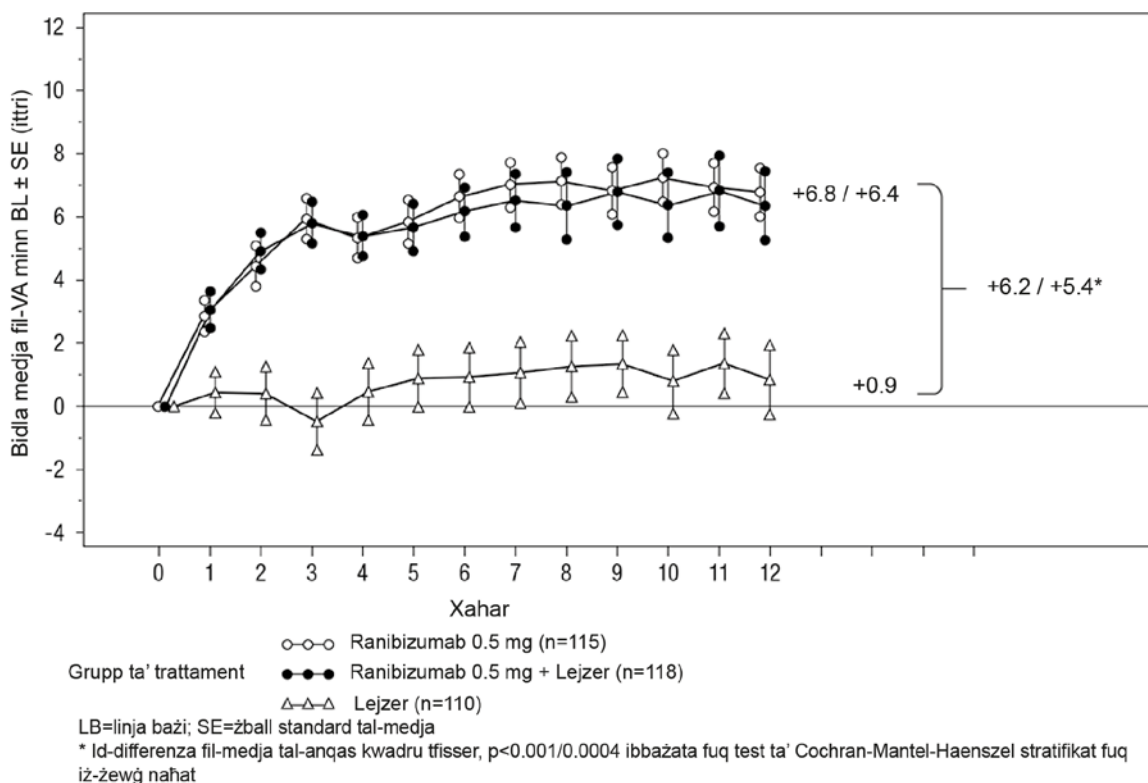
L-effikaċja u s-sigurtà ta' ranibizumab kienu evalwati fi tliet studji randomised u kkontrollati b'tul ta' mill-inqas 12-il xahar. Total ta' 868 pazjent (708 bis-sustanza attiva u 160 bħala kontroll) kienu rreġistrati f'dawn l-istudji.

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

Fl-istudju ta' fażi III D2301 (RESTORE), 345 pazjent kienu randomised fi proporzjon ta' 1:1:1 biex jirċievu ranibizumab 0.5 mg bħala monoterapija u fotokoagulazzjoni bil-lejżer *sham*, ranibizumab 0.5 mg flimkien ma' fotokoagulazzjoni bil-lejżer jew injezzjoni *sham* u fotokoagulazzjoni bil-lejżer. 240 pazjent, li qabel kienu temmew l-istudju ta' 12-il xahar RESTORE, kienu rreġistrati fl-istudju ta' estensjoni *open-label*, b'aktar minn ċentru wieħed ta' 24 xahar (Estensjoni RESTORE). Il-pazjenti kienu ttrattati b'ranibizumab 0.5 mg *pro re nata* (PRN) fl-istess għajn bħala l-istudju ewlieni (D2301 RESTORE).

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabella 6 Riżultati fl-istudju D2304 (RETAIN)

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

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

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

Trattament ta' PDR

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

Barra minn hekk, it-tibdil fil-gravità tar-retinopatija dijabetika (DR, *diabetic retinopathy*) kien evalwat skont ritratti tal-parti fonda tal-ghajn billi ntuza l-puntegġ tal-gravità tad-DR (DRSS, *DR severity score*).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Is-sigurtà u l-effikaċja klinika ta' ranibizumab f'pazjenti b'indeboliment tal-vista minħabba edima makulari sekondarja għal RVO ġew evalwati fi studji kkontrollati, double-masked, randomised BRAVO u CRUISE li rreġistraw pazjenti b'BRVO (n=397) u b'CRVO (n=392), rispettivament. Fiż-żewġ studji, il-pazjenti ngħataw jew 0.3 mg jew 0.5 mg ranibizumab jew injezzjonijiet ta' sham. Wara 6 xhur, pazjenti fil-grupp ta' kontrol b'sham qalbu għal 0.5 mg ranibizumab.

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

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

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

^ap<0.0001 għaž-żewġ studji

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

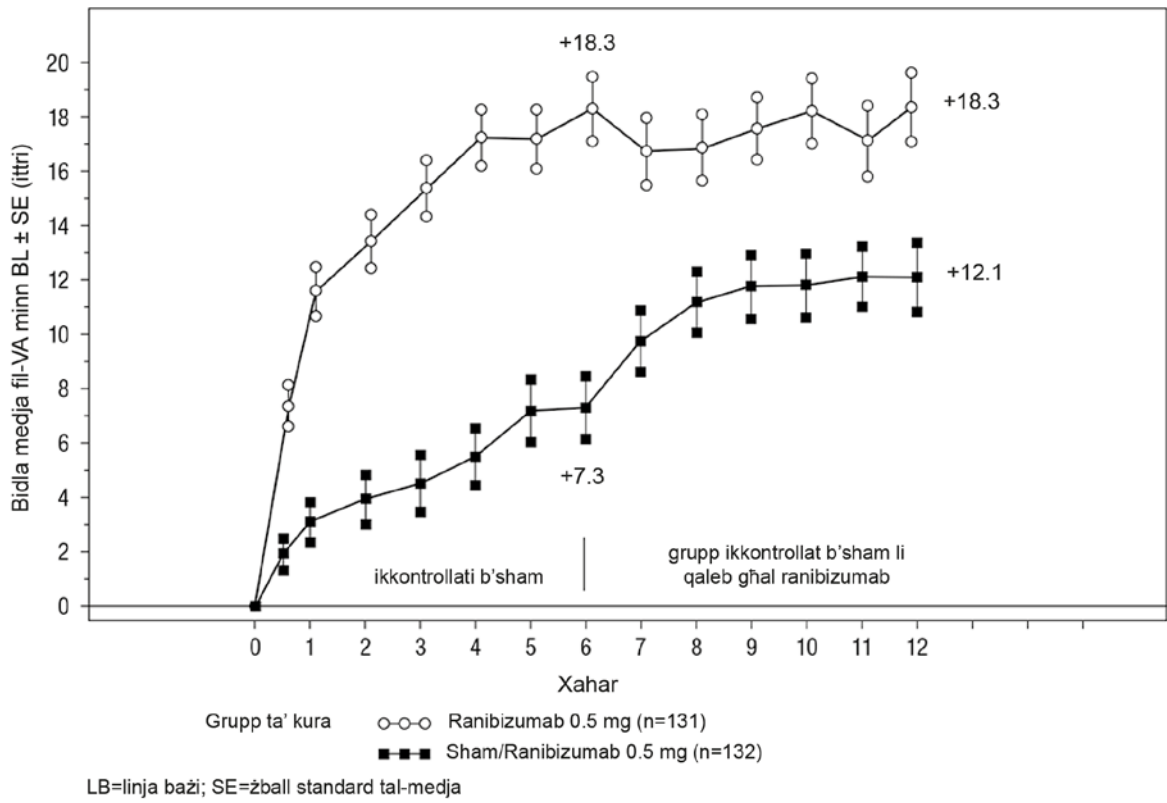
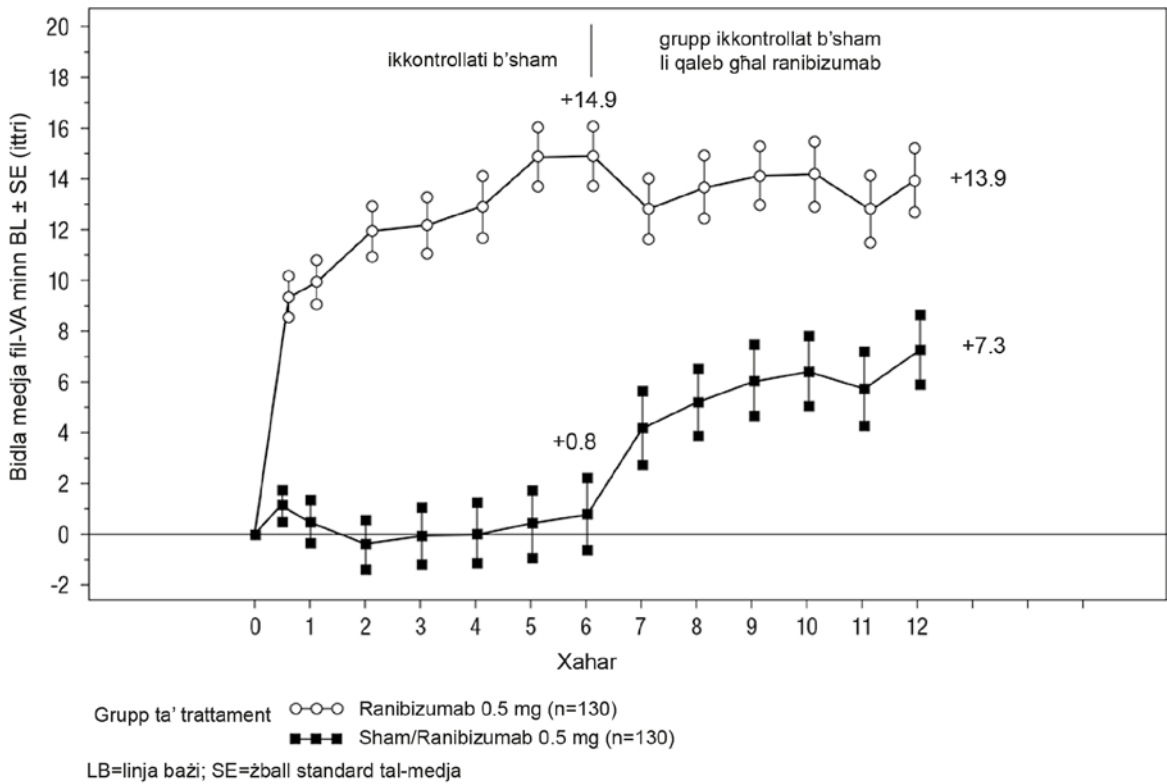


Figura 6 Il-bidla medja minn BCVA tal-linja baži maż-żmien sa Xahar 6 u Xahar 12 (CRUISE)



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

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

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

Is-sigurtà u l-effikaċja klinika fit-tul (24 xahar) ta' ranibizumab f' pazjenti b' indeboliment tal-vista minhabba edima makulari sekondarja għal RVO kienu evalwati fl-istudji BRIGHTER (BRVO) u CRYSTAL (CRVO). Fiz-żewġ studji, l-individwi ngħataw 0.5 mg ranibizumab PRN bil-kors tad-dożaġġ isegwi l-kriterji ta' stabbilizzazzjoni individwalizzata. BRIGHTER kien studju kkontrollat b' sustanza attiva randomised bi 3 gruppi li qabel 0.5 mg ranibizumab mogħti bħala monoterapja jew flimkien ma' fotokoagulazzjoni bil-lejżer ma' fotokoagulazzjoni bil-lejżer waħidha. Wara 6 xhur, l-individwi fil-grupp mogħti l-lejżer setgħu jingħataw 0.5 mg ranibizumab. CRYSTAL kien studju bi grupp wieħed b' 0.5 mg ranibizumab bħala monoterapja.

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

Tabella 9 Ir-Riżultati fix-xhur 6 u 24 (BRIGHTER u CRYSTAL)

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

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

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

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

L-effett f'termini ta' titjib fil-vista kien osservat fil-pazjenti kollha ttrattati b'0.5 mg ranibizumab bħala monoterapija irrispettivament mit-tul ta' żmien tal-marda tagħhom kemm fi BRIGHTER kif ukoll fi CRYSTAL. Fil-pazjenti b'marda li kienet ilha fuqhom <3 xhur kellhom żieda fl-akutezza tal-vista ta' 13.3 u 10.0 ittri kienet osservata fix-Xahar 1; u 17.7 u 13.2 ittri fix-Xahar 24 fi BRIGHTER u CRYSTAL, rispettivament. Il-kisba fl-akutezza tal-vista korrispondenti f'pazjenti b'marda ta' ≥12-il xahar kienet ta' 8.6 u 8.4 ittri fl-istudji rispettivi. Għandu jiġi kkunsidrat bidu tat-trattament meta ssir id-dijanjożi.

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

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

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

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

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

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

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

Għol-għajn, kien hemm zidiet fil-vampa tal-kavità anterjuri u fiċ-ċelluli li kienu jiddependu mid-doża, u laħqu l-quċċata jumejn wara li nġhatat l-injezzjoni. Is-severità tar-rispons infjammatorju ġeneralment naqset mal-injezzjonijiet li nġhataw wara jew waqt l-irkupru. Fis-segment posterjuri, kien hemm infiltrazzjoni ta' ċelluli fil-vitriju u hġut, li wkoll kellhom tendenza li jkunu jiddependu mid-doża u li ġeneralment baqgħu sa' tmiem il-perijodu tal-trattament. Fl-istudju ta' 26 ġimgħa, is-severità tal-infjammazzjoni fil-vitriju żdiedet man-numru ta' injezzjonijiet. Madankollu, kien hemm evidenza li din kienet reversibbli wara l-irkupru. In-natura u l-ħin meta ħarġet l-infjammazzjoni fis-segment posterjuri tindika rispons ta' antikorpi medjat mis-sistema immuni, li jista' jkun kilinikament irrilevanti. Il-formazzjoni ta' katarretti dehret f'xi annimali wara perijodi relattivament twal ta' infjammazzjoni qawwija, li tindika li bidliet fil-lenti kienu sekondarji għall-infjammazzjoni severa. Żieda temporanja fil-persjoni ta' għol-għajn wara li nġhatat id-doża seħħet wara injezzjonijiet għol-vitriju, irrispettivament mid-doża.

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

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

M'hemmx *data* dwar kanċerogeniċità jew mutageniċità.

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

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

α,α -trehalose dihydrate
Histidine hydrochloride, monohydrate
Histidine
Polysorbate 20
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

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

medicinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott medicinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

Tagħmlux fil-friza.

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

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

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

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

Daqs tal-pakkett ta' kunjett wiehed.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EU/1/22/1673/001

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 25 ta' Awwissu 2022

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNEX II

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

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

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

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

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

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

Ranivisio huwa mistenni li jintuza jinghataw pakkett ta' taghrif agġornat għall-pazjent.

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

- Fuljett ta' taghrif għall-pazjent
- Kif tipprepara għat-trattament ta' Ranivisio
- X'inhuma l-passi ta' wara t-trattament b'Ranivisio
- Sinjali u sintomi kruċjali ta' effetti avversi serji inkluż zieda fil-pressjoni intraokulari, infjammazzjoni intraokulari, qluġh tar-retina u tiċrita tar-retina u endoftalmite infettiva
- Meta għandek tfittex attenzjoni urgenti minn min ikun qed jieħu hsieb ta' saħħtek.

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

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

Millilitru wiehed fih 10 mg ta' ranibizumab. Kunjett fih 2.3 mg ta' ranibizumab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għal injezzjoni

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

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

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

EU/1/22/1673/001

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 inkluz il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Ranivisio 10 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni
ranibizumab
Għal użu ġol-vitriju

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

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

2.3 mg/0.23 mL

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent adult

Ranivisio 10 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni ranibizumab

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

ADULTI

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

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

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhu Ranivisio u għalxiex jintuża

X'inhu Ranivisio

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

Għalxiex jintuża Ranivisio

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

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

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

Kif jahdem Ranivisio

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

nefha jsehhu.

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

2. X'ghandek tkun taf qabel ma tinghata Ranivisio

M'ghandekx tirčievi Ranivisio

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tieghek qabel ma tinghata Ranivisio.

- Ranivisio jinghata bħala injezzjoni għol-għajn. Xi drabi, jista' jkun li jsehhu infezzjoni tal-parti ta' gewwa tal-għajn, uġiġh jew hmura (infjammazzjoni), qluġh jew tičrit ta' wiehed mis-saffi ta' wara l-għajn (qluġh jew tičrit tar-retina u tičrita jew qluġh tal-epitelju pigmentat tar-retina), jew li l-lenti tittappan (katarretti) wara li tinghata trattament b'Ranivisio. Huwa importanti li tinduna u titratta din l-infezzjoni jew qluġh tar-retina kemm jista' jkun malajr. Jekk jogħġbok għid lit-tabib immedjatement jekk jiżviluppawlek sinjali bħal uġiġh f'għajnejk jew skomdu f'għajnejk, għajnejk isiru aktar ħomor, tara mčajpar jew tara inqas, jew zieda fin-numru ta' ħjut žġhar fil-vista tieghek jew zieda fis-sensitività għad-dawl.
- F'xi pazjenti il-pessjoni ta' għol-għajn tista' toġhla għal perjodu qasir eżatt wara l-injezzjoni. Din hija xi ħaga li jista' jkun li ma tindunax biha, għalhekk it-tabib ser jimmonitorjak wara kull injezzjoni.
- Avża lit-tabib tieghek jekk inti għandek storja medika preċedenti ta' kondizzjonijiet fl-għajnejn jew trattamenti fl-għajnejn, jew jekk kellek puplesija jew ġarrabt sinjali temporanji ta' puplesija (dgħufija jew paralisi tal-idejn u r-riglejn jew fil-wieč, tbatija biex titkellem jew biex tifhem). Din l-informazzjoni titqies biex jiġi smat jekk Ranivisio huwiex it-trattament xierqa għalik.

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

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

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

Mediċini oħra u Ranivisio

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

Tqala u treddiġh

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

Sewqan u thaddim ta' magni

Wara t-trattament b'Ranivisio il-vista tista' ssir imčajpra għal žmien qasir. Jekk jiġri hekk, issuqx u thaddimx magni sakemm jgħaddilek.

3. Kif ghandu jinghata Ranivisio

Ranivisio jinghata bhala injezzjoni wahda f'ghajnejk mit-tabib tal-ghajnejn tieghek b'loppju lokali. Id-doza tal-injezzjoni s-soltu tkun ta' 0.05 mL (li fiha 0.5 mg ta' sustanza attiva). L-intervall bejn zewg dozi injettati fl-istess ghajn ghandu jkun mill-inqas erba' gimghat. L-injezzjonijiet kollha ser jinghatawlek mit-tabib tal-ghajnejn tieghek.

Qabel l-injezzjoni, it-tabib tieghek ser jahsillek ghajnejk sew biex jevita infezzjoni. It-tabib tieghek ser itik ukoll loppju lokali biex inaqqas jew jevita kull ugigh li tista' thoss bl-injezzjoni.

It-trattament titnieda b'injezzjoni wahda ta' Ranivisio kull xahar. It-tabib tieghek se jiccekkja l-kundizzjoni ta' ghajnek u, skont kif tirrispondi ghat-trattament, se jiddeciedi jekk u meta tehtieg li tinghata aktar trattament.

Istruzzjonijiet dettaljati ghall-uzu qed jinghataw fl-ahhar tal-fuljett taht "Kif tipprepara u taghti Ranivisio".

Anzjani (minn 65 sena 'l fuq)

Ranivisio jista' jintuza f'persuni li ghandhom minn 65 sena 'l fuq minghajr ma jkun hemm tibdil fid-doza.

Qabel twaqqaf it-trattament b'Ranivisio

Jekk qed tikkonsidra li twaqqaf it-trattament b'Ranivisio, jekk joghgbok mur ghall-appuntament li jmiss u ddiskutiha mat-tabib tieghek. It-tabib tieghek itik parir u jiddeciedi ghall-kemm ghandek iddum tiehu t-trattament b'Ranivisio.

Jekk ghandek aktar mistoqsijiet dwar l-uzu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib tieghek.

4. Effetti sekondarji possibbli

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

L-effetti sekondarji assoejati mal-ghoti ta' Ranivisio jsehhu jew minhabba l-medicina nnifisha jew inkella minhabba l-procedura tal-injezzjoni u l-bicca l-kbira jaffetwaw l-ghajnejn.

L-aktar effetti sekondarji serji huma deskritti hawn taht:

Effetti sekondarji serji komuni (jistghu jaffetwaw sa persuna wahda minn kull 10):

Qlugh jew ticrita tas-saff li jinsab fuq wara tal-ghajn (qlugh jew ticrita fir-retina), li jikkawza beraq ta' dawl bi hjut jghumu li jizviluppa f'telf temporanju tal-vista, jew il-lenti tittappan (katarretta).

Effetti sekondarji serji mhux komuni (jistghu jaffetwaw sa persuna wahda minn kull 100):

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

Is-sintomi li jista' jkun li thoss huma ugigh fl-ghajn jew zieda fl-iskumdità, hmura fl-ghajn li tmur ghall-aghar, vista mcajpra jew imnaqqsa, zieda fin-numru ta' frak fil-vista tieghek, jew zieda fis-sensittività ghad-dawl. **Jekk joghgbok ghid lit-tabib tieghek immedjatament jekk tizviluppa xi wiehed min dawn l-effetti sekondarji.**

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

Effetti sekondarji komuni hafna (jistghu jaffetwaw aktar minn persuna wahda minn kull 10)

Effetti sekondarji tal-vista jinkludu: Infjammazzjoni tal-ghajn, fsada fuq wara tal-ghajn (fsada mir-retina), disturbi fil-vista, ugigh fl-ghajn, frak zghir jew tikek fil-vista (hjut fil-vitriju), ghajn hamra, irritazzjoni fl-ghajn, sensazzjoni li hemm xi haga fl-ghajn, zieda fil-produzzjoni fid-dmugh, infjammazzjoni jew infezzjoni tax-xfar ta' tebqet l-ghajn, ghajn zotta, hmura jew hakk fl-ghajn u zieda fil-pressurejoni tal-ghajn.

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

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

Effetti sekondarji komuni

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

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

Effetti sekondarji mhux komuni

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Ranivisio

- Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta tal-kunjett wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Aħżen fi friġġ (2°C – 8°C). Tagħmlux fil-friża.
- Qabel l-użu, il-kunjett mhux miftuħ jista' jinżamm f'temperatura ambjentali (25°C) sa 24 siegħa.
- Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.
- Tużax jekk il-pakkett ikollu l-ħsara.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Ranivisio

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

Kif jidher Ranivisio u l-kontenut tal-pakkett

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

Huwa disponibbli tip ta' pakkett wiehed:

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

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

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

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./A.G.
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 5 266 02 03

България

Тева Фарма ЕАД
Tel: +359 2 489 95 85

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./A.G.,
Tél: +32 3 820 73 73

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 1 288 6400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland, L-Irlanda
Tel: +353 (0)1912 7700

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 731 402 02

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 800 0228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

Specifar ABEE
Τηλ: +30 211 880 5000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 970070

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 91 387 32 80

Polska

Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A.
Tel. + 48 22 364 61 01

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 214 767 550

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: + 385 1 37 20 000

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +40 21 230 65 24

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 (0)1912 7700

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.

Sími: + 354 550 3300

Tel: +421 2 5726 7911

Italia

Teva Italia S.r.l.

Tel: +39 0289 17981

Suomi/Finland

ratiopharm Oy

Puh/Tel: +358 20 180 5900

Κύπρος

Specifar ABEE, Ελλάδα

Τηλ: +30 211 880 5000

Sverige

Teva Sweden AB

Tel: +46 42 12 11 00

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā

Tel: +371 67 323 666

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland

Tel: +44 (0) 207 540 7117

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

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

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

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

Kif tipprepara u tagħti Ranivisio lill-adulti

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

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

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

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

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

Jekk, fl-opinjoni tat-tabib, parametri viżivi u anatomiċi jindikaw li l-pazjent mhuwiex jibbenefika mit-trattament kontinwu mogħti, Ranivisio għandu jitwaqqaf.

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

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

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

Ranivisio u fotokoagulazzjoni bil-lejżer f'DME u f'edima makulari sekondarja għal BRVO
Hemm ftit tal-esperjenza dwar l-ġhoti ta' ranibizumab flimkien ma' fotokoagulazzjoni bil-lejżer. Meta jingħataw fl-istess ġurnata, Ranivisio għandu jingħata mill-inqas 30 minuta wara l-fotokoagulazzjoni bil-lejżer. Ranivisio jista' jingħata lil pazjenti li diġà ngħataw trattament b'fotokoagulazzjoni bil-lejżer.

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

Ranivisio għandu jiġi spezzjonat viżwalment għal fraq u bidla fil-kulur qabel jingħata.

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

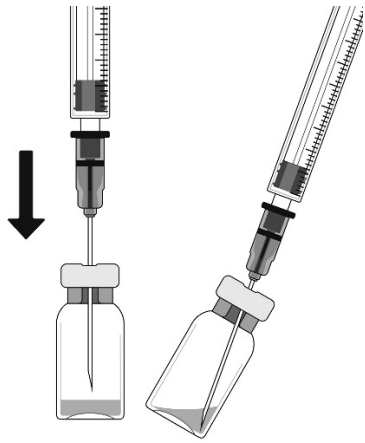
Il-kunjett għandu jintuża darba biss. Wara l-injezzjoni kwalunkwe prodott li ma jkunx intuża għandu jintrema. Kull kunjett li juri sinjali ta' ħsara jew tbaġħbis m'għandux jintuża. Ma tistax tingħata garanzija tal-isterilità jekk is-sigill tal-pakkett ma jibqax intatt.

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

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

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

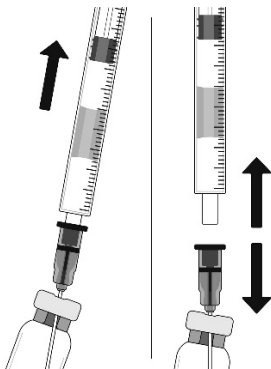
Biex tipprepara Ranivisio għall-ġhotja ġol-vitriju lil pazjenti adulti, jekk jogħġbok zomm mal-istruzzjonijiet li ġejjin:



1. Qabel jingibed, nehhi l-ghatu tal-kunjett u naddaf is-septum tal-kunjett (eż. bi swab ta' 70% alkohol).

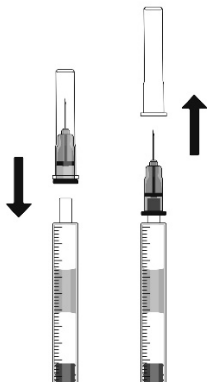
2. Wahhal labra b'filtru ta' 5 μm (18G x 1½", 1.2 mm x 40 mm, 5 μm) fuq siringa ta' 1 mL permezz ta' teknika asettika. Imbotta l-labra b'filtru li ma taqtax fiċ-ċentru tat-tapp tal-kunjett sakemm il-labra tmiss it-tarf tal-qiegħ tal-kunjett.

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



4. Aċċerta ruhek li l-bastun tal-planger jingibed lura biżżejjed meta tkun qed tbattal il-kunjett sabiex tkun tista' tbattal għal kollox il-labra b'filtru.

5. Ħalli l-labra b'filtru li ma taqtax fil-kunjett u aqla' s-siringa mill-labra b'filtru li ma taqtax. Il-labra b'filtru għandha tintrema wara li jkunu ngibdu l-kontenuti tal-kunjett u m'għandhiex tintuża għall-injezzjoni fil-vitriju.



6. B'mod asettiku u sod, arma labra tal-injezzjoni (30G x ½", 0.3 mm x 13 mm) fuq is-siringa.

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

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



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

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

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

Wara l-injezzjoni, tergaħ iddaħhal il-labra fit-tokka jew taqlagħha minn mas-siringa. Armi s-siringa uzata flimkien mal-labra f'kontenitur għar-rimi ta' oggetti li jaqtgħu jew skont kif jitolbu r-regolamenti lokali.