

**ANNEX 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

Rexatilux 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 utilizzabbli u li minnu tista' tittiehed doża waħda ta' 0.05 ml li fihom 0.5 mg ranibizumab lil pazjenti adulti.

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

Eċċipjent b'effett magħruf

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

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

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni

Soluzzjoni milwiema ċara, bla kulur sa safra ċara, pH 5.2-5.8, ozmolalità 270 sa 375 mOsmol/kg.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Rexatilux hu indikat għall-użu fl-adulti fit-:

- Trattament ta' degenerazzjoni makulari neovaskulari (mxarrba) relatata mal-età (AMD)
- Trattament ta' indeboliment tal-vista minħabba edima makulari dijabetika (DME)
- Trattament ta' retinopatija proliferattiva dijabetika (PDR)
- Trattament ta' indeboliment tal-vista minħabba edima makulari sekondarja għal okklużjoni tal-vina retinali (tal-fergħa RVO jew RVO ċentrali)
- Trattament ta' indeboliment tal-vista minħabba neovaskularizzazzjoni korojdali (CNV)

## 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Rexatilux għandu jintuża minn oftalmologu kwalifikat li għandu esperjenza b'injezzjonijiet fil-vitriju.

### Požoloġija

#### Adulti

Id-doża ta' Rexatilux irrakkomandata fl-adulti hija ta' 0.5 mg mogħtija bħala injezzjoni singola għal-vitriju. Dan jaqbel ma' volum ta' 0.05 ml ta' injezzjoni. L-intervall bejn żewġ dożi injettati għewwa l-istess għajn għandu jkun mill-inqas erba' gimghat.

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

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

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

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

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

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

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

Hemm ftit tal-esperjenza dwar l-għoti ta' ranibizumab flimkien ma' fotokoagulazzjoni bil-lejżer (ara sezzjoni 5.1). Meta jingħataw fl-istess ġurnata, Rexatilux għandu jingħata għall-anqas 30 minuta wara l-fotokoagulazzjoni bil-lejżer. Rexatilux 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 li jitqiesu affarijiet speċjali f'din il-popolazzjoni.

##### *Indeboliment renali*

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

### *Anzjani*

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

### *Popolazzjoni pedjatrika*

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

### Metodu ta' kif għandu jingħata

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-porzjon li hemm fil-kunjett għandha tintrema qabel jingħata.

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

Il-proċedura tal-injezzjoni għandha ssir taħt kundizzjonijiet aseptiċi, li tinkludi 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 l-proċedura fil-vitriju (ara sezzjoni 4.4). Anestezija xierqa flimkien ma' mikrobiċida topiku bi spektrum wiesa' biex tiġi diżinfettata l-ġilda ta' madwar l-ġhajj, tebqet l-ġhajj u s-superfiċje tal-ġhajj għandhom jingħataw qabel l-injezzjoni skont il-prattika lokali.

### Adulti

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

## **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

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

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

Pazjenti li jkollhom infjammazzjoni fl-ġhajj attiva u severa.

## **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

### Traccabilità

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

### Reazzjonijiet marbuta ma' injezzjoni ġol-vitriju

Injezzjonijiet fil-vitriju, inklużi dawk b'ranibizumab, kienu assoċjati ma' endoftalmite, infjammazzjoni fl-ġhajj, qluġħ tar-retina regmatogenuż, tiċrit tar-retina u katarretti trawmatiċi jatrogeniċi (ara sezzjoni 4.8). Teknika ta' injezzjoni asettika xierqa għandha dejjem tintuża meta jkun qed jingħata Rexatilux. Minbarra hekk, il-pazjenti għandhom jinżammu taħt osservazzjoni fil-ġimgħa ta' wara l-injezzjoni

sabiex ikun jista' jibda trattament kmieni jekk ikun hemm infezzjoni. Il-pazjenti għandhom jingħataw instruzzjonijiet sabiex jirrapurtaw kwalunkwe sintomi li jistgħu jindikaw li hemm endoftalmite jew kwalunkwe minn dawn l-effetti imsemmija hawn fuq immedjatament.

### Żiediet fil-pressjoni ta' ġol-ġhajn

Fl-adulti ziediet temporanji fil-pressjoni ta' ġo l-ġhajn (IOP) dehru fi żmien 60 minuta minn meta tkun ingħatat injezzjoni b'ranibizumab. Żiediet sostenibbli fl-IOP dehru wkoll (ara sezzjoni 4.8). Kemm il-pressjoni ta' ġo l-ġhajn kif ukoll il-perfużjoni tan-nerv ottiku għandhom ikunu monitorjati u maniġġjati kif xieraq.

Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati bis-sintomi ta' dawn ir-reażjonijiet avversi li jista' jkun hemm u għandhom jingħatawlihom instruzzjonijiet biex jinfurmaw lit-tabib tagħhom jekk jiżviluppaw sinjali bħal uġiġħ fl-ġhajn jew zieda fl-iskumdità, ħmura fl-ġhajn 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 tissuggerix 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 instruzzjonijiet biex jirrapurtaw jekk l-infjammazzjoni fl-ġhajn iżżid fis-severità, li jista' jkun sinjal kliniku li qed jiffurmaw antikorpi fl-ġhajn.

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

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

### Meta Rexatilux m'għandux jingħata fl-adulti

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

- ikun hemm tnaqqis fl-akutezza tal-vista bl-aħjar mod li tista' tkun korretta (BCVA) ta'  $\geq 30$  ittra imqabbel mal-aħjar evalwazzjoni ta' akutezza tal-vista;
- il-pressjoni ta' ġo l-ġhajn  $\geq 30$  mmHg;
- ikun hemm ksur tar-retina;
- ikun hemm emorragija taħt ir-retina li tinvolvi ic-ċentru tal-foveja, jew, jekk id-daqs tal-emorragija jkun  $\geq 50\%$  tal-erja tal-ferita kollha;
- tkun saret jew hemm pjanat li ssir operazzjoni fl-ġhajn 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 imxarba u jista' jkun ukoll forom oħrajn ta' CNV, jinkludu qluġ kbir u/jew qawwi fl-epitelju pigmentat tar-retina. Meta wiehed jibda terapija b'ranibizumab, għandha tintuża l-kawtela f'pazjenti b'dawn il-fatturi ta' riskju għal tiċritiet fl-epitelju pigmentat tar-retina.

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

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

### Popolazzjonijiet li hemm *data* limitata fuqhom

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

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

Fost 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). Barra minn hekk, filwaqt li deher effetti konsistenti f'suggetti b'feriti sottofoveali u juxtafoveali, m'hemmx bizzejjed *data* biex wiehed jiddeciedi dwar l-effett ta' ranibizumab f'suggetti b'PM b'lezjonijiet extrafoveali.

### Effetti sistemici wara uzu intravitreali

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

Hemm *data* limitata dwar is-sigurtà fit-trattament ta' pazjenti b'DME, b'edima makulari dovuta 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).

Rexatilux fih polysorbate.

Din il-medicina fiha 0.005 mg ta' polysorbate 20 f'kull doza amministrata ta' 0.05 ml li hija ekwivalenti ghal 0.10 mg/ml. Polysorbate jista' jikkawza reazzjonijiet allergici.

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

Ma twettaq l-ebda studju formali ta' interazzjoni.

Ghall-uzu ta' terapija fotodinamika b'verteporfin (PDT) flimkien ma' ranibizumab f'AMD imxarra u f'PM, ara sezzjoni 5.1.

Ghall-uzu ta' fotokoagulazzjoni bil-lejzer 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-hxuna tas-sottokamp centrali tar-retina (CSFT - *central retinal subfield thickness*) f'pazjenti trattati b'ranibizumab ma kienx affettwat minn trattament flimkien ma' thiazolidinediones.

## **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

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

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

### Tqala

Ghal ranibizumab m'hemmx *data* dwar l-uzu waqt it-tqala. Studji fuq xadini cynomolgus ma wrewx effetti diretti jew indiretti tossici fuq it-tqala jew l-izvilupp tal-embriju/fetu (ara sezzjoni 5.3). L-

esponiment sistemiku għal ranibizumab huwa baxx wara li jingħata fl-għajn, iżda minħabba l-mekkanizmu ta' kif jaħdem, ranibizumab għandu jitqies bħala possibbilment teratoġeniku u tossiku għall-embriju/fetu. Għaldaqstant ranibizumab m'għandux jintuża waqt it-tqala hliet meta l-benefiċċju ma jkunx jegħleb ir-riskju għal fetu. F'każ ta' nisa li jixtiequ johorġu tqal u li ngħataw trattament b'ranibizumab, huwa rakkomandat li jistennew għall-inqas 3 xhur wara l-aħħar doża ta' ranibizumab qabel ma jnisslu tarbija.

### Treddigh

Abbażi ta' *data* limitata hafna, ranibizumab jista' jiġi eliminat f'livelli baxxi fil-halib 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 Rexatilux.

### 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 tal-mument fil-vista, li jistgħu jaffettwaw il-hila biex issuq jew thaddem magni (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti li jkollhom dawn is-sinjali m'għandhomx isuqu jew iħaddmu magni sakemm jgħaddu dawn id-disturbi.

## **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

### Sommarju tal-profil ta' sigurtà

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

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

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

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

Ir-reazzjonijiet avversi li nħassu wara l-għoti ta' ranibizumab fl-istudji kliniċi huma mqassra fit-tabella hawn taht.

### Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella<sup>#</sup>

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont il-klassifika tas-sistema tal-organi u l-frekwenza billi ntuzat 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>	Ugħigh ta' ras
Disturbi fl-għajnejn	
<i>Komuni hafna</i>	Vitrite, qluġh tal-vitriju, emorraġija tar-retina, disturbi tal-vista, ugħigh fl-għajnejn, ħjut fil-vitriju, emorraġija tal-kongunktiva, irritazzjoni fl-għajnejn, sensazzjoni ta' korpi barranin fl-għajnejn, zieda fid-dmugh, blefarite, għajnejn xotta, iperimja fl-għajnejn, ħakk fl-għajnejn. Degenerazzjoni tar-retina, disturbi fir-retina, qluġh tar-retina, tiċrit tar-retina, qluġh tal-epitilju pigmentat tar-retina, tiċrit tal-epitilju pigmentat tar-retina, akutezza mnaqqsa tal-vista, emorraġija tal-vitriju, disturbi tal-vitriju, uvejite, irite, iridoċiklite, katarretta, katarretta sottokapsulari, il-kapsula posterjuri ssir opaka, keratite <i>punctuate</i> , brix tal-kornea, vampa tal-kavità anterjuri, vista mċajpra, emorraġija fis-sit tal-injezzjoni, emorraġija tal-għajnejn, kongunktivite, kongunktivite allergika, tahmiġ tal-għajnejn, fotopsja, fotofobja, skomfort fl-għajnejn, edima ta' tebqet l-għajnejn, ugħigh ta' tebqet l-għajnejn, iperimja fil-kongunktiva.
<i>Mhux komuni</i>	Telf tad-dawl, endoftalmite, <i>hypopyon</i> , <i>hyphaema</i> , keratopatija, adeżjoni tal-iris, depożiti fil-korneja, edima tal-korneja, <i>striae</i> fil-korneja, ugħigh fis-sit tal-injezzjoni, irritazzjoni fis-sit tal-injezzjoni, sensazzjoni mhux normali fl-għajnejn, irritazzjoni ta' tebqet l-għajnejn.
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	
<i>Komuni</i>	Sogħla
Disturbi gastro-intestinali	
<i>Komuni</i>	Tqalligh
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt 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>	Zieda fil-pessjoni intraokulari

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

\* osservata biss fil-popolazzjoni DME

## Reazzjonijiet avversi relatati mal-prodott u l-klassi

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

## 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 f'AMD imxarrba u tagħrif ta' wara t-tqegħid fis-suq. Reazzjonijiet avversi assoċjati ma' dawn il-każijiet irrapportati kienu zieda fil-pressjoni ta' ġo l-ġħajn, telf ta' dawl għaddieni, tnaqqis fl-akutezza tal-vista, edima fil-kornea, uġiġħ fil-kornea u wġiġħ fl-ġħajn. Jekk tingħata doża eċċessiva, il-pressjoni ta' ġo l-ġħajn għandha tinżamm taħt osservazzjoni u tiġi kkurata, jekk jitqies meħtieġ mit-tabib li jkun hemm.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Oftalmoloġiċi, aġenti kontra neovaskularizzazzjoni, Kodiċi ATC: S01LA04

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

### Mekkanizmu ta' azzjoni

Ranibizumab huwa framment ta' antikorp rikombinat għall-bniedem immirat kontra l-fattur A (VEGF-A) ta' tkabbir endoteljali vaskulari tal-bniedem. Tehel b'affinità kbira mal-iżoformi VEGF-A (e.ż. VEGF<sub>110</sub>, VEGF<sub>121</sub> u VEGF<sub>165</sub>), u b'hekk ma tħallix VEGF-A jeħel mar-riċetturi tiegħu VEGFR-1 u VEGFR-2. Meta VEGF-A jeħel mar-riċetturi tiegħu, ikun hemm proliferazzjoni taċ-ċelluli endoteljali u neovaskularizzazzjoni kif ukoll tnixxija vaskulari, li kollha kemm huma hu maħsub li jikkontribwixxu għall-avvanz tal-forma neovaskulari tad-deġenerazzjoni makulari relatata mal-età, mijopiya patoloġika u CNV jew ma' indeboliment tal-vista kkawżat jew minn, edima makulari diabetika jew minn edima makulari sekondarja għal RVO fl-adulti.

### Effikaċja klinika u sigurtà

#### Trattament ta' AMD imxarrba

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

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

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

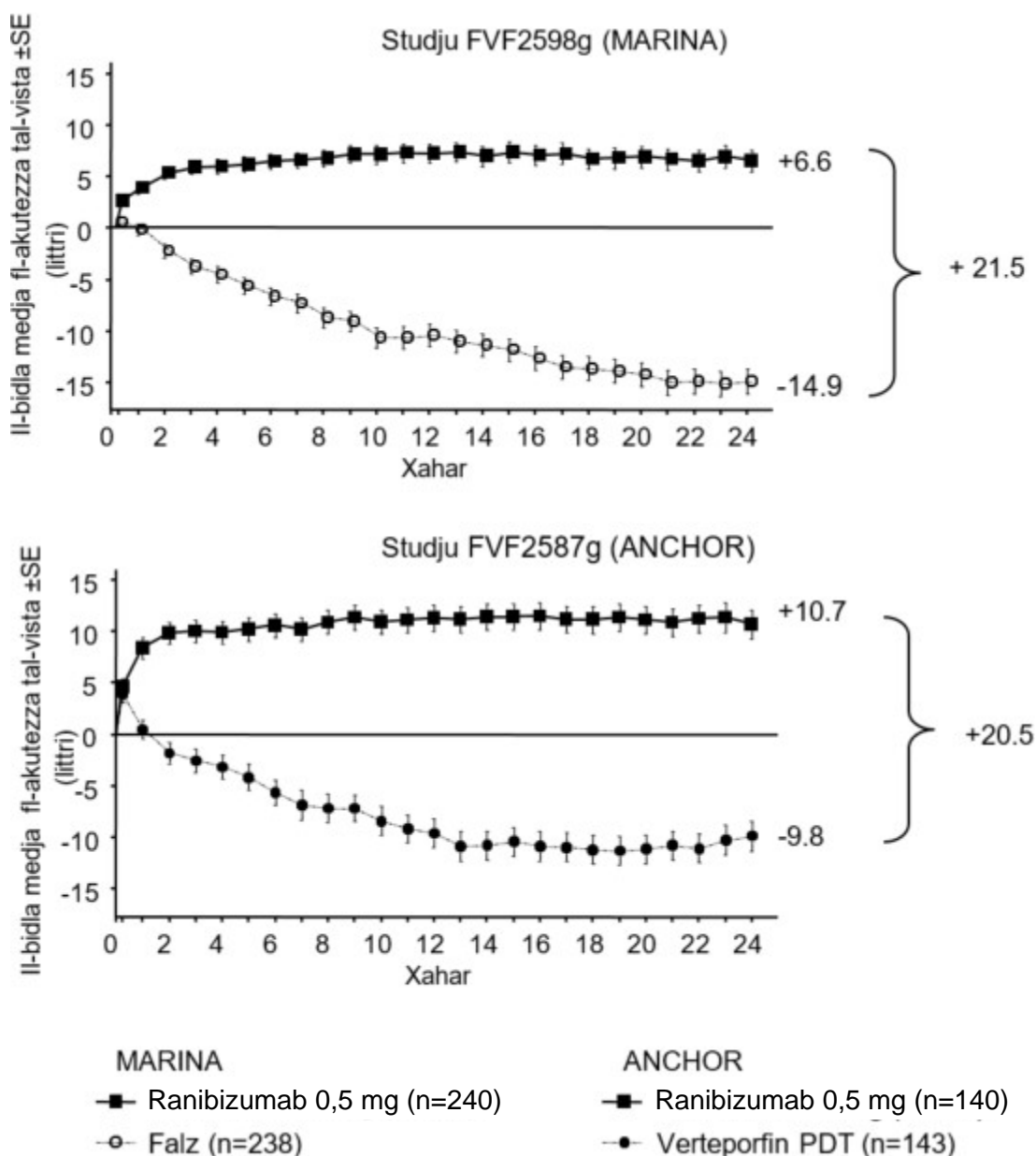
Tabella 1 u Figura 1 qed jipprezentaw fil-qosor il-kejl tal-kisbiet ewlenin.

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

Kejl tal-kisba	Xahar	FVF2598g (MARINA)		FVF2587g (ANCHOR)	
		Plaċebo (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 (%) <sup>a</sup> (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 (%) <sup>a</sup>	Xahar 12	5%	34%	6%	40%
	Xahar 24	4%	33%	6%	41%
Il-medja tal-bidla fl-akutezza tal-vista (ittri) (SD) <sup>a</sup>	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)

<sup>a</sup> p<0.01

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



Riżultati miż-żewġ studji indikaw li trattament b'ranibizumab li jitkompla jista' jkun ukoll ta' benefiċċju f'pazjenti li tilfu  $\geq 15$ -il ittra fl-akutezza tal-vista bl-aħjar mod li tista' tkun korretta (BCVA) fl-ewwel sena ta' trattament.

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

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

Wara żieda inizjali fl-akutezza tal-vista (wara dożaġġi 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 mat-12-il Xahar u dan l-effett kien essenzjalment miżmum fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti li ngħataw ranibizumab (82%) fix-Xahar 24. *Data* limitata minn individwi mogħtija trattament falza li aktar tard irċewew ranibizumab issuġġeriet li trattament li jinbeda kmieni jista' jkun assoċjat mal-ippreservar aħjar 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 tqabblat ma' terapija b'ranibizumab waħdu.

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

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

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

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

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

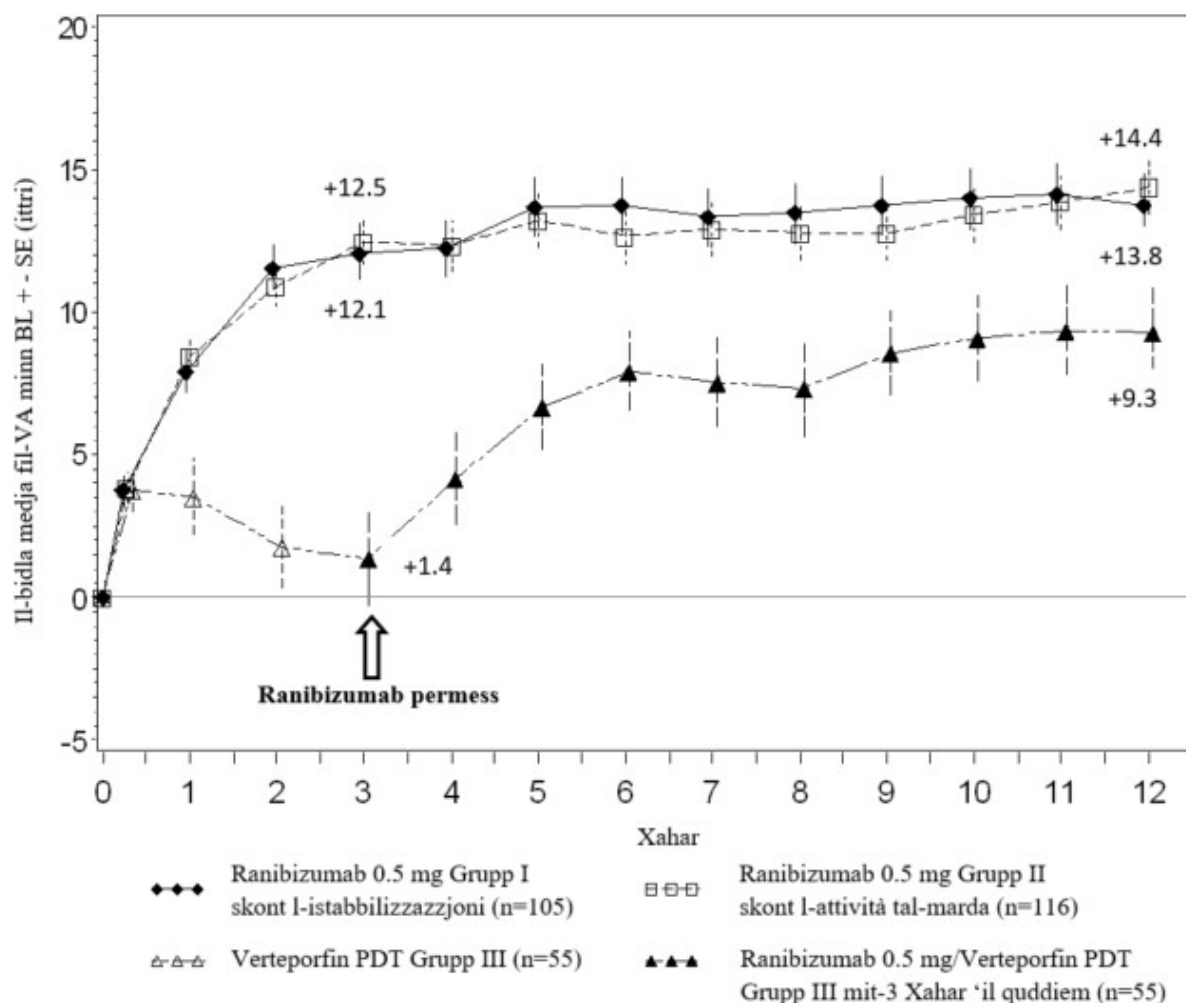
**Tabella 2 Riżultati fit-3 u fit-12-il Xahar (RADIANCE)**

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

<sup>a</sup> p<0.00001 imqabbel mal-kontroll vPDT

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

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



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

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

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

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

- ranibizumab 0.5 mg fil-linja baži, segwit b'reġim ta' trattament individwalizzat skont l-attività tal-marda kif ġie evalwat bl-akutezza viżiva u/ jew parametri anatomiċi (eżempju indeboliment fl-akutezza viżiva, fluwidu intra-/sotto-retinali, emorraġġi jew tnixxija;
- injezzjoni tax-sham fil-linja baži, segwiti b'reġim ta' trattament individwalizzat skont l-attività tal-marda.

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

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

Il-medja ta' injezzjonijiet li ngħataw fi 12-il xahar kien ta' 5.8 fil-grupp tar-ranibizumab kontra 5.4 fil-pazjenti fil-grupp sham li kienu eliġibbli biex jirċievu ranibizumab mit-2 xahar il-quddiem. Fil-grupp

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

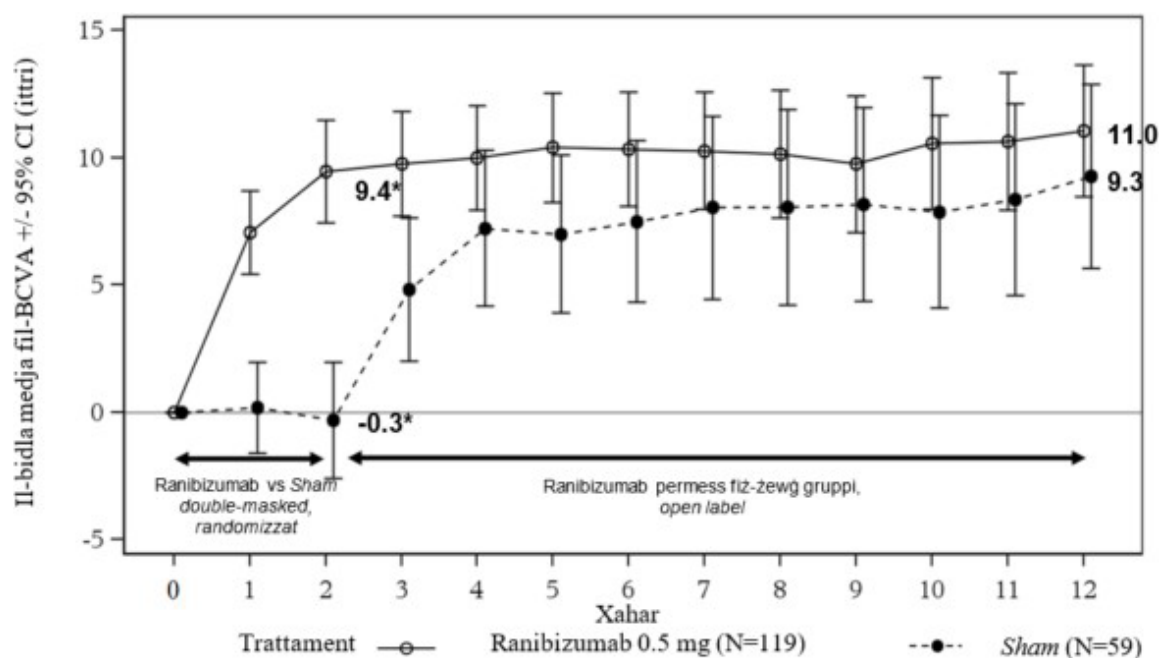
**Tabella 3 Rizultati fit-2 Xahar (MINERVA)**

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

<sup>a</sup> Tqabbil minn naħa waħda  $p < 0.001$  mal-kontroll bix-*sham*

<sup>b</sup> CSFT – ħxuna tas-sottokamp tar-retina ċentrali

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



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

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

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

L-aetjoloġija b'mod ġenerali u skont il-linja baži	L-effett tat-trattament imqabbel ma' <i>sham</i> [ittri]	L-ghadd ta' pazjenti [n] (trattament + <i>sham</i> )
B'mod ġenerali	9.9	178
Strixxi anġiojdi	14.6	27
Retinokorojdopatija postinfjammatorja	6.5	28
Korijoretinopatija seroza ċentrali	5.0	23
Korijoretinopatija idjopatika	11.4	63
Aetjoloġiji mħallta <sup>a</sup>	10.6	37

<sup>a</sup> tinkludi aetjoloġiji differenti li jseħħu bi frekwenza baxxa mhux inklużi f'sottogruppi oħrajn

Fl-istudju pivotali G2301 (MINERVA), hames pazjenti adolexxenti li kellhom bejn 12 u 17-il sena b'indeboliment tal-vista sekondarju għas-CNV ingħataw trattament *open-label* b'ranibizumab 0.5 mg fil-linja bażi segwiti b'reġim ta' trattament individwalizzat bħal popolazzjoni adulta. BCVA tġiebet mil-linja bażi sa' 12-il Xahar fil-hames pazjenti kollha, fuq medda ta' 5 sa 38 ittra (medja ta' 16.6 ittri). It-titjib tal-vista kien akkumpanjat bi stabilizzazzjoni jew tnaqqis fil-ħxuna tas-sottokamp ċentrali tul perjodu ta' 12-il xahar. L-ghadd medju ta' injezzjonijiet ta' ranibizumab mogħtija tul l-istudju tal-ghajn matul it-12-il xahar kien ta' 3 (medda ta' 2 sa 5). B'mod ġenerali, it-trattament b'ranibizumab kien toleranti.

#### Trattament għal indeboliment tal-vista minhabba DME

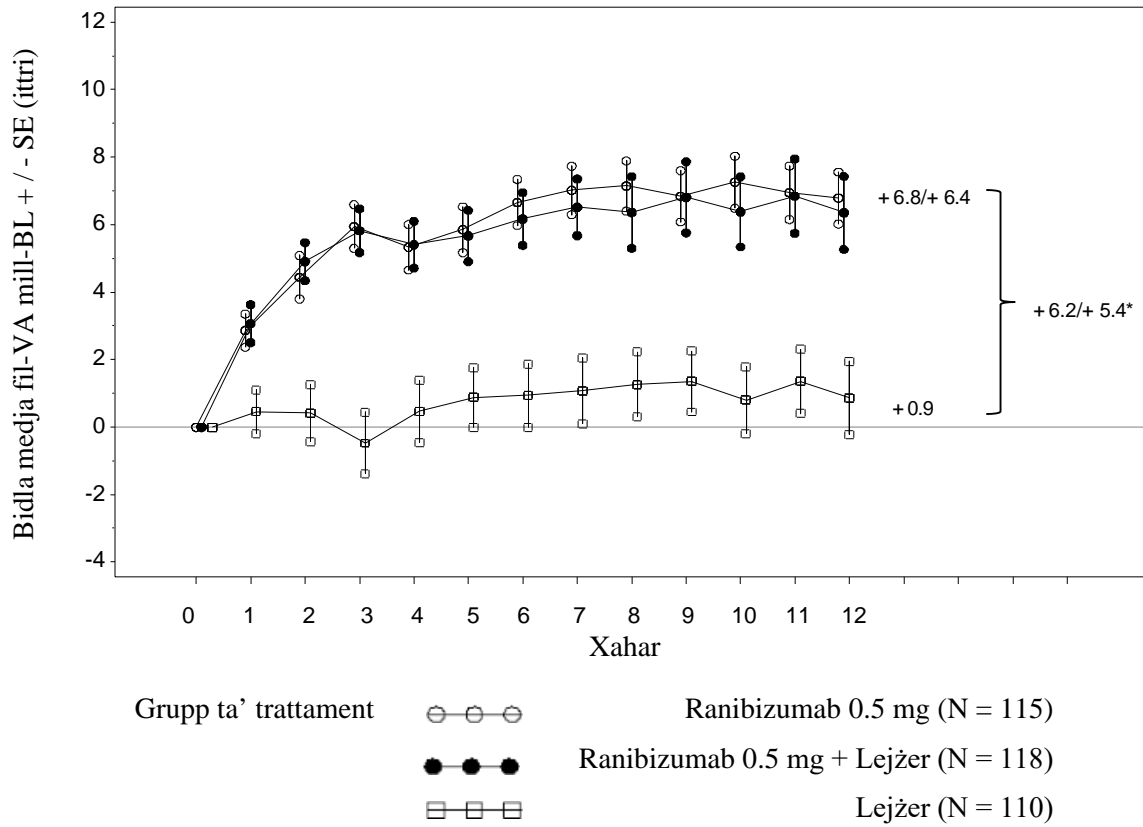
L-effikaċja u s-sigurtà ta' ranibizumab kienu evalwati fi tliet studji randomizzati u kkontrollati għal mill-inqas 12-il xahar. Total ta' 868 pazjent (708 attivi u 160 ikkontrollati) ħadu sehem f'dawn l-istudji.

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

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

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

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



BL=linja bażi; SE=żball standard tal-medja

\* Id-differenza fil-least square means,  $p < 0.0001/0.0004$  ibbażata fuq test ta' Cochran-Mantel-Haenszel stratifikat fuq iż-żewġ naħat

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

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

Kejl tar-rizultat f'Xahar 12 meta mqabbel mal-linja 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 <sup>a</sup> (±SD)	6.1 (6.4) <sup>a</sup>	5.9 (7.9) <sup>a</sup>	0.8 (8.6)
Bidla medja f'BCVA f'Xahar 12 (±SD)	6.8 (8.3) <sup>a</sup>	6.4 (11.8) <sup>a</sup>	0.9 (11.4)
Kisba ta' ≥15-il ittra jew BCVA ta' ≥84 ittra f'Xahar 12 (%)	22.6	22.9	8.2
Għadd medju ta' injezzjonijiet (Xhur 0-11)	7.0	6.8	7.3 (sham)
Kejl tar-rizultat 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

<sup>a</sup>p<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 baži ta' D2301 (RESTORE) (Xahar 0) kif ukoll fil-vista ta' Xahar 36.

\* Il-proporzjon ta' pazjenti li ma kellhom bżonn ebda trattament b'ranibizumab matul il-faži ta' estensjoni kien ta' 19%, 25% u 20% fil-gruppi ta' qabel ranibizumab, qabel ranibizumab + lejżer u qabel il-lejżer, 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 oħrajn ta' dan il-kwestjonarju ma kienu stabbiliti ebda differenzi fit-trattament.

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

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

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

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

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

Il-kejl tar-rizultat ewlieni huwa miġbur fil-qosor f'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 wahdu n=125	Ranibizumab 0.5 mg PRN n=117
Medja tal-bidla medja f'BCVA minn Xahar 1 sa Xahar 24 (SD)	5.9 (5.5) <sup>a</sup>	6.1 (5.7) <sup>a</sup>	6.2 (6.0)
Medja tal-bidla medja f'BCVA minn Xahar 1 sa Xahar 12 (SD)	6.8 (6.0)	6.6 (7.1)	7.0 (6.4)
Bidla medja f'BCVA f'Xahar 24 (SD)	8.3 (8.1)	6.5 (10.9)	8.1 (8.5)
Kisba ta' ≥15-il ittra jew BCVA ta' ≥84 ittra f'Xahar 24 (%)	25.6	28.0	30.8
Għadd medju ta' injezzjonijiet (xhur 0-23)	12.4	12.8	10.7

<sup>a</sup>p<0.0001 għall-valutazzjoni ta' nuqqas ta' inferjorità għal PRN

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

#### Trattament tal-PDR

Is-sigurtà u l-effikaċja klinika ta' ranibizumab f'pazjenti b'PDR kienu evalwati bi Protocol S li evalwa t-trattament b'ranibizumab 0.5 mg permezz ta' injezzjonijiet fil-vitriju mqabbel ma' fotokoagulazzjoni panretinali (PRP). L-endpoint primarju kien it-tibdil fil-medja tal-akutezza tal-vista fit-tieni sena. Barra minn hekk, it-tibdil fil-gravità tar-retinopatija dijabetika (DR) kien evalwat skont ritratti tal-parti fonda tal-għajn billi ntuża l-puntegġ tal-gravità tad-DR (DRSS).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

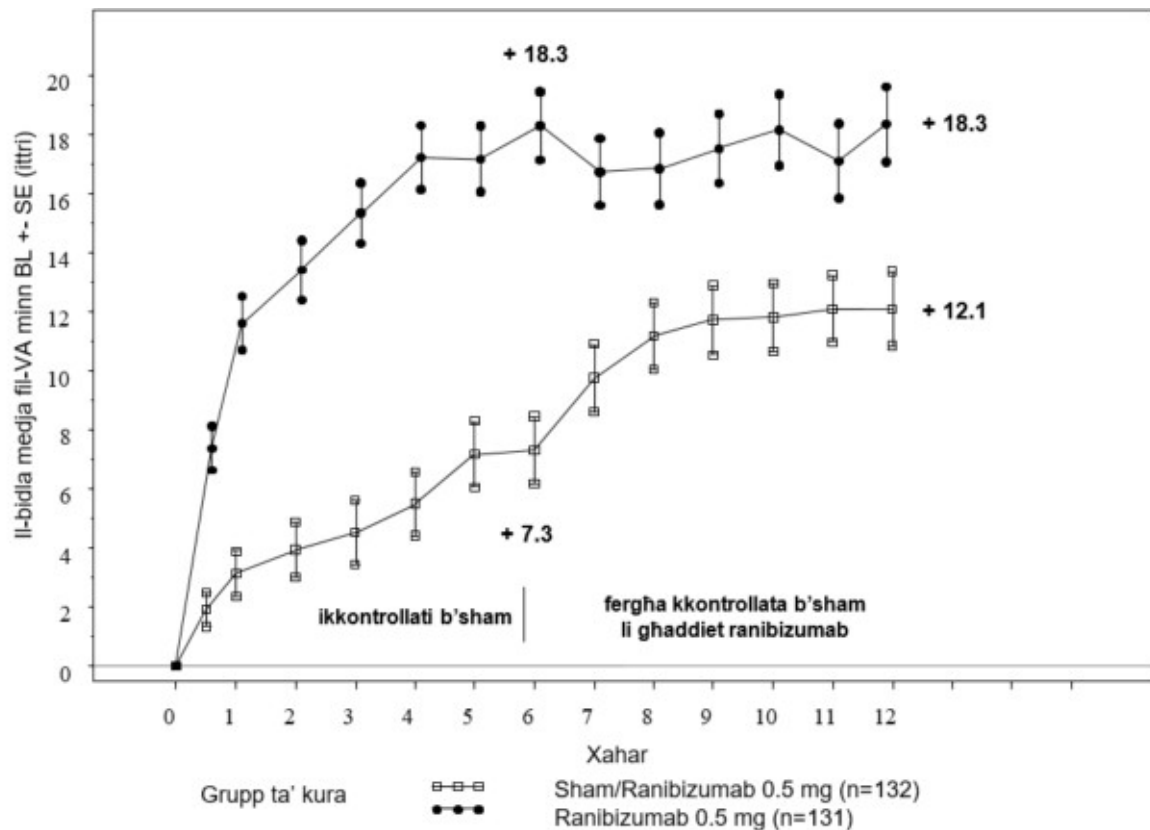
Il-kejl tar-riżultati ewlenin minn BRAVO u CRUISE qed jidhru fil-qosor f' Tabella 8 u f' Figura 5 u 6.

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

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

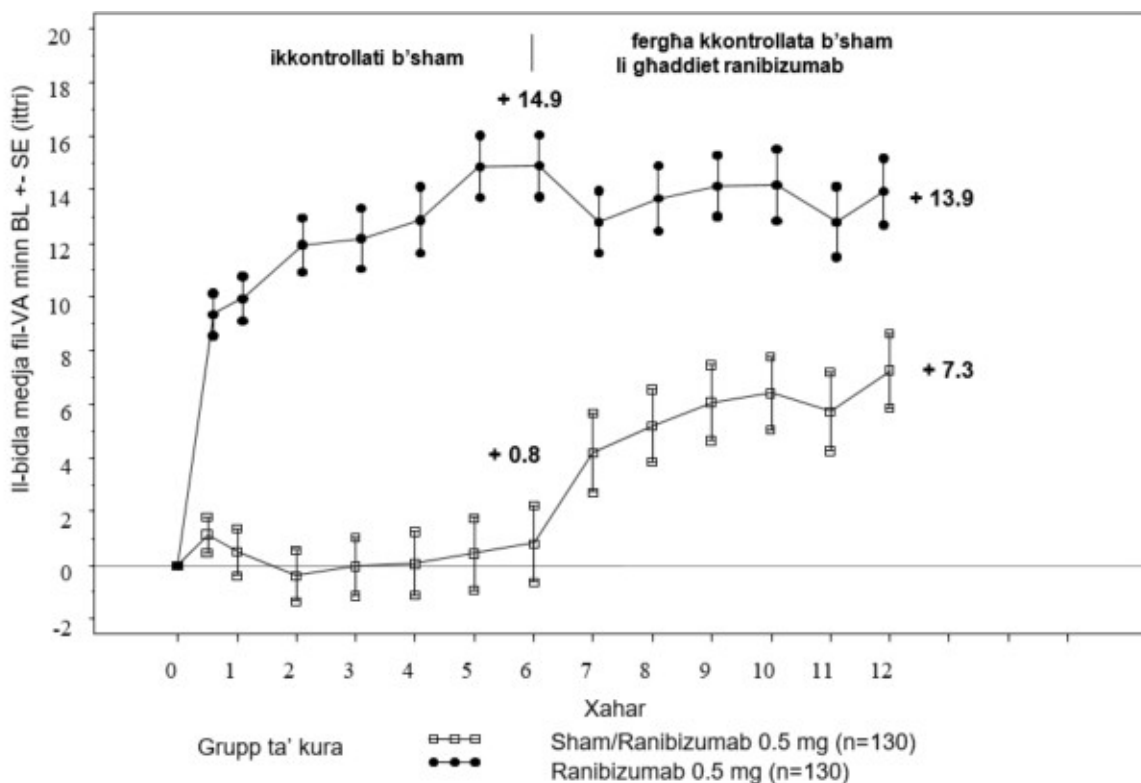
<sup>a</sup>p<0.0001 għaż-żewġ studji

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



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

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



LB=linja baži; SE=2ball standard fil-medja

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

F'pazjenti b'CRVO (CRUISE u l-istudju ta' estensjoni HORIZON): Pazjenti ttrattati b'sham matul l-ewwel 6 xhur li wara ngħataw ranibizumab ma kisbux kisbiet komparabbli fl-akutezza tal-vista 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 minħabba edima makulari sekondarja għal RVO kienu evalwati fl-istudji BRIGHTER (BRVO) u CRYSTAL (CRVO). Fiz-żewġ studji, is-sugġetti ngħataw 0.5 mg ranibizumab PRN bir-reġim tad-dożaġġ isegwi l-kriterji ta' stabbilizzazzjoni individwalizzata. BRIGHTER kien studju kkontrollat bl-attiv randomizzat mifruq fuq 3 gruppi li qabel 0.5 mg ranibizumab mogħtija bħala monoterapija jew flimkien ma' fotokoagulazzjoni bil-lejżer ma' fotokoagulazzjoni bil-lejżer waħidha. Wara 6 xhur, is-sugġetti fil-grupp mogħti l-lejżer setgħu jingħataw 0.5 mg ranibizumab. CRYSTAL kien studju fost grupp wieħed mogħti 0.5 mg ranibizumab bħala monoterapija.

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

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

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

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

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

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

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

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

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini rrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-rizultati tal-istudji b'ranibizumab f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika f'AMD neovaskulari, fl-indeboliment tal-vista minħabba DME, indeboliment tal-vista minħabba edima makulari sekondarja għal RVO, indeboliment tal-vista minħabba CNV u retinopatija diabetika (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

## 5.2 Taghrif farmakokinetiku

Wara l-ghotja ta' ranibizumab fil-vitriju darba f'xahar lill-pazjenti b'AMD neovaskulari, il-koncentrazzjonijiet fis-serum ta' ranibizumab kienu generalment baxxi, b'livelli massimi ( $C_{max}$ ) generalment taht il-koncentrazzjoni ta' ranibizumab mehtiega sabiex tigi impedita l-attivita biologika ta' VEGF b'50% (11-27 ng/ml kif stmat minn assay *in vitro* ta' proliferazzjoni cellulari).  $C_{max}$  kien proporzjonali mad-doza fil-medda tad-doza minn 0.05 sa 1.0 mg/ghajn. Koncentrazzjonijiet fis-serum f'numru limitat ta' pazjenti b'DME jindikaw li ma jistax jigi eskluż esponiment sistemiku kemxejn oghla meta mqabbla ma' dawk osservati f'pazjenti b'AMD neovaskulari. Il-koncentrazzjonijiet ta' ranibizumab fis-serum f'pazjenti b'RVO kienu simili jew kemxejn oghla meta mqabbla ma' dawk osservati f'pazjenti b'AMD neovaskulari.

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

Pazjenti b'indeboliment renali: Ma sarux studji formali sabiex jigu ezaminati l-farmakokinetici 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% hafif [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% hafif, 9.5% moderat u 2.3% sever). It-tnehhija sistemika kienet harira aktar baxxa, izda din ma kinitx klinikament sinifikanti.

Indeboliment tal-fwied: Ma sarux studji formali sabiex jigu ezaminati il-farmakokinetici ta' ranibizumab f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied.

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

L-ghotja bilaterali gol-vitriju ta' ranibizumab lix-xadini cynomolgus b'dozi bejn 0.25 mg/ghajn u 2.0 mg/ghajn darba kull gimaghejn ghal mhux aktar minn 26 gimgha kkawzat effetti fl-ghajnejn li kienu jiddependu mid-doza.

Gol-ghajn, kien hemm ziediet fil-vampa tal-kavita anterjuri u c-celluli li kienu jiddependu mid-doza, u lahqu l-quccata jumejn wara nghatat l-injezzjoni. Is-severita tar-rispons infjammatorju generalment naqset mal-injezzjonijiet li nghataw wara jew waqt l-irkupru. Fis-segment posterjuri, kien hemm infiltrazzjoni ta' celluli fil-vitriju u hjut, li wkoll kellhom tendenza li jkunu jiddependu mid-doza u li generalment baqghu sa tniem il-perjodu tat-trattament. Fl-istudju ta' 26 gimgha, is-severita tal-infjammazzjoni fil-vitriju zdiedet man-numru ta' injezzjonijiet. Madankollu, kien hemm evidenza li dawn kienu reversibbli wara l-irkupru. In-natura u l-hin meta harget l-infjammazzjoni fis-segment posterjuri tindika rispons ta' antikorp medjat bis-sistema immuni, li jista' jkun klinikament irrilevanti. Il-formazzjoni ta' katarretti dehret f'xi annimali wara perjodi relattivament twal ta' infjammazzjoni qawwija, li tindika li bidliet fil-lenti kienu sekondarji ghall-infjammazzjoni severa. Zieda mumentanja fil-persjoni ta' gol-ghajn wara li nghatat id-doza sehhet wara injezzjonijiet gol-vitriju, irrispettivament mid-doza.

Bidliet mikroskopici okulari kienu relatati ma' infjammazzjoni u ma kinux jindikaw processi digenerattivi. Bidliet infjammatorji granulomatuзи deheru fid-disk ottiku ta' xi ghajnejn ta' pazjenti. Dawn il-bidliet fis-segment posterjuri naqsu, u f'xi kazijiet ghaddew, waqt il-perjodu ta' rkupru.

Wara l-ghotja gol-vitriju ma kienx hemm sinjali ta' tossicita sistemika. Antikorpi fis-serum u fil-vitriju ghal ranibizumab instabu f'subsett ta' annimali trattati.

M'hemmx *data* dwar kanċerogeniċità jew mutageniċità.

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

In-nuqqas ta' effetti medjati minn ranibizumab fuq l-iżvilupp tal-embriju/fetu jista' b' mod raġonevoli jkollu x'jaqşam l-aktar mal-fatt li l-parti Fab ma tistax tghaddi minn ġol-plaċenta. Madankollu, kien deskritt każ b'livelli għoljin ħafna ta' ranibizumab fis-serum tal-omm u l-preżenza ta' ranibizumab fis-serum tal-fetu, li jissuġġerixxi li l-antikorp kontra ranibizumab serva bħala (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 ġol-plaċenta. Minħabba li investigazzjonijiet dwar l-iżvilupp tal-embriju/fetu saru f'annali 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**

L-histidine  
 $\alpha,\alpha$ -trehalose dihydrate  
Polysorbate 20 (E 432)  
Hydrochloric acid (għall-aġġustament tal-pH)  
Sodium hydroxide (għall-aġġustament tal-pH)  
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**

3 snin

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Aħżen fi friġġ ( $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ ).  
Tagħmlux fil-friża.  
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.  
Qabel l-użu, il-kunjett mhux miftuħ jista' jinżamm f'temperatura ambjentali ( $25^{\circ}\text{C}$ ) sa 30 jum.  
Ladarba l-kunjett ikun inħażen f'temperatura tal-kamra ( $25^{\circ}\text{C}$ ), m'għandux jerga' jitqiegħed fil-friġġ u għandu jintrema jekk ma jintużax fi żmien 30 jum minn meta jkun inħażen f'temperatura tal-kamra, jew sad-data oriġinali ta' skadenza, liema minnhom tiġi l-ewwel.

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

#### Pakkett b'kunjett +labra b'filtru

Kunjett wieħed (ħġieg tip I) b'tapp (lasktu bromobutyl) li fih 0.23 ml ta' soluzzjoni sterili u labra 1 spuntata b'filtru (18G x 1½", 1.2 mm x 40 mm, 5  $\mu\text{m}$ ).

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

### Pakkett b'kunjett + labra b'filtru

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

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

- labra b'filtru ta' 5 µm (18G x 1½", 1.2 mm x 40 mm, ipprovduta)
- siringa sterili ta' 1 ml (inkluż marka ta' 0.05 ml, mhux inkluża f'dan il-pakkett) u labra tal-injezzjoni (30G x ½", mhux inkluża f'dan il-pakkett), għall-pazjenti adulti

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

1. Qabel jingħibed, nehhi t-tapp tal-kunjett u naddaf is-septum tal-kunjett (eż. bi swab tal-alkoħol ta' 70%).
2. Wahhal labra b'filtru ta' 5 µm (18G x 1½", 1.2 mm x 40 mm) fuq siringa ta' ml 1. Imbotta l-ponta tal-labra b'filtru li ma taqtax fiċ-ċentru tat-tapp tal-kunjett sakemm il-labra tmiss it-tarf tal-qiegħ tal-kunjett.
3. Iġbed il-likwidu kollu mill-kunjett, filwaqt li żżomm il-kunjett f'pożizzjoni dritta, mejjel ftit sabiex ikun eħfef biex tiġbdu kollu.
4. Aċċerta ruħek li l-bastun tal-plaġer ikun lura biżżejjed meta tkun qed tbattal il-kunjett sabiex tkun tista' tbattal għalkollox il-labra b'filtru.
5. Halli l-labra b'filtru li ma taqtax fil-kunjett u aqla' s-siringa mill-labra b'filtru li ma taqtax. Il-labra b'filtru għandha timtrema wara li jkun ngibdu l-kontenuti tal-kunjett u m'għandhomx jintużaw għall-injezzjoni fil-vitriju.
6. B'mod asettiku u sod, arma labra tal-injezzjoni (30G x ½", 0.3 mm x 13 mm) fuq is-siringa.
7. B'attenzjoni nehhi 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 tnehhi l-għatu.

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

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

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

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

Intas Third Party Sales 2005, S.L.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Ed. Est, 6a Planta,  
08039, Barçellona,  
Spanja

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

EU/1/26/2043/002

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: {JJ xahar SSSS}

**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

Rexatilux 10 mg/ml soluzzjoni għall-injezzjoni siringa mimlija għal-lest

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

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

Eċċipjent b'effett magħruf

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

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

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni

Soluzzjoni milwiema ċara, bla kulur sa safra ċara, pH 5.2-5.8, ozmolali ta' 270 sa 375 mOsmol/kg.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

- Trattament ta' degenerazzjoni makulari neovaskulari (mxarrba) relatata mal-età (AMD)
- Trattament ta' indeboliment tal-vista minħabba edima makulari dijabetika (DME)
- Trattament ta' retinopatija proliferattiva dijabetika (PDR)
- Trattament ta' indeboliment tal-vista minħabba edima makulari sekondarja għal okklużjoni tal-vina retinali (tal-fergħa RVO jew RVO ċentrali)
- Trattament ta' indeboliment tal-vista minħabba neovaskularizzazzjoni korojdali (CNV)

## 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Rexatilux għandu jintuża minn oftalmologu kwalifikat li għandu esperjenza b'injezzjonijiet fil-vitriju.

### Požoloġija

Id-doża ta' Rexatilux irrakkomandata fl-adulti hija ta' 0.5 mg mogħtija bħala injezzjoni singola għal vitriju. Dan jaqbel ma' volum ta' 0.05 ml ta' injezzjoni. L-intervall bejn żewġ dozi injettati għewwa l-istess għajn għandu jkun mill-inqas erba' ġimgħat.

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

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

Jekk, fl-opinjoni tat-tabib, parametri viżivi u anatomiċi juru li l-pazjent mhuwiex jibbenefika mit-trattament kontinwu mogħti, Rexatilux 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' tratta u tawwal, ladarba tintlahaq 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 ġimgħtejn kull darba għal AMD imxarrba u jista' jiġi estiż sa xahar kull darba għal DME. Fil-każ ta' PDR u RVO, l-intervalli tat-trattament jistgħu jkunu wkoll estiżi bil-mod il-mod, madanakollu m'hemmx biżżejjed *data* biex wieħed jikkonkludi dwar kemm għandhom jitwalu 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 sekondarja għandu jittfassal fuq livell individwali skont il-pazjent u skont l-attività tal-marda. Xi pazjenti jaf ikollhom bżonn injezzjoni waħda matul l-ewwel 12-il xahar; oħrajn jaf ikunu jeħtieġu trattament aktar spiss, inkluż injezzjoni kull xahar. Fil-każ ta' CNV sekondarja għal mijopija patoloġika (PM), hafna pazjenti jaf ikollhom bżonn ta' injezzjoni waħda jew tnejn biss matul l-ewwel sena (ara sezzjoni 5.1).

*Ranibizumab u fotokoagulazzjoni bil-lejżer f'DME jew edima makulari sekondarja għal BRVO*  
Hemm ftit tal-esperjenza dwar l-għoti ta' ranibizumab flimkien ma' fotokoagulazzjoni bil-lejżer (ara sezzjoni 5.1). Meta jingħataw fl-istess ġurnata, Rexatilux għandu jingħata għall-anqas 30 minuta wara l-fotokoagulazzjoni bil-lejżer. Rexatilux 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, f'din il-popolazzjoni ma hemm bżonn li tingħata ebda kunsiderazzjoni speċjali.

#### *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 gewx determinati s'issa. Id-data disponibbli dwar pazjenti adolexxenti li għandhom bejn 12 u 17-il sena b'indeboliment tal-vista minhabba CNV tinsab deskritta fis-sezzjoni 5.1.

### Metodu ta' kif għandu jingħata

Siring mimlija għal-lest li tintuża darba għall-użu ġol-vitriju biss. Is-siringa mimlija għal-lest fiha aktar mid-doża rrakkomandata ta' 0.5 mg. L-ammont sħiħ li jista' jingħibed mis-siringa mimlija għal-lest (0.1 ml) m'għandux jintuża kollu. L-ammont li jibqa' għandu jitneħħa qabel ma tittiehed l-injezzjoni. Jekk tinjetta l-ammont sħiħ li hemm fis-siringa mimlija għal-lest jista' jwassal għal doża eċċessiva. Sabiex tneħħi l-bżieżaq tal-arja flimkien mal-ammont żejjed tal-prodott mediċinali, imbotta bil-mod il-planger sakemm it-tarf taħt it-tumbata tal-istoper tal-lastku jiġi bi dritt il-linja s-sewda bid-doża mmarata fuq is-siringa (ekwivalenti għal 0.05 ml, jiġifieri, 0.5 mg ranibizumab).

Rexatilux għandu jkun mifli għal frak jew telf tal-kulur qabel jingħata.

Il-proċedura tal-injezzjoni għandha ssir taħt kundizzjonijiet aseptiċi, li tinkludi 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 l-proċedura fil-vitriju (ara sezzjoni 4.4). Anestezija xierqa flimkien ma' mikrobiċida topiku bi spektrum wiesa' biex tiġi diżinfettata l-ġilda ta' madwar l-ġhajj, tebqet l-ġhajj u s-superfiċje tal-ġhajj għandhom jingħataw qabel l-injezzjoni skont il-prattika lokali.

Għal informazzjoni dwar il-preparazzjoni ta' Rexatilux, ara sezzjoni 6.6.

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

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

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

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

Pazjenti li jkollhom infjammazzjoni fl-ġhajj attiva u severa.

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

#### Trasmissibilità

Sabiex tittejjeb it-trasmissibilità 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-ġhajj, qluġ tar-retina regmatogenuż, tiċrit tar-retina u katarretti trawmatiċi jatroġeniċi (ara sezzjoni 4.8). Teknika ta' injezzjoni asettika xierqa għandha dejjem tintuża meta jkun qed jingħata Rexatilux. Minbarra hekk, il-pazjenti għandhom jinżammu taħt osservazzjoni fil-ġimgha ta' wara l-injezzjoni sabiex tkun tista' tibda trattament kmieni jekk ikun hemm infezzjoni. Il-pazjenti għandhom jingħataw instruzzjonijiet sabiex jirrapurtaw kwalunkwe sintomi li jistgħu jindikaw li hemm endoftalmite jew kwalunkwe minn dawn l-effetti imsemmija hawn fuq immedjatament.

## Żiediet fil-pressjoni ta' ġol-ġhajj

Żiediet temporanji fil-pressjoni ta' ġo l-ġhajj (IOP) dehru fi żmien 60 minuta minn meta tkun ingħatat injezzjoni b'ranibizumab. Żidiet sostenibbli fl-IOP dehru wkoll (ara sezzjoni 4.8). Kemm il-pressjoni ta' ġo l-ġhajj kif ukoll il-perfużjoni tan-nerv ottiku għandhom ikunu monitorjati u maniġġjati kif xieraq.

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

## Trattament bilaterali

*Data* limitata dwar l-użu bilaterali ta' ranibizumab (inkluż għoti fl-istess jum) ma tissuggerix 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 žieda fir-riskju li din il-popolazzjoni ta' pazjenti tiżviluppa sensittività eċċessiva. Il-pazjenti għandhom ukoll jingħataw instruzzjonijiet biex jirrapurtaw jekk l-infjammazzjoni fl-ġhajj iżżid fis-severità, li jista' jkun sinjal kliniku li qed jiffurmaw antikorpi fl-ġhajj.

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

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

## Meta Rexatilux m'għandux jingħata

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

- ikun hemm tnaqqis fl-akutezza tal-vista bl-aħjar mod li tista' tkun korretta (BCVA) ta'  $\geq 30$  ittra imqabbel mal-aħjar evalwazzjoni ta' akutezza tal-vista;
- il-pressjoni ta' ġo l-ġhajj  $\geq 30$  mmHg;
- ikun hemm ksur tar-retina;
- ikun hemm emorraġija taħt ir-retina li tinvolvi ic-ċentru tal-foveja, jew, jekk id-daqs tal-emorraġija jkun  $\geq 50\%$  tal-erja tal-ferita kollha;
- tkun saret jew hemm pjanat li ssir operazzjoni fl-ġhajj 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 imxarba u jista' jkun ukoll forom oħrajn ta' CNV, jinkludu qluġ kbir u/jew qawwi fl-epitelju pigmentat tar-retina. Meta wiehed jibda terapija b'ranibizumab, għandha tintuża l-kawtela f'pazjenti b'dawn il-fatturi ta' riskju għal tiċritiet fl-epitelju pigmentat tar-retina.

## Qlugh tar-retina regmatogenuż jew toqob fil-makula

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

## Popolazzjonijiet li hemm data limitata fuqhom

Hemm biss esperjenza limitata fejn jidhol 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 qlugh tar-retina jew toqba fil-makula. Hemm esperjenza limitata dwar it-trattament b'ranibizumab f'pazjenti li għandhom id-dijabete b'HbA1c ta' aktar minn 108 mmol/mol (12%) u m'hemm l-ebda esperjenza f'pazjenti bi pressjoni għolja mhux ikkontrollata. Dan in-nuqqas ta' informazzjoni għandu jitqies mit-tabib meta jittratta pazjenti bħal dawn.

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

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

## Effetti sistemici wara użu intravitreali

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

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

Rexatilux fih polysorbate.

Din il-medicina fiha 0.005 mg ta' polysorbate 20 f'kull doża amministrata ta' 0.05 ml li hija ekwivalenti għal 0.10 mg/ml. Polysorbate jista' jikkawża reazzjonijiet allergici.

## **4.5 Interazzjoni ma' prodotti medicinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Ma twettaq l-ebda studju formali ta' interazzjoni.

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

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

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

## **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

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

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

## Tqala

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

## Treddiġh

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

## Fertilità

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

### **4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni**

Il-proċedura tal-trattament tista' tikkawża disturbi tal-mument fil-vista, li jistgħu jaffettwaw il-ħila biex issuq jew thaddem magni (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti li jkollhom dawn is-sinjali m'għandhomx isuqu jew ihaddmu magni sakemm jgħaddu dawn id-disturbi.

### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

#### Sommarju tal-profil ta' sigurtà

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

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

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

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

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

#### Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella<sup>#</sup>

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

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet

*Komuni hafna*

Nazofaringite

*Komuni*

Infezzjoni fl-apparat tal-awrina\*

Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika

*Komuni*

Anemija

Disturbi fis-sistema immuni

*Komuni*

Sensittività eċċessiva

Disturbi psikjatriċi

*Komuni*

Ansjetà

Disturbi fis-sistema nervuza

*Komuni hafna*

Ugħigh ta' ras

Disturbi fl-ghajnejn

*Komuni hafna*

*Komuni*

Vitrite, qluġh tal-vitriju, emorraġija tar-retina, disturbi tal-vista, ugħigh fl-ghajnejn, ħjut fil-vitriju, emorraġija tal-kongunktiva, irritazzjoni fl-ghajnejn, sensazzjoni ta' korpi barranin fl-ghajnejn, zieda fid-dmugh, blefarite, ghajnejn xotta, iperimja fl-ghajnejn, ħakk fl-ghajnejn. Degenerazzjoni tar-retina, disturbi fir-retina, qluġh tar-retina, tiċrit tar-retina, qluġh tal-epitilju pigmentat tar-retina, tiċrit tal-epitilju pigmentat tar-retina, akutezza mnaqqsa tal-vista, emorraġija tal-vitriju, disturbi tal-vitriju, uvejite, irite, iridoċiklite, katarretta, katarretta sottokapsulari, il-kapsula posterjuri ssir opaka, keratite *punctuate*, brix tal-kornea, vampa tal-kavità anterjuri, vista mċajpra, emorraġija fis-sit tal-injezzjoni, emorraġija tal-ghajnejn, kongunktivite, kongunktivite allergika, tahmiġ tal-ghajnejn, fotopsja, fotofobja, skomfort fl-ghajnejn, edima ta' tebqet l-ghajnejn, ugħigh ta' tebqet l-ghajnejn, iperimja fil-kongunktiva.

*Mhux komuni*

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

Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali

*Komuni*

Sogħla

Disturbi gastro-intestinali

*Komuni*

Tqalligh

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

*Komuni*

Reazzjonijiet allergiċi (raxx, urtikarja, ħakk, eritema)

Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi

*Komuni hafna*

Artralġja

Investigazzjonijiet

*Komuni hafna*

Zieda fil-pessjoni intraokulari

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

\* osservata biss fil-popolazzjoni DME

## Reazzjonijiet avversi relatati mal-prodott u l-klassi

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

## 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 tat-trattament 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 f'AMD imxarrba u tagħrif ta' wara t-tqegħid fis-suq. Reazzjonijiet avversi assoċjati ma' dawn il-każijiet irrapportati kienu zieda fil-pressjoni ta' ġo l-ġhajn, telf ta' dawl għaddieni, tnaqqis fl-akutezza tal-vista, edima fil-kornea, uġiġh fil-kornea u wġiġh fl-ġhajn. Jekk tingħata doża eċċessiva, il-pressjoni ta' ġo l-ġhajn għandha tinzamm taħt osservazzjoni u tiġi ttrattata, jekk jitqies meħtieġ mit-tabib li jkun hemm.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Oftalmoloġiċi, aġenti kontra neovaskularizzazzjoni, Kodiċi ATC: S01LA04

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

### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Ranizumab huwa framment ta' antikorp rikombinat għall-bniedem immirat kontra l-fattur A (VEGF-A) ta' tkabbir endotiljali vaskulari tal-bniedem. Tehel b'affinità kbira mal-iżoformi VEGF-A (e.ż. VEGF<sub>110</sub>, VEGF<sub>121</sub> u VEGF<sub>165</sub>), u b'hekk ma tħallix 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 ma' 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 imxarrba

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

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

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

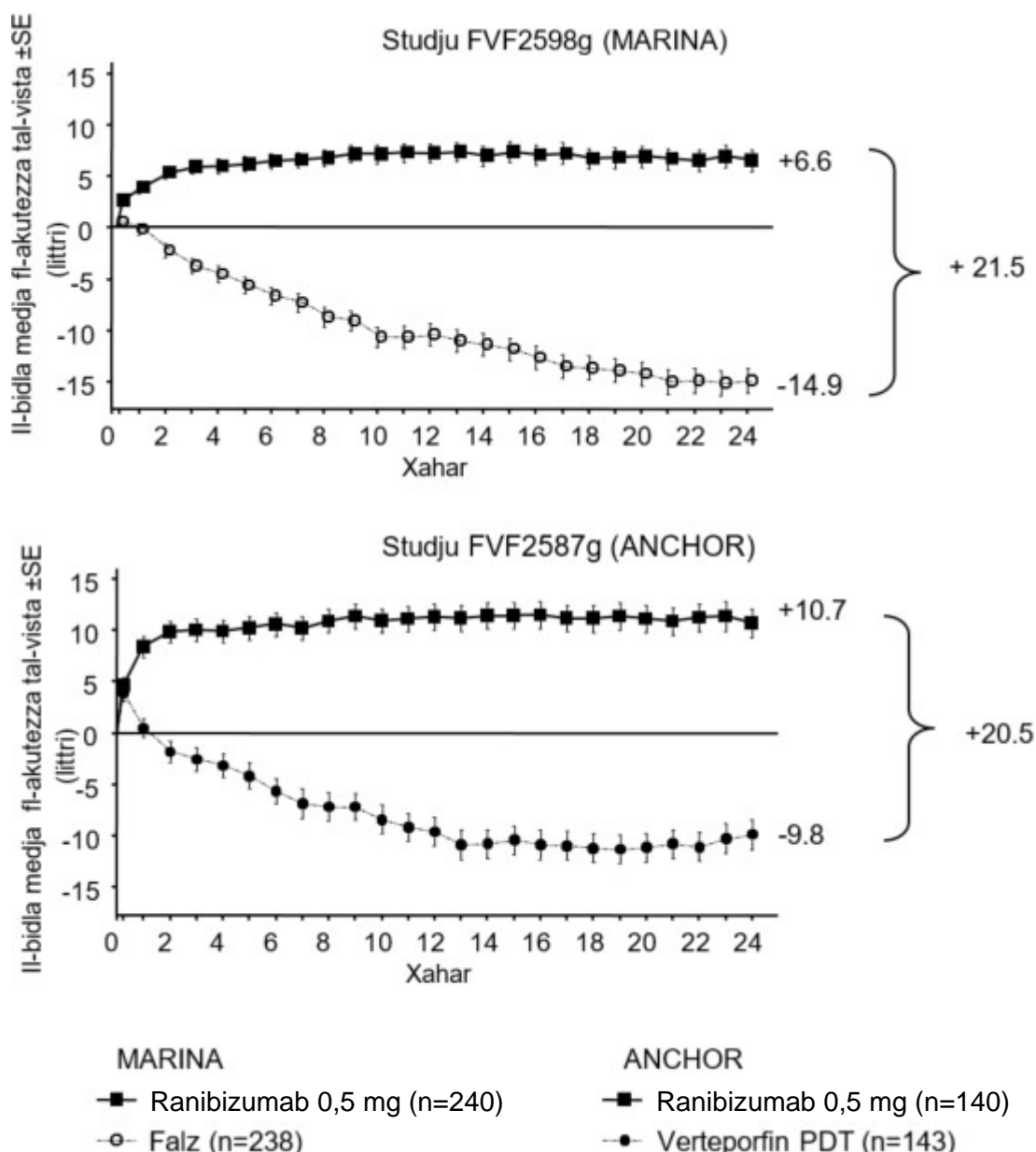
Tabella 1 u Figura 1 qed jipprezentaw fil-qosor il-kejl tal-kisbiet ewlenin.

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

Kejl tal-kisba	Xahar	FVF2598g (MARINA)		FVF2587g (ANCHOR)	
		Plaċebo (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 (%) <sup>a</sup> (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 (%) <sup>a</sup>	Xahar 12	5%	34%	6%	40%
	Xahar 24	4%	33%	6%	41%
Il-medja tal-bidla fl-akutezza tal-vista (ittri) (SD) <sup>a</sup>	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)

<sup>a</sup> p<0.01

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



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

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

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

Wara žieda inizjali fil-akutezza tal-vista (wara dożagġi mogħtija darba f'xahar), bhala medja, l-akutezza tal-vista tal-pazjenti marret għall-aġħar b'għoti ta' doża kull tliet xhur, u marret lura għal dak li kienet fil-linja bażi mat-12-il Xahar u dan l-effett kien essenzjalment miżmum fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti li nġhataw ranibizumab (82%) fix-Xahar 24. *Data* limitata minn individwi mogħtija trattament falza li aktar tard irċewew ranibizumab issuġġeriet li trattament li tinbeda kmieni tista' tkun assoċjata ma' l-ppriservar ahjar tal-akutezza tal-vista.

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

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

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

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

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

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

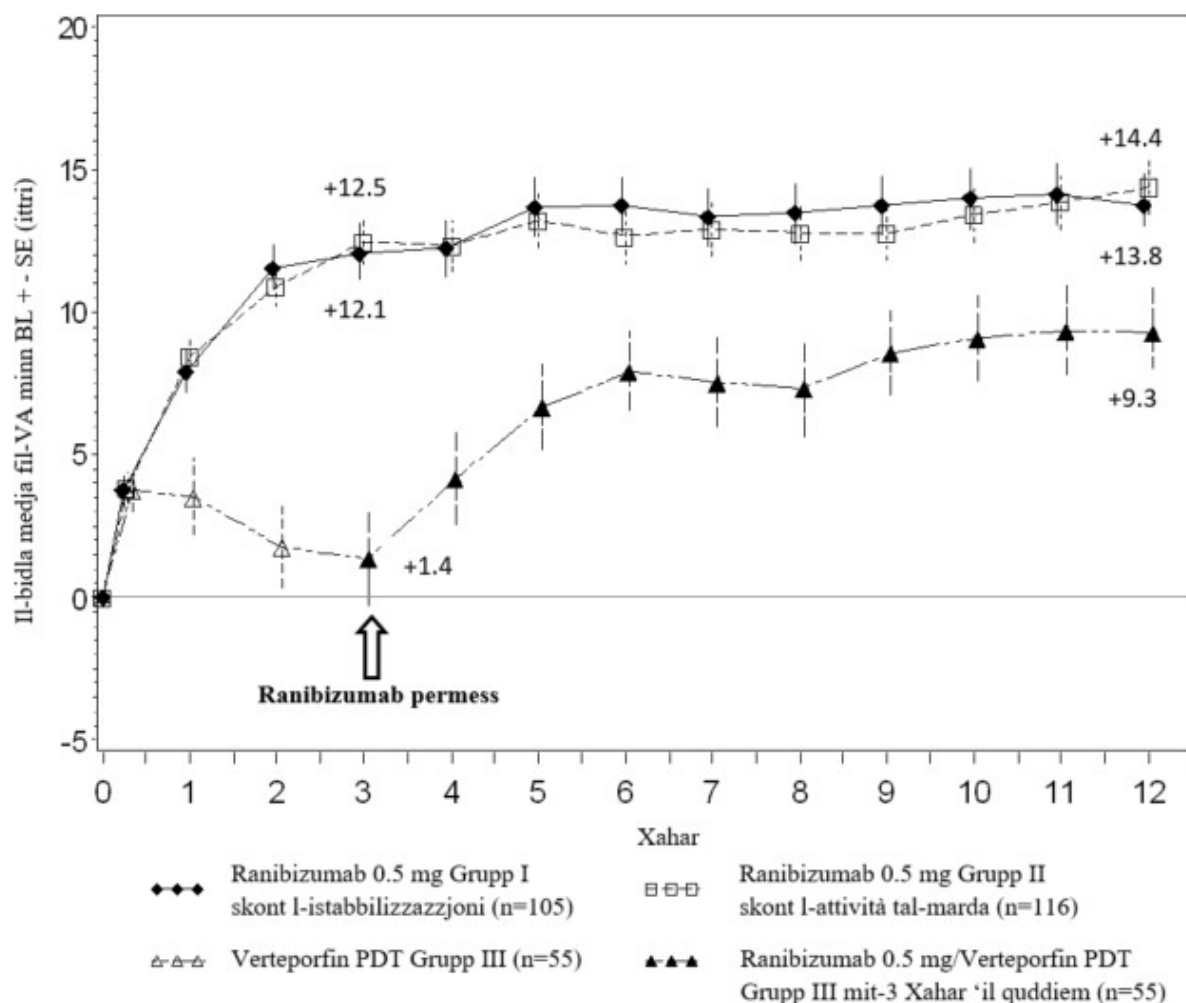
**Tabella 2 Riżultati fit-3 u fit-12-il Xahar (RADIANCE)**

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

<sup>a</sup> p<0.00001 imqabbel mal-kontroll vPDT

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

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



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

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

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

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

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

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

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

Il-medja ta' injezzjonijiet li ngħataw fi 12 -il xahar kien ta' 5.8 fil-grupp tar-ranibizumab kontra 5.4 fil-pazjenti fil-grupp sham li kienu eliġibbli biex jirċievu ranibizumab mit-2 xahar il-quddiem. Fil-grupp

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

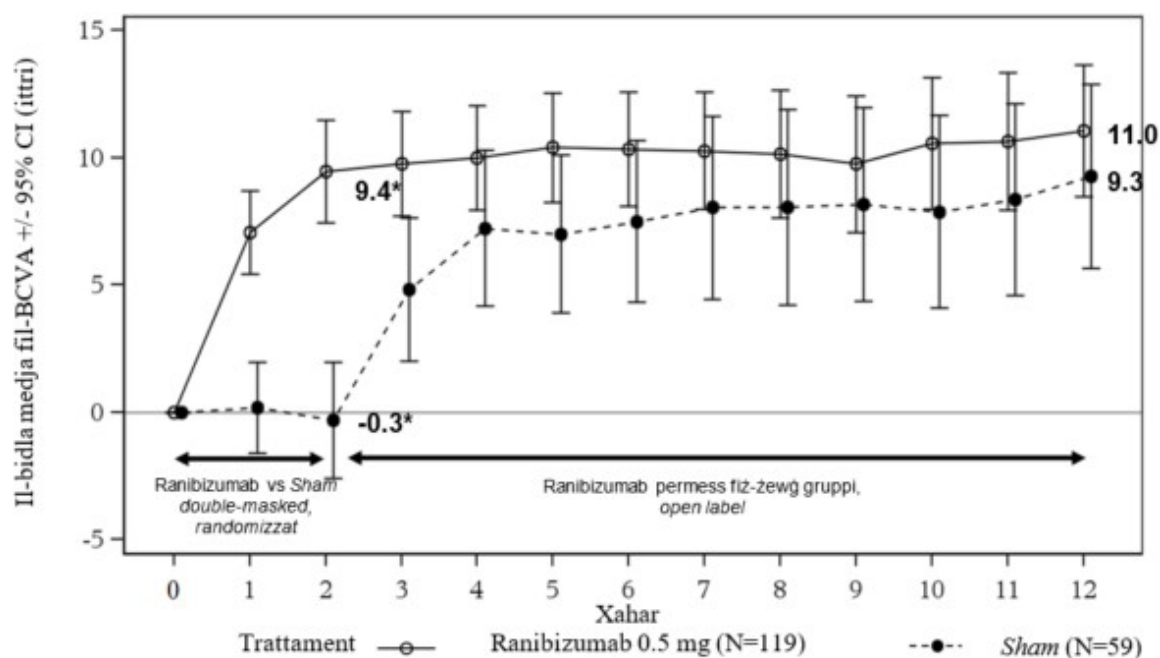
**Tabella 3 Rizultati fit-2 Xahar (MINERVA)**

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

<sup>a</sup> Tqabbil minn naħa waħda  $p < 0.001$  mal-kontroll bix-sham

<sup>b</sup> CSFT – ħxuna tas-sottokamp tar-retina ċentrali

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



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

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

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

L-aetjoloġija b'mod ġenerali u skont il-linja baži	L-effett tat-trattament imqabbel ma' sham [ittri]	L-ghadd ta' pazjenti [n] (trattament +sham)
B'mod ġenerali	9.9	178
Strixxi anġiojdi	14.6	27
Retinokorojdotopatija postinfjammatorja	6.5	28
Korijoretinopatija seroza ċentrali	5.0	23
Korijoretinopatija idjopatika	11.4	63
Aetjoloġiji mħallta <sup>a</sup>	10.6	37

<sup>a</sup> tinkludi aetjoloġiji differenti li jseħħu bi frekwenza baxxa mhux inklużi f'sottogruppi oħrajn

Fl-istudju pivotali G2301 (MINERVA), hames pazjenti adolexxenti li kellhom bejn 12 u 17-il sena b'indeboliment tal-vista sekondarju għas-CNV ingħataw trattament *open-label* b'ranibizumab 0.5 mg fil-linja bażi segwiti b'reġim ta' trattament individwalizzat bħal popolazzjoni adulta. BCVA tjebet mil-linja bażi sa' 12-il Xahar fil-hames pazjenti kollha, fuq medda ta' 5 sa 38 ittra (medja ta' 16.6 ittri). It-titjib tal-vista kien akkumpanjat bi stabilizzazzjoni jew tnaqqis fil-ħxuna tas-sottokamp ċentrali tul perjodu ta' 12-il xahar. L-ghadd medju ta' injezzjonijiet ta' ranibizumab mogħtija tul l-istudju tal-ghajn matul it-12-il xahar kien ta' 3 (medda ta' 2 sa 5). B'mod ġenerali, it-trattament b'ranibizumab kien toleranti.

#### Trattament għal indeboliment tal-vista minhabba DME

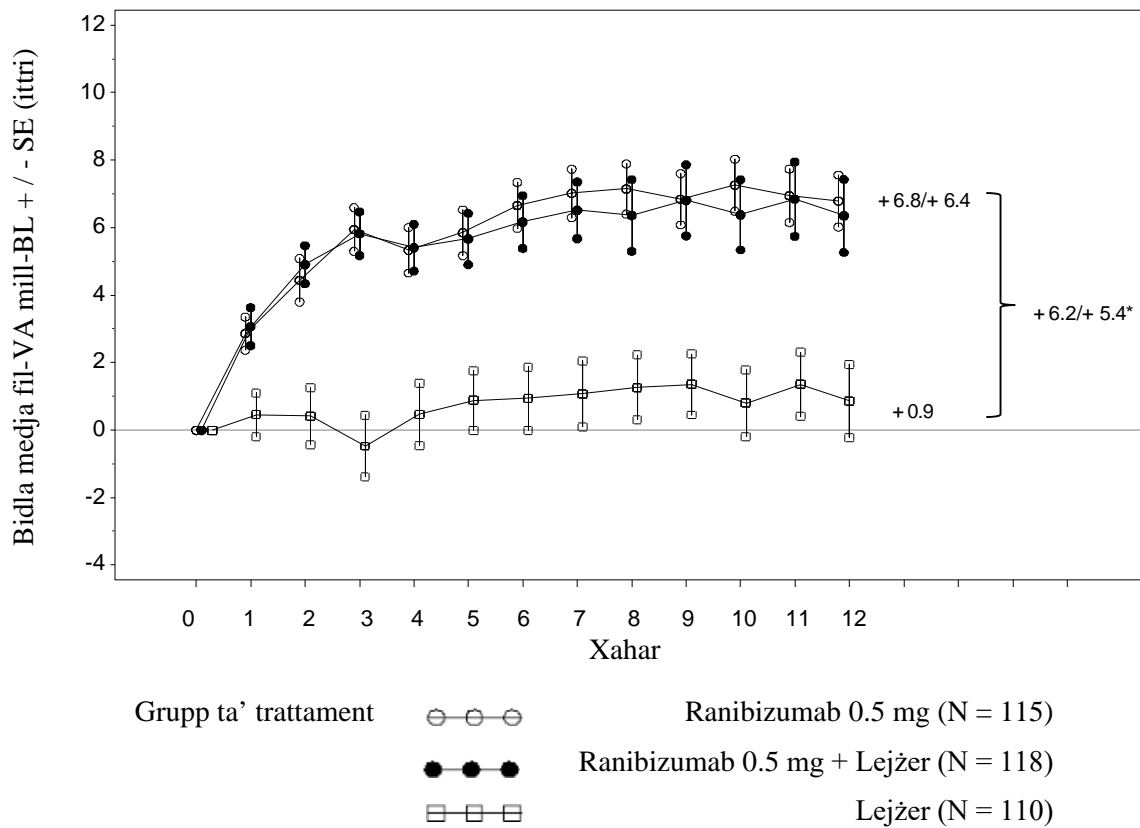
L-effikaċja u s-sigurtà ta' ranibizumab kienu evalwati fi tliet studji randomizzati u kkontrollati għal mill-inqas 12-il xahar. Total ta' 868 pazjent (708 attivi u 160 ikkontrollati) ħadu sehem f'dawn l-istudji.

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

Fl-istudju ta' fażi III D2301 (RESTORE), 345 pazjent kienu rrandomizzati skont 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 Mitejn u erbgħin pazjent, li qabel kienu temmew l-istudju ta' 12-il xahar RESTORE, kienu rregistrati fl-istudju ta' estensjoni *open-label*, b'aktar minn ċentru wieħed ta' 24 xahar (Estensjoni RESTORE). Il-pazjenti kienu trattament 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 f'Tabella 5 (RESTORE u Estensjoni) u Figura 4 (RESTORE).

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



BL=linja bażi; SE=żball standard tal-medja

\* Id-differenza fil-least square means,  $p < 0.0001/0.0004$  ibbażata fuq test ta' Cochran-Mantel-Haenszel stratifikat fuq iż-żewġ naħat

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

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

Kejl tar-rizultat f'Xahar 12 meta mqabbel mal-linja 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 <sup>a</sup> (±SD)	6.1 (6.4) <sup>a</sup>	5.9 (7.9) <sup>a</sup>	0.8 (8.6)
Bidla medja f'BCVA f'Xahar 12 (±SD)	6.8 (8.3) <sup>a</sup>	6.4 (11.8) <sup>a</sup>	0.9 (11.4)
Kisba ta' ≥15-il ittra jew BCVA ta' ≥84 ittra f'Xahar 12 (%)	22.6	22.9	8.2
Għadd medju ta' injezzjonijiet (Xhur 0-11)	7.0	6.8	7.3 (sham)
Kejl tar-rizultat 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

<sup>a</sup>p<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 baži ta' D2301 (RESTORE) (Xahar 0) kif ukoll fil-vista ta' Xahar 36.

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

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

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

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

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

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

In-numru ta' viżiti ta' trattament ipprogrammati wara l-ewwel 3 injezzjonijiet, kienu 13 u 20 għall-korsijiet TE u PRN, rispettivament. Biż-żewġ korsijiet TE, aktar minn 70% tal-pazjenti kienu kapaci jzommu l-BCVA tagħhom bi frekwenza medja ta' viżiti ta' ≥ xahrejn.

Il-kejl tar-rizultat ewlieni huwa miġbur fil-qosor f'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 wahdu n=125	Ranibizumab 0.5 mg PRN n=117
Medja tal-bidla medja f'BCVA minn Xahar 1 sa Xahar 12 (SD)	5.9 (5.5) <sup>a</sup>	6.1 (5.7) <sup>a</sup>	6.2 (6.0)
Medja tal-bidla medja f'BCVA minn Xahar 1 sa Xahar 12 (SD)	6.8 (6.0)	6.6 (7.1)	7.0 (6.4)
Bidla medja f'BCVA f'Xahar 24 (SD)	8.3 (8.1)	6.5 (10.9)	8.1 (8.5)
Kisba ta' $\geq 15$ -il ittra jew BCVA ta' $\geq 84$ ittra f'Xahar 24 (%)	25.6	28.0	30.8
Għadd medju ta' injezzjonijiet (xhur 0-23)	12.4	12.8	10.7

<sup>a</sup>p<0.0001 għall-valutazzjoni ta' nuqqas ta' inferjorità għal PRN

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

#### Trattament tal-PDR

Is-sigurtà u l-effikaċja klinika ta' ranibizumab f'pazjenti b'PDR kienu evalwati bi Protocol S li evalwa t-trattament b'ranibizumab 0.5 mg permezz ta' injezzjonijiet fil-vitriju mqabbel ma' fotokoagulazzjoni panretinali (PRP). L-endpoint primarju kien it-tibdil fil-medja tal-akutezza tal-vista fit-tieni sena. Barra minn hekk, it-tibdil fil-gravità tar-retinopatija dijabetika (DR) kien evalwat skont ritratti tal-parti fonda tal-għajn billi ntuża l-puntegġ tal-gravità tad-DR (DRSS).

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

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

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

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

Bidla fil-kategorizzazzjoni mil-linja baži	Protocol S		
	Ranibizumab 0.5 mg (N=189)	PRP (N=199)	Differenza fil-proporzjon (%), CI
titjib b' $\geq 2$ livelli			
n (%)	79 (41.8%)	29 (14.6%)	27.4 (18.9, 35.9)
titjib b' $\geq 3$ livelli			
n (%)	54 (28.6%)	6 (3.0%)	25.7 (18.9, 32.6)
aggravazzjoni b' $\geq 2$ livelli			
n (%)	3 (1.6%)	23 (11.6%)	-9.9 (-14.7, -5.2)
aggravazzjoni bi $\geq 3$ livelli			
n (%)	1 (0.5%)	8 (4.0%)	-3.4 (-6.3, -0.5)

DRSS = punteġġ fil-gravità tar-retinopatija dijabetika, n = għadd ta' pazjenti li ssodisfaw il-kundizzjoni dakinhar tal-vista, N = l-għadd totali ta' għajnejn fl-istudju.

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

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

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

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

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

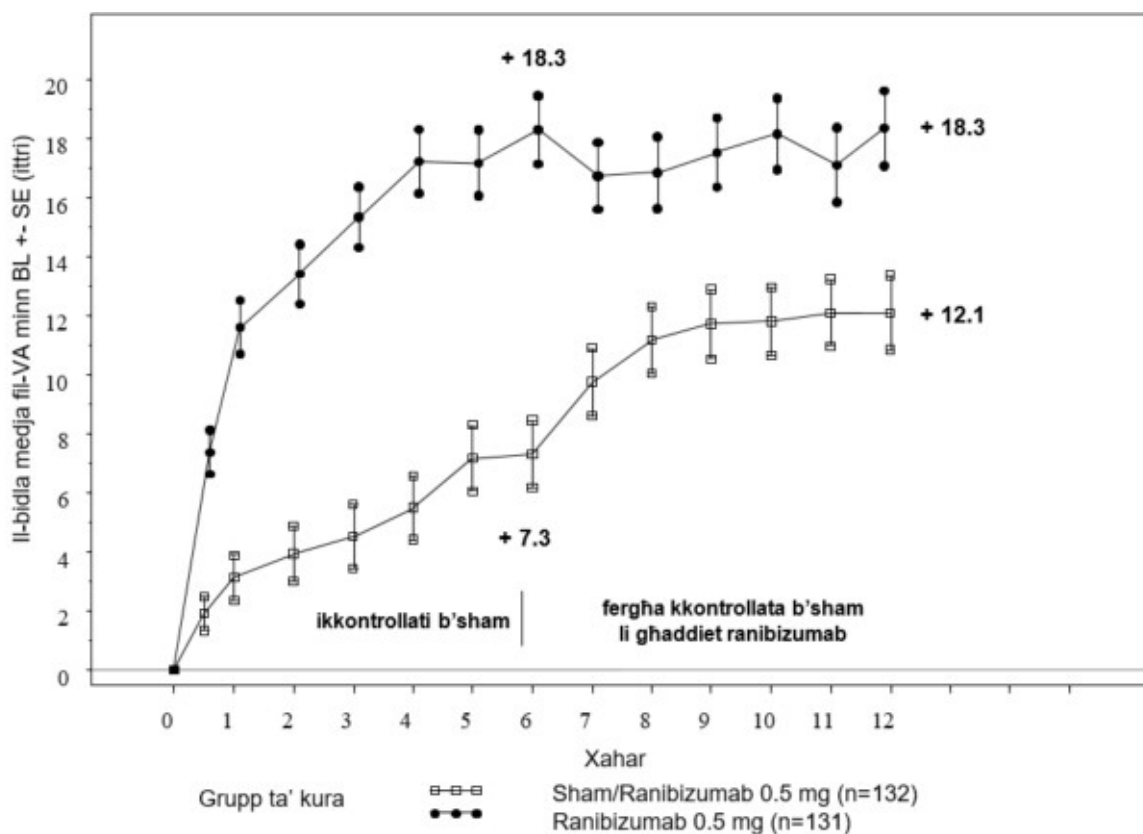
Il-kejl tar-riżultati ewlenin minn BRAVO u CRUISE qed jidhru fil-qosor f' Tabella 8 u f' Figura 5 u 6.

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

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

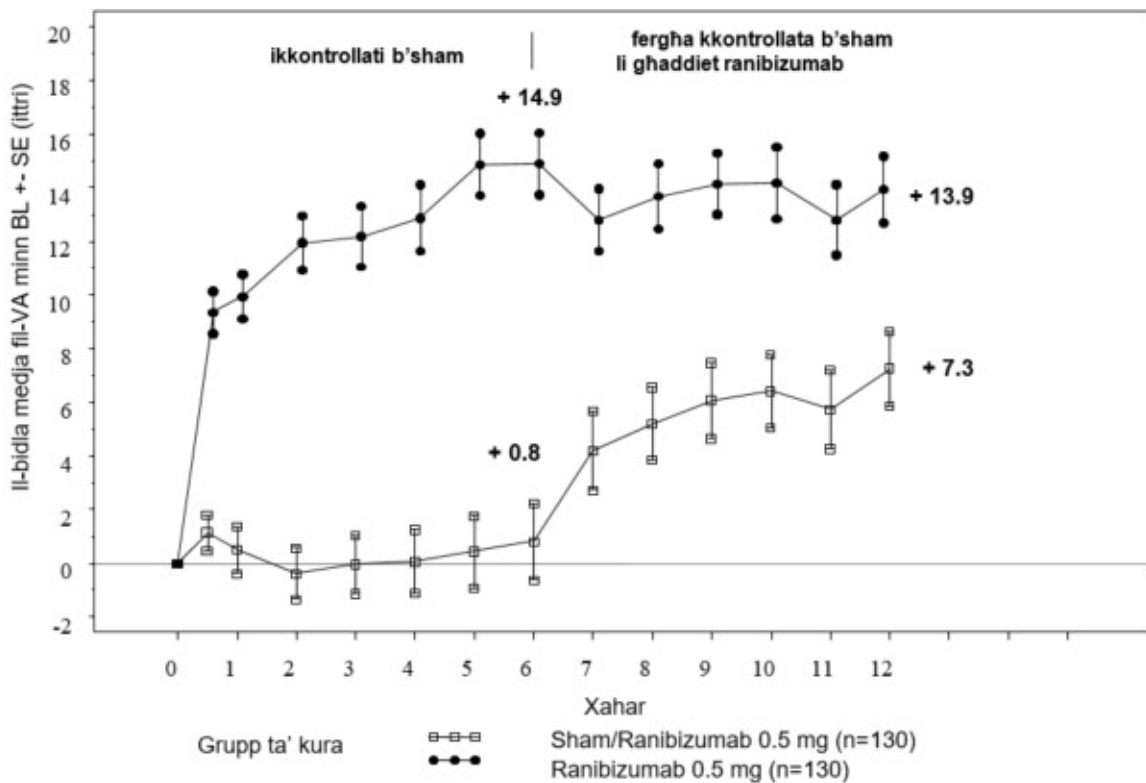
<sup>a</sup>p<0.0001 għaż-żewġ studji

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



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

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



LB=linja baži; SE=2ball standard fil-medja

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

F'pazjenti b'CRVO (CRUISE u l-istudju ta' estensjoni HORIZON): Pazjenti ttrattati b'sham matul l-ewwel 6 xhur li wara ngħataw ranibizumab ma kisbux kisbiet komparabbli fl-akutezza tal-vista 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 minħabba edima makulari sekondarja għal RVO kienu evalwati fl-istudji BRIGHTER (BRVO) u CRYSTAL (CRVO). Fiz-żewġ studji, is-sugġetti ngħataw 0.5 mg ranibizumab PRN bir-regim tad-dożaġġ isegwi l-kriterji ta' stabbilizzazzjoni individwalizzata. BRIGHTER kien studju kkontrollat bl-attiv randomizzat mifruq fuq 3 gruppi li qabel 0.5 mg ranibizumab mogħtija bhala monoterapija jew flimkien ma' fotokoagulazzjoni bil-lejżer ma' fotokoagulazzjoni bil-lejżer waħidha. Wara 6 xhur, is-sugġetti fil-grupp mogħti l-lejżer setghu jingħataw 0.5 mg ranibizumab. CRYSTAL kien studju fost grupp wieħed mogħti 0.5 mg ranibizumab bhala monoterapija.

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Popolazzjoni pedjatrika

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

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

## 5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Wara l-ġhotja ta' ranibizumab fil-vitriju darba f'xahar lill-pazjenti b'AMD neovaskulari, il-konċentrazzjonijiet fis-serum ta' ranibizumab kienu ġeneralment baxxi, b'livelli massimi ( $C_{max}$ ) ġeneralment taħt il-konċentrazzjoni ta' ranibizumab meħtieġa sabiex tiġi impedita l-attività 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 oġhla meta mqabbla ma' dawk osservati f'pazjenti b'AMD neovaskulari. Il-konċentrazzjonijiet ta' ranibizumab fis-serum f'pazjenti b'RVO kienu simili jew kemxejn oġhla meta mqabbla ma' dawk osservati f'pazjenti b'AMD neovaskulari.

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

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

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

## 5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

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

Ġol-għajn, kien hemm ziediet fil-vampa tal-kavità anterjuri u ċ-ċelluli li kienu jiddependu mid-doża, u laħqu l-quċcata jumejn wara ngħatat l-injezzjoni. Is-severità tar-rispons infjammatorju ġeneralment naqset mal-injezzjonijiet li ngħataw wara jew waqt l-irkupru. Fis-segment posterjuri, kien hemm infiltrazzjoni ta' ċelluli fil-vitriju u ħjut, li wkoll kellhom tendenza li jkunu jiddependu mid-doża u li ġeneralment baqgħu sa tmiem il-perjodu tat-ttrattament. Fl-istudju ta' 26 ġimġha, is-severità tal-infjammazzjoni fil-vitriju żdiedet man-numru ta' injezzjonijiet. Madankollu, kien hemm evidenza li dawn kienu reversibbli wara l-irkupru. In-natura u l-hin meta ħarġet l-infjammazzjoni fis-segment posterjuri tindika rispons ta' antikorp medjat bis-sistema immuni, li jista' jkun klinikament irrilevanti. Il-formazzjoni ta' katarretti dehret f'xi annimali wara perjodi relattivament twal ta' infjammazzjoni qawwija, li tindika li bidliet fil-lenti kienu sekondarji għall-infjammazzjoni severa. Żieda mumentanja fil-pressjoni ta' ġol-għajn wara li ngħatat id-doża seħhet wara injezzjonijiet ġol-vitriju, irrispettivament mid-doża.

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

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

M'hemmx *data* dwar kanċerogeniċità jew mutageniċità.

F'xadini tqal, trattament b'ranibizumab ġol-vitriju li twassal 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 ġol-plaċenta. Madankollu, kien deskritt każ b'livelli għoljin ħafna ta' ranibizumab fis-serum tal-omm u l-preżenza ta' ranibizumab fis-serum tal-fetu, li jissuġġerixxi li l-antikorp kontra ranibizumab serva bħala (parti li fiha Fc) proteina garriera għal ranibizumab, biex b'hekk inaqqas it-tneħħija tiegħu mis-serum tal-omm u jgħin it-trasferiment tiegħu għal ġol-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**

L-histidine  
 $\alpha,\alpha$ -trehalose dihydrate  
Polysorbate 20 (E 432)  
Hydrochloric acid (għall-aġġustament tal-pH)  
Sodium hydroxide (għall-aġġustament tal-pH)  
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**

Sentejn

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

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

Tagħmlux fil-frیża.

Żomm is-siringa mimlija għal-lest fil-gabarrè ssiġillat tagħha fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl. Qabel ma tuża l-prodott, il-gabarrè magħluq jista' jinżamm f'temperatura ambjentali ( $25^{\circ}\text{C}$ ) sa 30 jum.

Ladarba s-siringa mimlija għal-lest tkun inħażnet f'temperatura ambjentali ( $25^{\circ}\text{C}$ ), m'għandhiex terġa' titqiegħed fil-frigġ u għandha tintrema jekk ma tintużax fi żmien 30 jum minn meta tkun inħażnet f'temperatura ambjentali jew sad-data oriġinali ta' skadenza, liema minnhom tiġi l-ewwel.

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

Soluzzjoni sterili ta' 0.165 ml f' siringa mimlija għal-lest (hġieġ tat-tip I) bl-istoper tal-plaġer magħmul mil-lastku bromobutyl u t-tokka tas-siringa li fiha sigill iebes abjad li jindika jekk gietx imbagħbsa jew le bil-wiċċ tal-għatu tal-lasktu bromobutyl li fih adattur tat-tip Luerli jillokkja. Is-siringa mimlija għal-lest għandha plaġer u manku, u tinsab ippakkjata f' gabarrè ssiġġillat.

Id-daqs tal-pakkett ta' siringa waħda mimlija għal-lest.

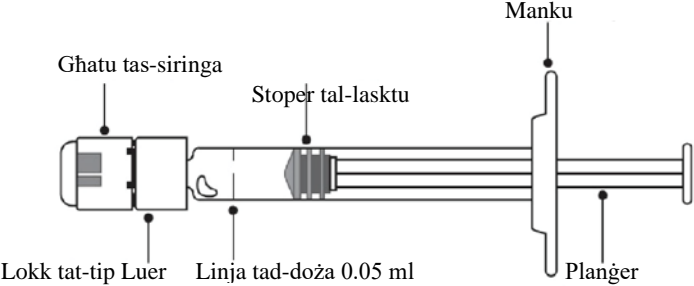
## 6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar iehor


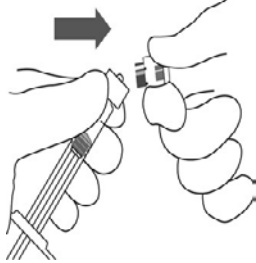
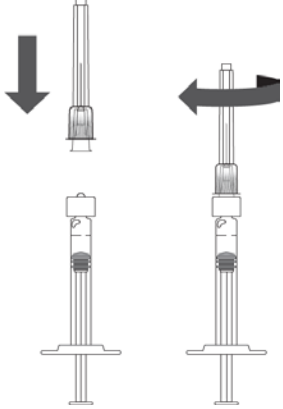

Il-siringa mimlija għal-lest qiegħda għal użu ta' darba biss. Is-siringa mimlija għal-lest hi sterili. Tużax dan il-prodott jekk il-kaxxa tkun imbagħbsa. L-isterilità tas-siringa mimlija għal-lest ma tistax tiġi garantita hlief jekk il-gabarrè jibqa' ssiġġillat. Tużax is-siringa mimlija għal-lest jekk is-soluzzjoni tilflet il-kulur tagħha, tidher imdardra jew fiha xi biċċiet.

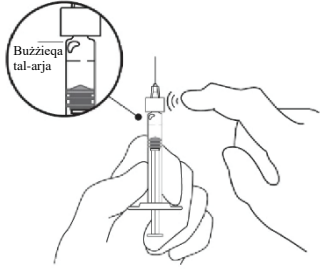
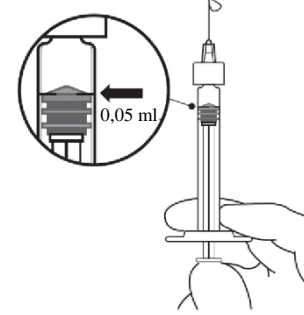
Is-siringa mimlija għal-lest fiha aktar mid-doża rrakkomandata ta' 0.5 mg. L-ammont sħiħ li jista' jingibed mis-siringa mimlija għal-lest (0.1 ml) m'għandux jintuza kollu. L-ammont li jibqa' għandu jitneħħa qabel ma tittiehed l-injezzjoni. Jekk tinjetta l-ammont sħiħ li hemm fis-siringa mimlija għal-lest jista' jwassal għal doża eċċessiva. Sabiex tneħħi l-bżiejaq tal-arja flimkien mal-ammont żejjed tal-prodott mediċinali, imbotta bil-mod il-plaġer sakemm it-tarf taht it-tumbata tal-istoper tal-lasktu jiġi bi dritt il-linja s-sewda bid-doża mmarata fuq is-siringa (ekwivalenti għal 0.05 ml, jiġifieri, 0.5 mg ranibizumab).

Għall-injezzjoni intravitreali, għandha tintuza labra sterilizzata tat-tip 30G x ½".

Biex thejji Rexatilux ħalli jingħata fil-vitriju, jekk jogħġbok imxi mal-istruzzjonijiet dwar l-użu:

<b>Introduzzjoni</b>	Aqra l-istruzzjonijiet kollha sew qabel ma tuża s-siringa mimlija għal-lest. Is-siringa mimlija għal-lest għandha tintuza darba biss. Is-siringa mimlija għal-lest hi sterilizzata. Tużax il-prodott jekk saret ħsara fil-kaxxa tiegħu. Meta tiġi biex tiftaħ il-gabarrè ssiġġillat u ttwettaq l-istadji li jmiss importanti li tagħmel kollox f'kundizzjonijiet aseptiċi. Nota: Issettja d-doża għal 0.05 ml.
<b>Deskrizzjoni tas-siringa mimlija għal-lest</b>	 <p style="text-align: center;"><b>Figura 1</b></p>
<b>Ipprepara</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Kun ċert li l-kaxxa fiha: <ul style="list-style-type: none"> <li>• siringa mimlija għal-lest f' gabarrè ssiġġillat.</li> </ul> </li> <li>2. Neħħi l-għatu tal-gabarrè tas-siringa u, billi tuża teknika aseptika, oħroġ bil-mod is-siringa.</li> </ol>

<p><b>Iċċekkja s-siringa</b></p>	<p>3. Ara li:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• l-ġhatu tas-siringa mhux maqluġ mill-lokk tat-tip Luer.</li> <li>• is-siringa ma saritlixiex ħsara.</li> <li>• is-soluzzjoni tidher ċara, mingħajr kulur taġti fl-isfar ċar u d-doża ma fiha l-ebda biċċiet.</li> </ul> <p>4. Jekk xi waħda minn dawn ta' hawn fuq mhijiex vera, armi s-siringa mimlija għal-lest u uża oħra ġdida.</p>	
<p><b>Iftah l-ġhatu tas-siringa</b></p>	<p>5. Iftah (iddawwarx jew tghawweġ) l-ġhatu tas-siringa (ara Figura 2).</p> <p>6. Armi l-ġhatu tas-siringa (ara Figura 3).</p>	 <p><b>Figura 2</b></p>  <p><b>Figura 3</b></p>
<p><b>Wahhal il-labra</b></p>	<p>7. Wahhal sew labra sterilizzata tad-daqs 30G x 1/2" mas-siringa billi tissikkaha tajjeb mal-lokk tat-tip Luer (ara Figura 4).</p> <p>8. Neħhi bil-galbu t-tokka tal-labra billi tiġbidha 'l barra (ara Figura 5).</p> <p><b>Nota: Fl-ebda hin m'għandek timsah il-labra.</b></p>	 <p><b>Figura 4</b></p>  <p><b>Figura 5</b></p>

<p><b>Nehhi l-bżieċaq tal-arja</b></p>	<p>9. Żomm is-siringa wieqfa. 10. Jekk hemm xi bżieċaq tal-arja, tettek bil-mod is-siringa b'sebgħek sakemm il-bżieċaq jitilgħu 'l fuq (ara Figura 6).</p>	 <p><b>Figura 6</b></p>
<p><b>Ara x'inhi d-doża</b></p>	<p>11. Żomm is-siringa fil-livell ta' għajnejk u bil-mod il-mod imbotta l-planġer sakemm <b>it-tarf taħt it-tumbata tal-istoper tal-lasktu</b> jkun bi dritt il-linja bid-doża mmarkata (ara Figura 7). Dan jgħin biex tinħareġ l-arja u s-soluzzjoni ż-żejda u gġib id-doża ta' 0.05 ml. <b>Nota: Il-planġer huwa mwahhal mal-istoper tal-lasktu. Tiġbidx il-virga tal-planġer lura – dan biex ma jhallix arja tidhol fis-siringa.</b></p>	 <p><b>Figura 7</b></p>
<p><b>Injetta</b></p>	<p>Għandek tinjetta l-medicina taħt kundizzjonijiet aseptiċi.</p> <p>12. Il-labra tal-injezzjoni għandha tiddaħhal 3.5-4.0 mm fuq wara tal-limbus fil-kavità vitreali, filwaqt li tevita l-meridjan orizzjontali u tersaq lejn iċ-ċentru tal-globu.</p> <p>13. Injetta bil-mod sakemm l-istoper tal-lasktu jasal sal-qiegħ tas-siringa biex jingħata l-volum ta' 0.05 ml.</p> <p>14. Għandek tuża siti sklerali differenti meta jingħataw l-injezzjonijiet ta' wara.</p> <p>15. Wara l-injezzjoni, terġax iddaħhal il-labra fit-tokka jew taqlagħha mis-siringa tagħha. Armi s-siringa użata flimkien mal-labra f'kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu jew skont kif jitolbu r-regolamenti lokali.</p>	

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

Intas Third Party Sales 2005, S.L.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Ed. Est, 6a Planta,  
08039, Barçellona,  
Spanja

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

EU/1/26/2043/001

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: {JJ xahar SSSS}

## 10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

## ANNEX II

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

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

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

Intas Pharmaceuticals Limited  
Plot no 423/P/A.  
Sarkhej-Bavla Highway,  
Village Moraiya, Taluka Sanand,  
Ahmedabad – 382213  
Gujarat,  
L-INDJA

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

Kymos S.L.  
Parc Tecnològic del Vallès, Ronda de Can Fatjó, 7B.  
08290 Cerdanyola del Vallès, Barcelona,  
Spanja

**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 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 ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

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

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

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

RMP aġġornat għandu jiġi 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).

- **Mizuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

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

L-MAH għandu jara li, wara diskussjonijiet u ftehim mal-Awtoritajiet Kompetenti Nazzjonali f'kull Stat Membru fejn jinbiegħ Rexatilux, fit-tnedija u wara t-tnedija l-kliniċi oftalmoloġiċi kollha fejn Rexatilux huwa mistenni li jintuża jingħataw pakkett ta' tagħrif aġġornat għall-pazjent.

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

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

**ANNEX III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

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

**KARTUNA GHAL**

**KUNJETT + LABRA B'FILTRU**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Rexatilux 10 mg/ml soluzzjoni għall-injezzjoni  
ranibizumab

**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: L-histidine;  $\alpha,\alpha$ -trehalose dihydrate; polysorbate 20; hydrochloric acid; sodium hydroxide; ilma għall-injezzjonijiet.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Soluzzjoni għal injezzjoni

Kunjett ta' 0.23 ml x1, labra 1 b'filtru.  
Doża singola għall-adulti: 0.5 mg/0.05 ml. Il-volum żejjed għandu jitneħħa.

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Għal użu gol-vitriju  
Kunjett u labra b'filtru għal użu ta' darba biss.  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Il-labra b'filtru mhux qiegħda biex tintuża għall-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 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**

Intas Third Party Sales 2005, S.L.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Ed. Est, 6a Planta,  
08039, Barçellona,  
Spanja

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

EU/1/26/2043/002

**13. NUMRU TAL-LOTT**

LOTT

**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 GHAL**  
**KUNJETT**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Rexatilux 10 mg/ml soluzzjoni għall-injezzjoni  
ranibizumab  
Għal użu ġol-vitriju

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

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

2.3 mg /0.23 ml.

**6. OHRAJN**

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

**KARTUNA GHAL**

**SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Rexatilux 10 mg/ml soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest  
ranibizumab

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

Kull siringa mimlija għal-lest fiha 0.165 ml soluzzjoni li fiha 1.65 mg ranibizumab (10 mg/ml).

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih ukoll: L-histidine;  $\alpha,\alpha$ -trehalose dihydrate; polysorbate 20; hydrochloric acid; sodium hydroxide;  
ilma għall-injezzjonijiet.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Soluzzjoni għal injezzjoni

Siringa waħda mimlija għal-lest ta' 0.165 ml.

Doża waħda ta' 0.5 mg/0.05 ml.

L-ammont żejjed għandu jitneħħa qabel ma tittiehed l-injezzjoni.

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Għal użu ta' darba biss. Malli jinfetaħ il-gabarrè ssiġillat, kompli taħt kundizzjonijiet aseptiċi.

Aghżel id-doża ta' 0.05 ml (ara l-linja tad-doża).

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

Għal użu ġol-vitriju

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahżen fi frigg (2°C - 8°C).

Tagħmlux fil-friza.

Żomm is-siringa mimlija għal-lest fil-gabarrè ssiġillat tagħha fil-kartuna sabiex tilqa' mid-dawl.

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

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GħAT-TQEGħID FIS-SUQ**

Intas Third Party Sales 2005, S.L.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Ed. Est, 6a Planta,

08039, Barçellona,

Spanja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GħAT-TQEGħID FIS-SUQ**

EU/1/26/2043/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

LOTT

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGħATA**

**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**

**FOLJA GHAL**

**SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Rexatilux 10 mg/ml soluzzjoni għal injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest  
ranibizumab  
Għal użu ġol-vitriju

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

{Isem}

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

0.165 ml

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

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Rexatilux 10 mg/ml soluzzjoni għall-injezzjoni  
ranibizumab  
Għal użu ġol-vitriju

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

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

0.165 ml

**6. OHRAJN**

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent adult

### Rexatilux 10 mg/ml soluzzjoni għall-injezzjoni ranibizumab

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

### **ADULTI**

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

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

#### **F'dan il-fuljett**

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

#### **1. X'inhu Rexatilux u għalxiex jintuża**

##### **X'inhu Rexatilux**

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

##### **Għalxiex jintuża Rexatilux**

Rexatilux 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 minħabba l-età (AMD) u retinopatija dijabetika proliferattiva (PDR, marda kkawżata mid-dijabete). Dan jista' wkoll ikun assoċjat ma' neovaskularizzazzjoni koroidali (CNV) minħabba mijopija patoloġika (PM), strixxi angiojdi, korijoretinopatija seroża centrali jew CNV infjammatorja.
- Edima makulari (nefha taċ-ċentru tar-retina). Din in-nefha tista' tiġi mid-dijabete (mara msejhal edima tal-makula minħabba d-dijabete (DME)) jew minn vini retinali mblukkati tar-retina (marda msejha okkluzjoni tal-vina retinali (RVO)).

##### **Kif jaħdem Rexatilux**

Rexatilux jagħraf u jintrabat b'mod selettiv mal-proteina msejha fattur A ta' tkabbir tal-endotelju vaskulari tal-bniedem (VEGF-A) misjuba fl-għajjn. Meta jkun hemm iż-żejjed, VEGF-A jikkawża tkabbir mhux normali tal-arterji 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, Rexatilux jista' jwaqqaf l-azzjonijiet tagħha u ma jhallix dan it-tkabbir mhux normali u nefha jsejhu.

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

## 2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Rexatilux

### M'għandekx tirċievi Rexatilux

- Jekk inti allerġiku 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 ġol-għajn) f'għajnejk.

### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel ma inti tinghata Rexatilux.

- Rexatilux jinghata bhala injezzjoni ġol-għajn. Xi drabi, jista' jkun li jsseħhu infezzjoni tal-parti ta' gewwa tal-għajn, uġiġh jew hmura (infjammazzjoni), qluġh jew tiċrit ta' wiehed mis-saffi ta' wara l-għajn (qluġh jew tiċrit tar-retina u tiċrita jew qluġh tal-epitelju pigmentat tar-retina), jew li l-lenti tittappan (katarretti) wara li tinghata trattament b'Rexatilux. Huwa importanti li tinduna u tittratta din l-infezzjoni jew qluġh tar-retina kemm jista' jkun malajr. Jekk jogħġbok għid lit-tabib immedjatament jekk jiżviluppawlek sintomi bhall uġiġh f'għajnejk jew fastidju f'għajnejk, għajnejk isiru aktar ħomor, tara mċajpar jew tara inqas, jew zieda fin-numru ta' ħjut żgħar li tara f'għajnejk jew zieda fis-sensitività għad-dawl.
- F'xi pazjenti l-pressjoni ta' ġol-għajn tista' toghla għal xi perjodu qasir wara l-injezzjoni. Din hija xi ħaga li jista' jkun li ma tindunax biha, u għalhekk it-tabib ser jeżaminak wara kull injezzjoni.
- Avża lit-tabib tiegħek jekk inti għandek storja medika preċedenti ta' kondizzjonijiet fl-għajnejn jew kuri fl-għajnejn, jew jekk għaddietek puplesija jew ġarrabt sinjali temporanji ta' puplesija (dghufija jew paralizi tal-idejn u r-riġlejn jew fil-wiċċ, tbatija biex titkellem jew biex tifhem). Din l-informazzjoni titqies biex jiġi smat jekk Rexatilux huwiex it-trattament xieraq għalik.

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

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

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

### Mediċini oħra u Rexatilux

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

### Tqala u treddiġh

- Nisa li jistgħu jgħorġu tqal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament għal mill-inqas tliet xhur oħra wara l-aħħar injezzjoni ta' Rexatilux.
- M'hemmx esperjenza bl-użu ta' Rexatilux f'nisa tqal. Rexatilux 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 li tohroġ tqila, iddiskuti dan mat-tabib tiegħek qabel ma tieħu t-trattament b'Rexatilux.
- Ammonti żgħar ta' Rexatilux jistgħu jgħaddu fil-halib tas-sider, għalhekk Rexatilux mhux rakkomandat waqt it-treddiġh. Itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel it-trattament b'Rexatilux.

### Sewqan u thaddim ta' magni

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

### Rexatilux fih polysorbate

Din il-medicina fiha 0.005 mg ta' polysorbate 20 f'kull doża amministrata ta' 0.05 ml li hija ekwivalenti għal 0.10 mg/ml. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allerġiċi. Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek xi allerġiji magħrufa.

### 3. Kif għandu jinghata Rexatilux

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

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

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

Istruzzjonijiet dettaljati għall-użu qed jinghataw fl-aħħar tal-fuljett taht "Kif tipprepara u tagħti Rexatilux lill-adulti".

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

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

#### **Qabel twaqqaf it-trattament b'Rexatilux**

Jekk qed tikkunsidra li twaqqaf il-trattament b'Rexatilux, jekk jogħġbok mur għall-appuntament li jmiss u ddiskutiha mat-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek itik parir u jiddeċiedi għal kemm għandek iddum tiehu t-trattament b'Rexatilux.

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

### 4. Effetti sekondarji possibbli

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

L-effetti sekondarji assoċjati mal-għoti ta' Rexatilux isehħu jew minħabba l-medicina nnifisha jew inkella minħabba l-proċedura tal-injezzjoni u l-biċċa l-kbira jaffettwaw l-għajnejn.

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

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

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

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

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

**Effetti sekondarji komuni hafna** (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10) Effetti sekondarji tal-vista jinkludu: Infjammazzjoni tal-għajn, fsada fuq wara tal-għajn (fsada mir-retina), disturbi fil-vista, uġiġh fl-għajn, frak żgħir jew tikek fil-vista (hġut fil-vitriju), għajn hamra, irritazzjoni fl-għajn, sensazzjoni li hemm xi haġa fl-għajn, zieda fil-produzzjoni fid-dmugh, infjammazzjoni jew infezzjoni tax-xfar ta' tebqet l-għajn, għajn xotta, hmura jew ħakk fl-għajn u zieda fil-pressjoni tal-għajn.

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

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

#### **Effetti sekondarji komuni**

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

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, soġhla, 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-ġhajj, kapsula ta' materja fl-ġhajj, bidliet fis-superfiċje tal-parti ċentrali tal-ġhajj, uġiġh jew irritazzjoni fis-sit tal-injezzjoni, sensazzjoni mhux normali fl-ġhajj, irritazzjoni ta' tebqet l-ġhajj.

#### **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 Rexatilux**

- Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta tal-kunjett wara JIS/EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Aħżen fi friġġ (2°C – 8°C). Tagħmlux fil-friża.
- Qabel l-użu, il-kunjett mhux miftuħ jista' jinżamm f'temperatura ambjentali (25°C) sa 30 jum. Ladarba l-kunjett ikun inħażen f'temperatura ambjentali (25°C), m'għandux jerga' jitpoġġa fil-friġġ u għandu jintrema jekk ma jintużax fi żmien 30 jum f'hażna b'temperatura ambjentali jew sad-data ta' skadenza originali, liema tiġi l-ewwel.
- Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.
- Tużax jekk xi pakkett ikun danneġġjat.

### **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

#### **X'fih Rexatilux**

- 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 jipprovdni ammont xieraq sabiex tingħata doża singola ta' 0.05 ml li fiha 0.5 mg ranibizumab.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma L-histidine;  $\alpha, \alpha$ -trehalose dihydrate; polysorbate 20 (E 432); hydrochloric acid; sodium hydroxide; ilma għall-injezzjonijiet.

#### **Kif jidher Rexatilux u l-kontenut tal-pakkett**

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

lasktu

Pakkett b'kunjett + labra b'filtru

Pakkett li fih kunjett wieħed tal-ħgieg b'ranibizumab b'tapp tal-lasktu bromobutyl u labra waħda spuntata b'filtru (18G x 1½", 1.2 mm x 40 mm, 5 mikrometri) sabiex jingibed il-kontenut mill-kunjett. Il-komponenti kollha jistgħu jintużaw darba biss.

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq**

Intas Third Party Sales 2005, S.L.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Ed. Est, 6a Planta,  
08039, Barcellona,  
Spanja

**Manifattur**

Kymos S.L.

Parc Tecnològic del Vallès, Ronda de Can Fatjó, 7B.  
08290 Cerdanyola del Vallès, Barcelona,

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

AT/BE/BG/CY/CZ/DK/EE/FI/FR/HR/HU/IE/IT/LT/LV/LU/MT/NL/NO/PL/PT/RO/SE/SI/SK

Intas Third Party Sales 2005, S.L.

Tel: +34 93 301 7351

DE

AxioNovo GmbH

Phone: +49 521 988 35 0

EL

Win Medica A.E.

Τηλ: +30 210 74 88 821

ES

Meiji Pharma Spain, S.A.

Tel: +34 91 887 09 80

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' <xahar SSSS>.**

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

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

### **Kif tipprepara u tagħti Rexatilux lill-adulti**

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

Rexatilux għandu jinghata minn oftalmologu kwalifikat b’esperjenza fl-injezzjonijiet ġol-vitriju.

F’AMD imxarrba, f’CNV, f’PDR u f’indeboliment tal-vista minhabba DME jew edima makulari sekondarja għal RVO d-doża rrakkomandata ta’ Rexatilux hija 0.5 mg mogħtija bħala 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 mill-inqas erba’ ġimgħat.

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

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

Jekk, fl-opinjoni tat-tabib, parametri viżivi u anatomiċi juru li l-pazjent mhuwiex jibbenefika mill-trattament kontinwu mogħti, Rexatilux 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’ tratta-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 ġimgħatejn kull darba għal AMD imxarrba u jista’ jiġi estiż sa xahar kull darba għal DME. Fil-każ ta’ PDR u RVO, l-intervalli tat-trattament jistgħu jkunu wkoll estiżi bil-mod il-mod, madanakollu m’hemmx biżżejjed *data* biex wiehed jikkonkludi dwar kemm għandhom jitwalu l-intervalli. Jekk l-attività tal-marda terġa’ ssehh, l-intervall tat-trattament għandu jitqassar b’mod xieraq.

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

*Ranibizumab u fotokoagulazzjoni bil-lejżer f’DME u edima makulari sekondarja għal BRVO*  
Hemm ftit tal-esperjenza dwar l-għoti ta’ ranibizumab flimkien ma’ fotokoagulazzjoni bil-lejżer. Meta jinghataw fl-istess ġurnata, Rexatilux għandu jinghata għall-inqas 30 minuta wara l-fotokoagulazzjoni bil-lejżer. Rexatilux jista’ jinghata lil pazjenti li diġà ngħataw trattament b’fotokoagulazzjoni bil-lejżer.

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

Rexatilux għandu jkun mifli għal fraq jew telf tal-kulur qabel jinghata.

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

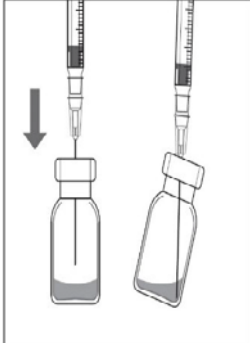
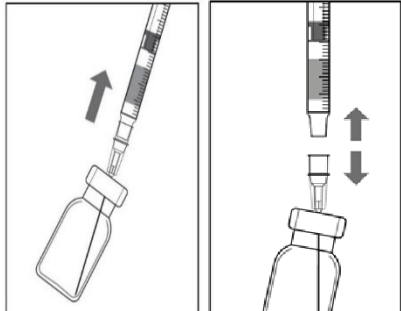
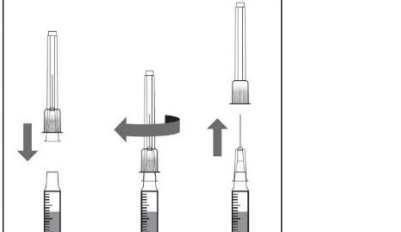
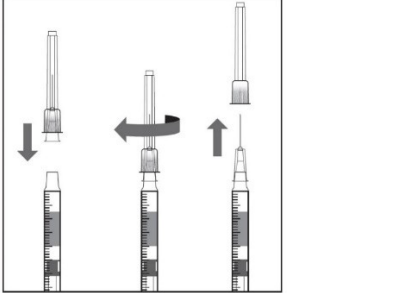
#### Pakkett b'kunjett + labra b'filtru

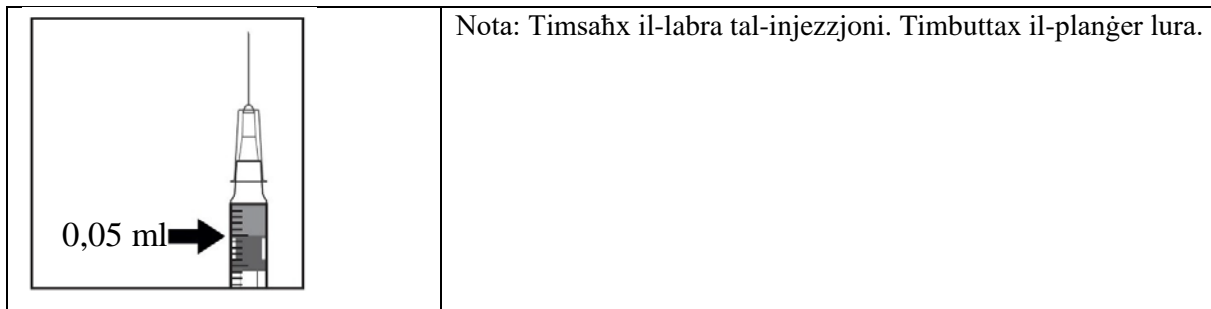
Il-komponenti kollha huma sterili. Kull komponent li l-ippakkjar tiegħu juri sinjali ta' ħsara jew tbaġħbis m'għandux jintuża. Ma tistax tingħata garanzija tal-isterilità jekk is-sigill tal-pakkett ma baqax intatt. Jekk terġa' tużahom jista' jwassal għal infezzjoni jew għal mard ieħor jew biex twegħa'.

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

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

Biex tipprepara Rexatilux għall-ghotja ġol-vitriju lil pazjenti adulti, jekk jogħġbok żomm mal-istruzzjonijiet li ġejjin:

	<p>1. Qabel jingħibed, nehhi t-tapp tal-kunjett u naddaf is-septum tal-kunjett (eż. bi swab tal-alkoħol ta' 70%).</p>
	<p>2. Wahħal labra b'filtru ta' 5 µm (18G x 1½", 1.2 mm x 40 mm, 5 µm) fuq siringa ta' ml 1. Imbotta l-ponta tal-labra b'filtru li ma taqtax fiċ-ċentru tat-tapp tal-kunjett sakemm il-labra tmiss it-tarf tal-qiegħ tal-kunjett.</p>
	<p>3. Iġbed il-likwidu kollu mill-kunjett, filwaqt li żżomm il-kunjett f'pożizzjoni dritta, mejjel ftit sabiex ikun eħfef biex tiġbdu kollu.</p> <p>4. Aċċerta ruħek li l-bastun tal-plaġer ikun lura biżżejjed meta tkun qed tbatall il-kunjett sabiex tkun tista' tbatall għalkollox il-labra b'filtru.</p> <p>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 timtrema wara li jkunu ngħibdu l-kontenuti tal-kunjett u m'għandhomx jintużaw għall-injezzjoni fil-vitriju.</p>
	<p>6. B'mod aseptiku u sod, arma labra tal-injezzjoni (30G x ½", 0.3 mm x 13 mm) fuq is-siringa.</p> <p>7. B'attenzjoni nehhi l-ghatu mil-labra tal-injezzjoni mingħajr ma taqla' l-labra minn mas-siringa.</p> <p>Nota: Aqbad il-parti tan-nofs tal-labra tal-injezzjoni waqt li tkun qed tneħhi l-ghatu.</p>
	<p>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 lesta għall-injezzjoni.</p>



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

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

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent adult

### Rexatilux 10 mg/ml soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest ranibizumab

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

#### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda 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 Rexatiluxu għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Rexatilux
3. Kif għandu jingħata Rexatilux
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen Rexatilux
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhum Rexatiluxu għalxiex jintuża

##### X'inhum Rexatilux

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

##### Għalxiex jintuża Rexatilux

Rexatilux jintuża fl-adulti biex jitratta mard varju tal-għajn li jwassal għal indeboliment tal-vista.

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

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

##### Kif jahdem Rexatilux

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

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

## **2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Rexatilux**

### **M'għandekx tirċievi Rexatilux**

- Jekk inti allerġiku 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 ġol-għajn) f'għajnejk

### **Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib tiegħek qabel ma inti tinghata Rexatilux.

- Rexatilux jinghata bhala injezzjoni ġol-għajn. Xi drabi, jista' jkun li jsseħhu infezzjoni tal-parti ta' ġewwa tal-għajn, uġiġh jew hmura (infjammazzjoni), qluġh jew tiċrit ta' wiehed mis-saffi ta' wara l-għajn (qluġh jew tiċrit tar-retina u tiċrita jew qluġh tal-epitelju pigmentat tar-retina), jew li l-lenti tittappan (katarretti) wara li tinghata trattament b'Rexatilux. Huwa importanti li tinduna u trattament din l-infezzjoni jew qluġh tar-retina kemm jista' jkun malajr. Jekk jogħġbok għid lit-tabib immedjatament jekk jiżviluppawlek sintomi bħal uġiġh f'għajnejk jew fastidju f'għajnejk, għajnejk isiru aktar ħomor, tara mċajpar jew tara inqas, jew zieda fin-numru ta' ħjut żgħar li tara f'għajnejk jew zieda fis-sensitività għad-dawl.
- F'xi pazjenti l-pressjoni ta' ġol-għajn tista' toghla għal xi perijodu qasir wara l-injezzjoni. Din hija xi ħaġa li jista' jkun li ma tindunax biha, u għalhekk it-tabib ser jeżaminak wara kull injezzjoni.
- Avża lit-tabib tiegħek jekk inti għandek storja medika preċedenti ta' kondizzjonijiet fl-għajnejn jew kuri fl-għajnejn, jew jekk għaddietek puplesija jew ġarrabt sinjali temporanji ta' puplesija (dġhufija jew paralizi tal-idejn u r-riġlejn jew fil-wieċ, tbatija biex titkellem jew biex tifhem). Din l-informazzjoni titqies biex jiġi smat jekk Rexatilux huwiex it-trattament xieraq għalik.

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

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

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

### **Mediċini oħra u Rexatilux**

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

### **Tqala u treddiġh**

- Nisa li jistgħu jorġu tqal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament għal mill-inqas tliet xhur oħra wara l-aħħar injezzjoni ta' Rexatilux.
- M'hemmx esperjenza bl-użu ta' Rexatilux f'nisa tqal. Rexatilux 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 li toħroġ tqila, iddiskuti dan mat-tabib tiegħek qabel ma tieħu t-trattament b'Rexatilux.
- Ammonti żgħar ta' Rexatilux jistgħu jgħaddu fil-ħalib tas-sider, għalhekk Rexatilux mhux rakkomandat waqt it-treddiġh. Itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel it-trattament b'Rexatilux.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

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

### **Rexatilux fih polysorbate.**

Din il-medicina fiha 0.005 mg ta' polysorbate 20 f'kull doża mogħtija ta' 0.05 ml li hija ekwivalenti għal 0.10 mg/ml. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allerġiċi. Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek xi allerġiji magħrufa.

### 3. Kif għandu jinghata Rexatilux

Rexatilux jinghata bħala injezzjoni waħda f'għajnejk mit-tabib tal-għajnejn tiegħek b'loppju lokali. Id-doża ta' injezzjoni s-soltu tkun ta' 0.05 ml (li fih 0.5 mg ta' sustanza attiva). Is-siringa mimlija għal-lest fiha aktar mid-doża rrakkomandata ta' 0.5 mg. L-ammont sħiħ li jista' jingibed mis-siringa mimlija għal-lest m'għandux jintuża kollu. L-ammont li jibqa' għandu jitneħħa qabel ma tittiehed l-injezzjoni. Jekk tinjetta l-ammont sħiħ li hemm fis-siringa mimlija għal-lest jista' jwassal għal doża eċċessiva.

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

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

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

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

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

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

#### **Qabel twaqqaf it-trattament b'Rexatilux**

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

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

### 4. Effetti sekondarji possibbli

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

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

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

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

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

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

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

**Effetti sekondarji komuni hafna** (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10) Effetti sekondarji tal-vista jinkludu: Infjammazzjoni tal-għajn, fsada fuq wara tal-għajn (fsada mir-retina), disturbi fil-vista, uġiġh fl-għajn, frak żgħir jew tikek fil-vista (hġut fil-vitriju), għajn ħamra, irritazzjoni

fl-ghajn, sensazzjoni li hemm xi haġa fl-ghajn, zieda fil-produzzjoni fid-dmugh, infjammazzjoni jew infezzjoni tax-xfar ta' tebqet l-ghajn, ghajn xotta, hmura jew hakk fl-ghajn u zieda fil-pressjoni tal-ghajn.

Effetti sekondarji li m'ghandhomx x'jaqsmu mal-vista jinkludu: Uġigh fil-gerżuma, kongestjoni fl-immieher, flissjoni, uġigh ta' ras u wġigh fil-ġogi.

Effetti sekondarji oħra li jistgħu jseħhu wara trattament b'Rexatilux huma deskritti hawn taħt:

#### **Effetti sekondarji komuni**

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

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

#### **Effetti sekondarji mhux komuni**

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

#### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effett 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 Rexatilux**

- Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta tas-siringa mimlija għal-lest wara JIS/EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Aħzen fi friġġ (2°C – 8°C). Tagħmlux fil-friza.
- Qabel ma tintuża, il-gabarrè mhux miftuħ jista' jinżamm f'temperatura ambjentali (25°C) sa 30 jum. Ladarba s-siringa mimlija għal-lest tkun inhażnet f'temperatura ambjentali (25°C), m'ghandhiex terġa' titpoġġa fil-friġġ u għandha tintrema jekk ma tintużax fi żmien 30 jum f'hażna b'temperatura ambjentali jew sad-data ta' skadenza oriġinali, liema tiġi l-ewwel.
- Żomm is-siringa mimlija għal-lest fil-gabarrè magħluq tagħha fil-kartuna sabiex tilqa' mid-dawl.
- Tużax jekk xi pakkett ikun danneġġjat.

### **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

#### **X'fih Rexatilux**

- Is-sustanza attiva hi ranibizumab. Kull ml fih 10 mg ranibizumab. Kull siringa mimlija għal-lest fiha 0.165 ml, ekwivalenti għal 1.65 mg ranibizumab. Dan jipprovdri ammont li jista' jerġa' jintuża u li minnu tista' tittiehed doża waħda ta' 0.05 ml li fihom 0.5 mg ranibizumab.
- Is-sustanzi l-oħra huma L-histidine;  $\alpha,\alpha$ -trehalose dihydrate; polysorbate 20 (E 432); hydrochloric acid; sodium hydroxide; ilma għall-injezzjonijiet.

#### **Kif jidher Rexatilux u l-kontenut tal-pakkett**

Rexatilux huwa soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest. Is-siringa mimlija għal-lest fiha 0.165 ml ta' soluzzjoni, ċara, mingħajr kulur tagħti fl-isfar ċar u magħmul mill-ilma. Is-siringa mimlija

għal-lest fiha aktar mid-doża rakkomandata ta' 0.5 mg. L-ammont sħiħ li jista' jingibed mis-siringa mimlija għal-lest m'għandux jintuża kollu. L-ammont li jibqa' għandu jitneħħa qabel ma tittiehed l-injezzjoni. Jekk tinjetta l-ammont sħiħ li hemm fis-siringa mimlija għal-lest jista' jwassal għal doża eċċessiva.

Id-daqs tal-pakkett ta' siringa waħda mimlija għal-lest, ippakkjata f'gabarrè ssiġillat. Is-siringa mimlija għal-lest hi għal użu ta' darba biss.

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq**

Intas Third Party Sales 2005, S.L.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Ed. Est, 6a Planta,  
08039, Barcel·lona,  
Spanja

**Manifattur**

Kymos S.L.

Parc Tecnològic del Vallès, Ronda de Can Fatjó, 7B.  
08290 Cerdanyola del Vallès, Barcelona,

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

AT/BE/BG/CY/CZ/DK/EE/FI/FR/HR/HU/IE/IT/LT/LV/LU/MT/NL/NO/PL/PT/RO/SE/SI/SK

Intas Third Party Sales 2005, S.L.

Tel: +34 93 301 7351

DE

AxioNovo GmbH

Phone: +49 521 988 35 0

EL

Win Medica A.E.

Τηλ: +30 210 74 88 821

ES

Meiji Pharma Spain, S.A.

Tel: +34 91 887 09 80

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahħar f' <xahar SSSS>.**

It-tagħrif li jmiss qed jinghata biss għall-professjonisti tat-trattament tas-sahha:

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

### **Kif tipprepara u tagħti Rexatilux**

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

Rexatilux għandu jinghata minn oftalmologu kwalifikat b’esperjenza fl-injezzjonijiet ġol-vitriju.

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

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

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

Jekk, fl-opinjoni tat-tabib, parametri viżivi u anatomiċi juru li l-pazjent mhuwiex jibbenefika milt-trattament kontinwu mogħti, Rexatilux 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 trattament skont kors ta’ ttratta-u-tawwal, ladarba tintlaħaq akutezza massima tal-vista u/jew ma jkunx hemm sinjali ta’ attività tal-marda, l-intervalli tat-trattament jistgħu jiġu estiżi fi stadji sakemm 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 kemm għandhom jitwalu 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 iddeterminat individwalment għal kull pazjent skont l-attività tal-marda. Uħud mill-pazjenti jista’ jkollhom bżonn biss ta’ injezzjoni waħda tul l-ewwel 12-il xahar; oħrajn jista’ jkollhom bżonn trattament aktar frekwenti, inkluż injezzjoni kull xahar. F’każ ta’ CNV sekondarja għal mijopija patoloġika (PM), hafna pazjenti jista’ jkollhom bżonn ta’ injezzjoni waħda jew tnejn tul l-ewwel sena.

#### *Ranibizumab u fotokoagulazzjoni bil-lejżer f’DME u edima makulari sekondarja għal BRVO*

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

#### *Terapija fotodinamika b’ranibizumab u verteporfin f’CNV sekondarja għal PM*

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

Rexatilux għandu jkun mifli għal fraq jew telf tal-kulur qabel jinghata.

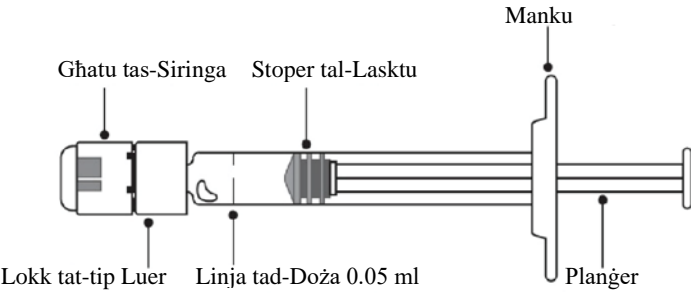
Il-proċedura tal-injezzjoni għandha ssir taht kundizzjonijiet aseptiċi, li tinkludi l-ħasil tal-idejn b'disinfettant għall-kirurgija, ingwanti sterili, kesa sterili u spekulum sterili ta' tebqet il-ġhajj (jew ekwivalenti) u li jkun hemm disponibbli paraċenteži sterili (jekk ikun hemm bżonn). L-istorja medika tal-pazjent għal reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva għandha tiġi evalwata sew qabel ma tibda l-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-superfċje tal-ġhajj għandhom jingħataw qabel l-injezzjoni skont il-prattika lokali.


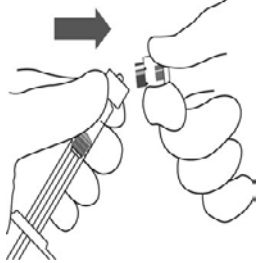
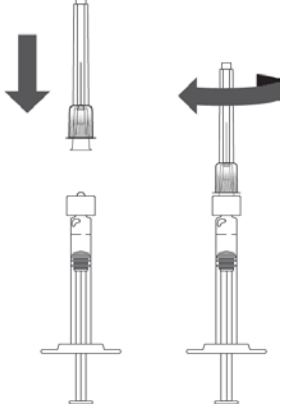

Is-siringa mimlija għal-lest qiegħda għal użu ta' darba biss. Is-siringa mimlija għal-lest hi sterili. Tużax dan il-prodott jekk il-kaxxa tkun imbagħbsa. L-isterilità tas-siringa mimlija għal-lest ma tistax tiġi garantita hlief jekk il-gabarrè tal-komponent jibqa' ssiġillat. Tużax is-siringa mimlija għal-lest jekk is-soluzzjoni tilfet il-kulur tagħha, tidher imdardra jew fiha xi biċċiet.

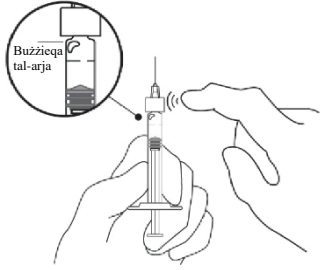
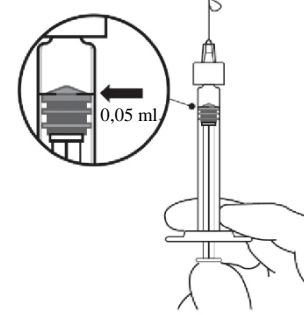
Is-siringa mimlija għal-lest fiha aktar mid-doża rakkomandata ta' 0.5 mg. L-ammont sħiħ li jista' jingħibed mis-siringa mimlija għal-lest (0.1 ml) m'għandux jintuża kollu. L-ammont li jibqa' għandu jitneħħa qabel ma tittiehed l-injezzjoni. Jekk tinjetta l-ammont sħiħ li hemm fis-siringa mimlija għal-lest jista' jwassal għal doża eċċessiva. Sabiex tneħħi l-bżieža tal-arja flimkien mal-ammont żejjed tal-prodott medicinali, imbotta bil-mod il-plaġer sakemm it-tarf taht it-tumbata tal-istoper tal-lasktu jiġi bi dritt il-linja s-sewda bid-doża mmarata fuq is-siringa (ekwivalenti għal 0.05 ml, jiġifieri, 0.5 mg ranibizumab).

Għall-injezzjoni intravitreali, għandha tintuża labra sterilizzata tat-tip 30G x ½".

Biex tipprepara halli tagħti Rexatilux b'mod intravitreali, jekk jogħġbok imxi sew mal-istruzzjonijiet li ġejjin:

<b>Introduzzjoni</b>	Aqra l-istruzzjonijiet kollha sew qabel ma tuża s-siringa mimlija għal-lest. Is-siringa mimlija għal-lest għandha tintuża darba biss. Is-siringa mimlija għal-lest hi sterilizzata. Tużax il-prodott jekk saret ħsara fil-kaxxa tiegħu. Meta tiġi biex tiftaħ il-gabarrè ssiġillat u ttwettaq l-istadji li jmiss importanti li tagħmel kollox f'kundizzjonijiet aseptiċi. Nota: Issettja d-doża għal 0.05ml.
<b>Deskrizzjoni tas-siringa mimlija għal-lest</b>	 <p style="text-align: center;"><b>Figura 1</b></p>
<b>Ipprepara</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Kun ċert li l-kaxxa fiha: <ul style="list-style-type: none"> <li>• siringa mimlija għal-lest f'gabarrè ssiġillat.</li> </ul> </li> <li>2. Neħħi l-għatu tal-gabarrè tas-siringa u, billi tuża teknika aseptika, oħroġ bil-mod is-siringa.</li> </ol>

<p><b>Iċċekkja s-siringa</b></p>	<p>3. Ara li:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• l-ġhatu tas-siringa mhuwiex maqluġ mill-lokk tat-tip Luer.</li> <li>• is-siringa ma saritlihiex ħsara.</li> <li>• is-soluzzjoni tidher ċara, mingħajr kulur taġhti fl-isfar ċar u d-doża ma fiha l-ebda biċċiet.</li> </ul> <p>4. Jekk xi waħda minn dawn ta' hawn fuq mhijiex vera, armi s-siringa mimlija għal-lest u uża oħra ġdida.</p>	
<p><b>Iftah l-ġhatu tas-siringa</b></p>	<p>5. Iftah (iddawwarx jew tghawweġ) l-ġhatu tas-siringa (ara Figura 2).</p> <p>6. Armi l-ġhatu tas-siringa (ara Figura 3).</p>	 <p><b>Figura 2</b></p>  <p><b>Figura 3</b></p>
<p><b>Wahhal il-labra</b></p>	<p>7. Wahhal sew labra sterilizzata tad-daqs 30G x 1/2" mas-siringa billi tissikkaha tajjeb mal-lokk tat-tip Luer (ara Figura 4).</p> <p>8. Neħhi bil-galbu t-tokka tal-labra billi tiġbidha 'l barra (ara Figura 5).</p> <p><b>Nota: Fl-ebda hin m'għandek timsah il-labra.</b></p>	 <p><b>Figura 4</b></p>  <p><b>Figura 5</b></p>

<p><b>Nehhi l-bżieqaq tal-arja</b></p>	<p>9. Żomm is-siringa wieqfa. 10. Jekk hemm xi bżieqaq tal-arja, tektek bil-mod is-siringa b'sebgħek sakemm il-bżieqaq jitilgħu 'l fuq (ara Figura 6).</p>	 <p><b>Figura 6</b></p>
<p><b>Ara x'inhi d-doża</b></p>	<p>11. Żomm is-siringa fil-livell ta' għajnejk u bil-mod il-mod imbotta l-plaġer sakemm <b>it-tarf taħt it-tumbata tal-istoper tal-lasktu</b> jkun bi dritt il-linja bid-doża mmarkata (ara Figura 7). Dan jgħin biex tinħareġ l-arja u s-soluzzjoni ż-żejda u għib id-doża ta' 0.05 ml. <b>Nota: Il-plaġer huwa mwahhal mal-istoper tal-lasktulasktu. Tiġbidx il-virga tal-plaġer lura – dan biex ma jhallix arja tidhol fis-siringa.</b></p>	 <p><b>Figura 7</b></p>
<p><b>Injetta</b></p>	<p>Għandek tinjetta l-mediċina taħt kundizzjonijiet aseptiċi.</p> <p>12. Il-labra tal-injezzjoni għandha tiddaħhal 3.5-4.0 mm fuq wara tal-limbus fil-kavità vitreali, filwaqt li tevita l-meridjan orizzjontali u tersaq lejn iċ-ċentru tal-globu.</p> <p>13. Injetta bil-mod sakemm l-istoper tal-lasktu jasal sal-qiegħ tas-siringa biex jingħata l-volum ta' 0.05 ml.</p> <p>14. Għandek tuża siti sklerali differenti meta jingħataw l-injezzjonijiet ta' wara.</p> <p>15. Wara l-injezzjoni, terġax iddaħhal il-labra fit-tokka jew taqlagħha mis-siringa tagħha. Armi s-siringa użata flimkien mal-labra f'kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu jew skont kif jitolbu r-regolamenti lokali.</p>	