

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Vislyfa 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 jipprovdri ammont li jista' jintuża biex tingħata doża waħda ta' 0.05 ml li fiha 0.5 mg ta' 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:

Kull ml fih 0.1 mg polysorbate 20.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni

Soluzzjoni fl-ilma ċara għal kemxejn opalesxenti, bla kulur għal tagħti fil-kannella ċar.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

Pożoloġija

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

It-trattament fl-adulti tinbeda b'injezzjoni waħda kull xahar sakemm tinkiseb l-akutezza massima tal-

vista u/jew ma jkunx hemm sinjali ta' attività tal-marda jiġifieri l-ebda bidla fl-akutezza tal-vista u f'sinjali u sintomi oħra tal-marda taħt trattament kontinwu. F'pazjenti li għandhom AMD mxarrba, DME, PDR u RVO, għall-bidu, 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, Vislyfa 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 jerggħu jidhru sinjali tal-attività tal-marda jew indeboliment tal-vista. L-intervall tat-trattament għandu jiġi estiż b'mhux iżjed minn ġimagħtejn kull darba għal AMD mxarrba u jista' jiġi estiż sa xahar kull darba għal DME. Fil-każ ta' PDR u RVO, l-intervalli tat-trattament jistgħu jkunu wkoll estiżi bil-mod il-mod, madanakollu m'hemmxx 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 tal-vista minhabba CNV sekondarja għandha titfassal 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, ranibizumab għandu jingħata għall-anqas 30 minuta wara l-fotokoagulazzjoni bil-lejżer. Ranibizumab jista' jingħata lil pazjenti li diġà ngħataw trattament b'fotokoagulazzjoni bil-lejżer.

Terapija fotodinamika b'ranibizumab u verteporfin f'CNV sekondarja għal PM
M'hemmxx 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'hemmxx li jitqiesu affarijiet speċjali f'din il-popolazzjoni.

Indeboliment renali

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

Anzjani

M'hemmxx 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' Vislyfa fit-tfal u l-adolexxenti ta' taħt it-18-il sena ma ġewx determinati. Id-*data* disponibbli dwar pazjenti adolessenti 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.

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

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

Fl-adulti l-labura tal-injezzjoni għandha tiddaħħal 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.

Għal istruzzjonijiet fuq il-preparazzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

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

Pazjenti li jkollhom infjammazzjoni fl-ġajjn attiva u severa.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

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

Reazzjonijiet marbuta ma' injezzjoni ġol-vitriju

Injezzjonijiet fil-vitriju, inkluzi dawk b'ranibizumab, kienu assoċjati ma' endoftalmite, infjammazzjoni fl-ġajjn, 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 ranibizumab. Minbarra hekk, il-pazjenti għandhom jinżammu taht osservazzjoni fil-ġingħa ta' wara l-injezzjoni sabiex tkun tista' tibda trattament kmieni jekk ikun hemm infezzjoni. Il-pazjenti għandhom jingħataw instruzzjonijiet sabiex jirrappurtaw kwalunkwe sintomi li jistgħu jindikaw li hemm endoftalmite jew kwalunkwe minn dawn l-effetti imsemmija hawn fuq immedjatament.

Żiediet fil-pressure ta' ġol-ġajjn

Fl-adulti żiediet temporanji fil-pressure ta' ġol-ġajjn (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-pressure ta' ġol-ġajjn 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 istruzzjonijiet biex jinfurmaw lit-tabib tagħhom jekk jiżviluppaw sinjali bħal uġiġh fl-għajnejh jew żieda fl-iskumdità, ħmura fl-għajnejh li tmur għall-aġġar, vista mċajpra jew imnaqqsa, żieda fin-numru ta' frak fil-vista tagħhom, jew żieda fis-sensittività għad-dawl (ara sezzjoni 4.8).

Trattament bilaterali

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

Immunogeniċità

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

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

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

Meta ranibizumab m'għandux jingħata fl-adulti

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

- jkun hemm tnaqqis fl-akutezza tal-vista bl-aħjar mod li tista' tkun korretta (BCVA) ta' ≥ 30 ittra imqabbel ma' l-aħħar evalwazzjoni ta' akutezza tal-vista;
- il-pressjoni ta' go l-għajnejh ≥ 30 mmHg;
- jkun hemm ksur tar-retina;
- jkun hemm emorraġġja taħt ir-retina li tinvolvi ic-ċentru tal-foveja, jew, jekk id-daqs tal-emorraġġja jkun $\geq 50\%$ tal-erja tal-ferita kollha;
- tkun saret jew hemm pjanat li ssir operazzjoni fl-għajnejh fit-28 jum li għaddew jew li għejjin.

Tiċrita fl-epitelju pigmentat tar-retina

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

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

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

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

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 rappurtati episodji avversi sistemici li jinkludu emorraġiji mhux okulari u episodji ta' tromboemboliċi 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 attakki iskemiċi temporanji fil-passat. Għandu jkun hemm kawtela meta wiehed jitratta dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.8).

Vislyfa fih polysorbate 20

Dan il-prodott mediċinali fih 0.005 mg ta' polysorbate 20 f'kull doża mogħtija ta' 0.05 ml li hija ekwivalenti għal 0.1 mg/ml. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi.

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

Ma twettaq l-ebda studju formali ta' interazzjoni.

Għall-użu ta' vPDT u ranibizumab f'AMD mxarrba u f'PM, ara sezzjoni 5.1.

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

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

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

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

Tqala

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

Treddigh

Abbażi ta' *data* limitata ħafna, ranibizumab jista' jiġi eliminat f'livelli baxxi fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. L-effett ta' ranibizumab fuq it-tarbija li għadha titwieled/it-tarbija li qed titredda' mhux

magħruf. Bħala miżura ta' prekawzjoni, it-treddigh mhux rakkomandat waqt li jkun qed jintuża ranibizumab.

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Il-proċedura tat-trattament tista' tikkawża disturbi tal-mument fil-vista, li jistgħu jeffettwaw il-hila biex issuq jew thaddem magni (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti li jkollhom dawn is-sinjali m'għandhomx isuq 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-ġhoti 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-ġhajj, iperimja okulari, žieda fil-pressjoni ta' ġol-ġhajj, vitrite, qluġh tal-vitriju, emorraġija mir-retina, disturb fil-vista, ħjut fil-vitriju, emorraġija mill-konguntiva, irritazzjoni fl-ġhajj, sensazzjoni ta' korpi barranin fl-ġhajj, žieda fid-dmugħ, blefarite, ġhajj xotta u ħakk fl-ġhajj.

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-ġhoti ta' ranibizumab fl-istudji kliniċi huma mqassra fit-tabella hawn taht.

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

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont il-klassifika tas-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 ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10000$ sa $< 1/1000$), rari ħafna ($< 1/10000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi għandhom jitniżżlu f'ordni skont is-serjetà tagħhom b'dawk l-aktar serji jitniżżlu l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji.

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet

Komuni ħafna Nażofaringite

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 nervuża

Komuni hafna

Ugħigh ta' ras

Disturbi fl-għajnejn

Komuni hafna

Vitrite, qluġ tal-vitriju, emorraġġja tar-retina, disturbi tal-vista, ugħigh fl-għajnejn, ħjut fil-vitriju, emorraġġja tal-kongunktiva, irritazzjoni fl-għajnejn, sensazzjoni ta' korpi barranin fl-għajnejn, zieda fid-dmugħ, blefarite, għajnejn xotta, iperimja fl-għajnejn, ħakk fl-għajnejn.

Komuni

Degenerazzjoni tar-retina, disturbi fir-retina, qluġ tar-retina, tiċrit tar-retina, qluġ tal-epitilju pigmentat tar-retina, tiċrit tal-epitilju pigmentat tar-retina, akutezza mnaqqa tal-vista, emorraġġja tal-vitriju, disturbi tal-vitriju, uvejite, irite, iridoċiklite, katarretta, katarretta sottokapsulari, il-kapsula posterjuri ssir opaka, keratite *punctate*, brix tal-kornea, vampa tal-kavità anterjuri, vista mċajpra, emorraġġja fis-sit tal-injezzjoni, emorraġġja tal-għajnejn, kongunktivite, kongunktivite allergika, taħmiġ ta' l-għajnejn, fotopsja, fotofobja, skomfort fl-għajnejn, edima ta' tebqet l-għajnejn, ugħigh ta' tebqet l-għajnejn, 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-għajnejn, irritazzjoni ta' tebqet l-għajnejn.

Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali

Komuni

Sogħla

Disturbi gastro-intestinali

Komuni

Tqalligħ

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

Komuni

Reazzjonijiet allergiċi (raxx, urtikarja, ħakk, eritema)

Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi

Komuni hafna

Artralġja

Investigazzjonijiet

Komuni hafna

Żieda 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-fażi III ta' AMD mxarrba, 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 fil-provi kliniċi ta' ranibizumab f'pazjenti b'AMD, DME, PDR, RVO u CNV u ma kien hemm l-ebda differenzi kbar bejn il-gruppi ttrattati b'ranibizumab meta mqabbla ma' dawk ikkontrollati.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott

medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott medicinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Każijiet ta' doża eċċessiva mogħtija bi żball kienu rrappurtati minn studji kliniċi f' AMD mxarrba u tagħrif ta' wara t-tqegħid fis-suq. Reazzjonijiet avversi assoċjati ma' dawn il-każijiet irrappurtati kienu zieda fil-pressure ta' go l-għajjn, telf ta' dawl għaddieni, tnaqqis fl-akutezza tal-vista, edima fil-kornea, ugiġh fil-kornea u wgiġh fl-għajjn. Jekk tingħata doża eċċessiva, il-pressure ta' go l-għajjn għandha tinżamm taht osservazzjoni u tiġi kkurata, jekk jitqies meħtieġ mit-tabib li jkun hemm.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Ranibizumab huwa framment ta' antikorp rikombinat għall-bniedem immirat kontra l-fattur A (VEGF-A) ta' tkabbir endotiljali vaskulari tal-bniedem. Tehel b'affinità kbira ma' l-iżoformi VEGF-A (e.ż., VEGF110, VEGF121 u VEGF165), u b'hekk ma thallix VEGF-A jehel mar-ricetturi tiegħu VEGFR-1 u VEGFR-2. Meta VEGF-A jehel mar-ricetturi tiegħu, ikun hemm proliferazzjoni taċ-celluli endotiljali u neovaskularizzazzjoni kif ukoll tnixxija vaskulari, li kollha kemm huma hu maħsub li jikkontribwixxu għall-avvanz tal-forma neovaskulari tad-deġenerazzjoni makulari relatata ma' l-età, mijopija 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 mxarrba

F'AMD mxarrba, 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 griehi 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 griehi 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 'l quddiem jekk anġjografija bil-fluorescein kienet turi tnixxija vaskulari persistentijew rikurrenti).

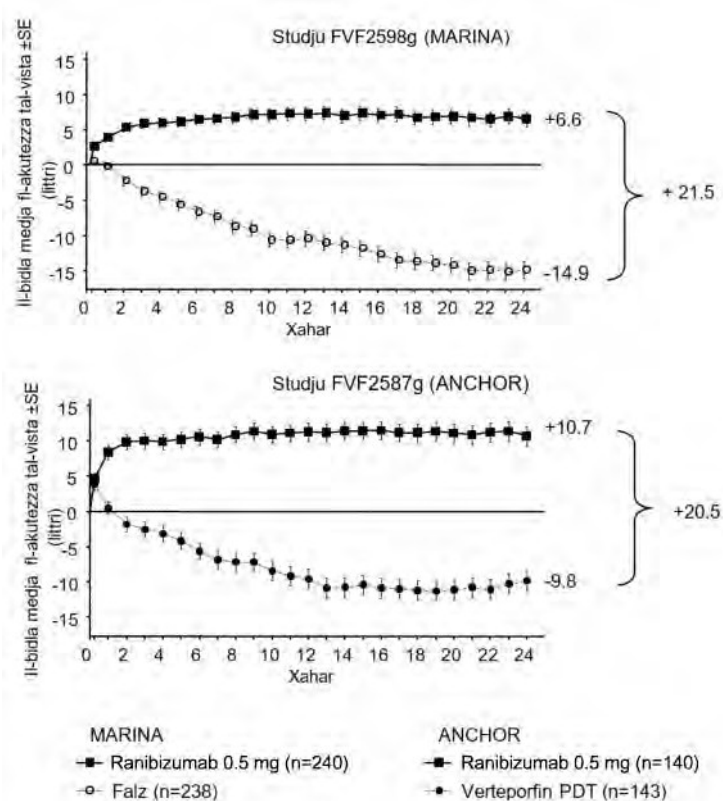
Tabella 1 u Figura 1 qed jipprezentaw fil-qosor il-kejl tal-kisbiet ewlenin.

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 ittri fl-akutezza tal- vista (%) ^a (žamma tal-vista, endpoint primarju)	Xahar 12	62%	95%	64%	96%
	Xahar 24	53%	90%	66%	90%
Žieda ta' ≥ 15 ittri fl-akutezza tal-vista (%) ^a	Xahar 12	5%	34%	6%	40%
	Xahar 24	4%	33%	6%	41%
Il-medja tal-bidla fl-akutezza tal- vista (ittri) (SD) ^a	Xahar 12	-10.5 (16.6)	+7.2 (14.4)	-9.5 (16.4)	+11.3 (14.6)
	Xahar 24	-14.9 (18.7)	+6.6 (16.5)	-9.8 (17.6)	+10.7 (16.5)

^a p < 0.01

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



Riżultati miż-żewġ provi indikaw li trattament b'ranibizumab li titkompla tista' tkun ukoll ta' benefiċċju f'pazjenti li tilfu ≥ 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 rappurtati mill-pazjenti kemm fil-MARINA u anke fl-ANCHOR meta mogħtija trattament b'ranibizumab meta mqabbla mal-

grupp ta' kontroll skont kif imkejjel 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 jinghataw ranibizumab 0.3 mg, ranibizumab 0.5 mg, jew injezzjonijiet foloz darba fix-xahar għal tliet doži wara xulxin, segwit b'doża kull 3 xhur. Mix-Xahar 14 tal-istudju, pazjenti trattati b'mod falz thallew jinghataw ranibizumab u mid-19-il Xahar, trattament aktar frekwenti saret possibbli. Il-pazjenti li kienu trattati b'ranibizumab f'PIER irċewew medja ta' 10 kuri shaħ.

Wara žieda inizzjali fl-akutezza tal-vista (wara dożaġġi mogħtija darba f'xahar), bħala 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 baži mat-12-il Xahar u dan l-effett kien essenżjalment 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 tinbeda kmieni tista' tkun assoċjata ma' l-ppriservar aħjar tal-akutezza tal-vista.

Data minn żewġ studji (MONT BLANC, BPD952A2308 u DENALI, BPD952A2309) li saru wara li l-prodott ġie approvat ikkonfermat l-effikaċja ta' ranibizumab imma ma wrietx effetti 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 jinghataw 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)

	Grupp I Ranibizumab 0.5 mg “stabbiltà viżwali” (n = 105)	Grupp II Ranibizumab 0.5 mg “attività tal- marda” (n = 116)	Grupp III vPDT^b (n = 55)
Xahar 3			
Il-medja medjana tal-bidla BCVA mill-1 Xahar sat-3 Xahar imqabbla mal-linja baži ^a (ittri)	+10.5	+10.6	+2.2
Proporzjoni ta' pazjenti li kisbu: ≥ 15-il ittra, jew laħqu ≥ 84 ittra fil-BCVA	38.1%	43.1%	14.5%

Xahar 12

Għadd ta' injezzjonijiet 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

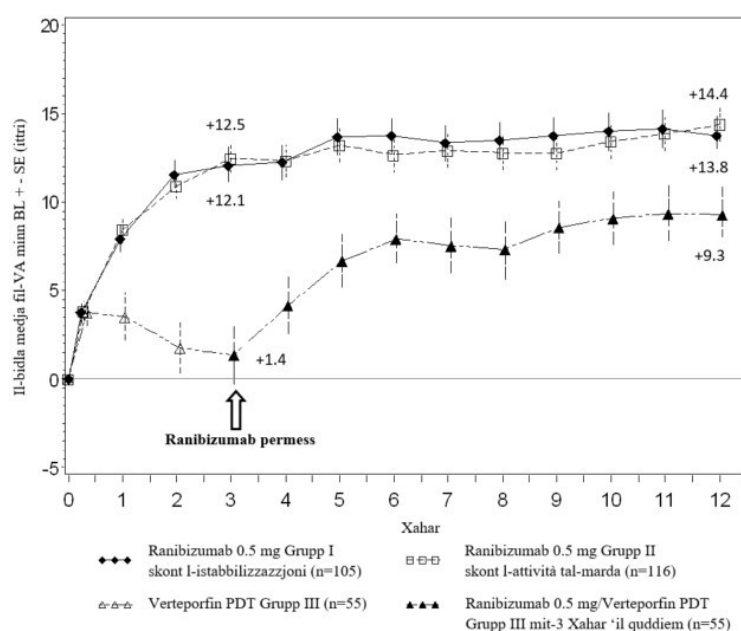
Proporzjoni ta' pazjenti li kisbu:

≥ 15-il ittra, jew laqqu ≥ 84 ittra fil-BCVA	53.3%	51.7%	N/A
--	-------	-------	-----

^a $p < 0.00001$ imqabbel mal-kontroll vPDT

^b Kontroll komparattiv sat-3 Xahar. Pazjenti randomizzati għall-vPDT thallew jirċievu trattament b'ranibizumab sa mit-3 Xahar (fi Grupp III, 38 pazjent irċievu ranibizumab sa mit-3 Xahar)

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



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 minhabba 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 minhabba 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 kien 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 fil-VA, 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 nghataw fi 12 -il xahar kien ta' 5.8 fil-grupp tar-ranibizumab kontra 5.4 fil-pazjenti fil-grupp *sham* li kienu eligibbli biex jirċievu ranibizumab mit-2 xahar il-quddiem. Fil-grupp *sham* 7 minn 59 pazjent ma rċewew l-ebda trattamanet b'ranibizumab fl-ghajn tal-istudju waqt il-perjodu ta' 12 il xahar.

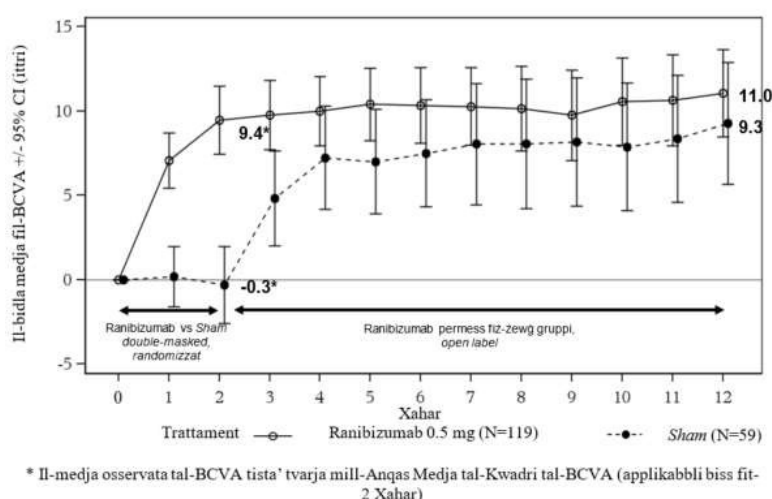
Tabella 3 Rizultati fit-2 Xahar (MINERVA)

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

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

^b CSFT – ħxuna tas-sottokamp tar-retina ċentrali

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



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-aetijoloġija fil-linja bażi.

Tabella 4 L-effett ġenerali b'mod ġenerali u fis-sottogruppi fl-aetijoloġija fil-linja bażi

L-aetijoloġija b'mod ġenerali u skont il-linja bażi	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 angiojoidi	14.6	27
Retinokorojdopatiya postinfjammatorja	6.5	28
Korijoretinopatiya seroża ċentrali	5.0	23
Korijoretinopatiya idjopatika	11.4	63
Aetijoloġiji mħallta ^a	10.6	37

^a tinkludi aetijoloġiji differenti li jseħhu 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 għall-CNV inghataw trattament *open-label* b'ranibizumab 0.5 mg fil-linja bażi segwiti b'reġim ta' trattament individwalizzat bħal popolazzjoni adulta. BCVA tjejbiet

mil-linja bażi sa' 12-il Xahar fil-ħames 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 minħabba DME

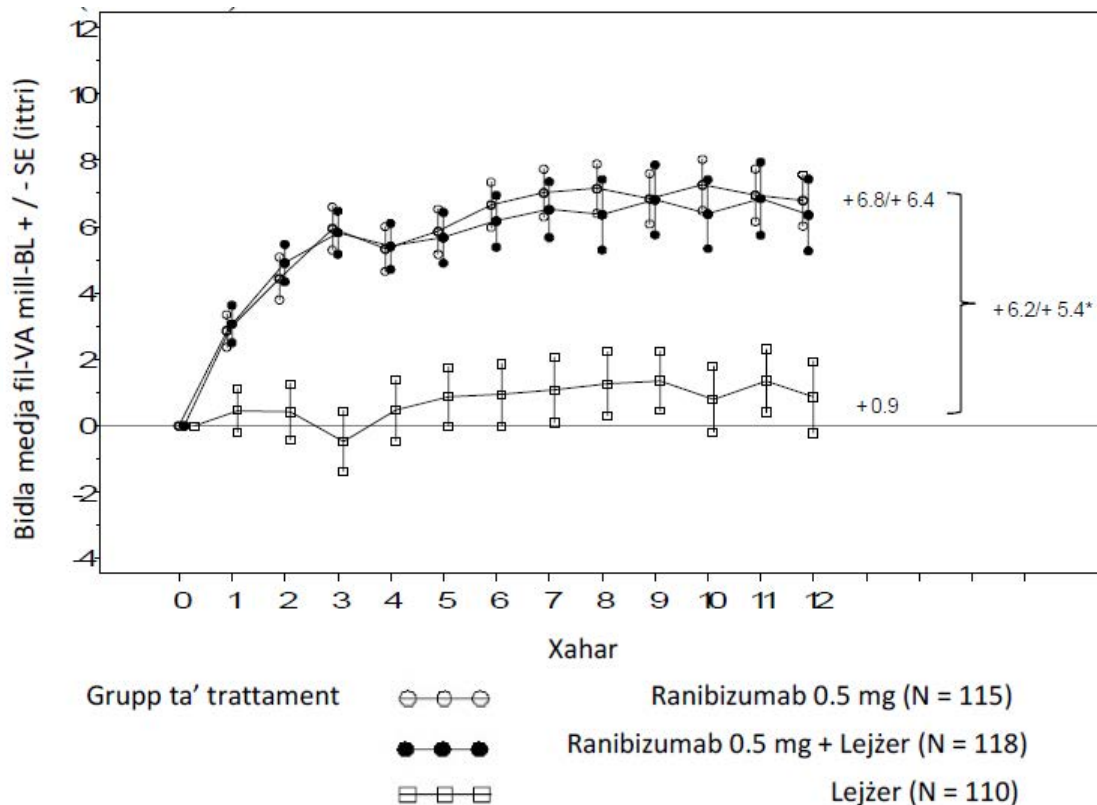
L-effikaċja u s-sigurtà ta' ranibizumab kienu evalwati fi tliet studji randomizzati u kkontrollati għal mill-inqas 12-il xahar. Total ta' 868 pazjent (708 attivi u 160 ikkontrollati) ħadu sehem f'dawn l-istudji.

Waqt it-II fażi tal-istudju D2201 (RESOLVE), 151 pazjent kienu trattati b'ranibizumab (6 mg/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 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 erbghin pazjent, li qabel kienu temmew l-istudju ta' 12-il xahar RESTORE, kienu rreġistrati fl-istudju ta' estensjoni open-label, b'aktar minn ċentru wieħed ta' 24 xahar (Estensjoni RESTORE). Il-pazjenti kienu ttrattati b'ranibizumab 0.5 mg *pro re nata* (PRN) fl-istess għajn bħala l-istudju ewlieni (D2301 RESTORE).

Il-kejl tar-rizultat ewlieni huwa miġbur fil-qosor 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 fil-medja

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

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

Kejl tar-riżultat f'Xahar 12 meta mqabbel mal-linja bażi fl-istudju D2301 (RESTORE)	Ranibizumab 0.5 mg n = 115	Ranibizumab 0.5 mg + Lejżer n = 118	Lejżer n = 110
Medja tal-bidla medja f'BCVA minn Xahar 1 sa Xahar 12 ^a ($\pm$ SD)	6.1 (6.4) ^a	5.9 (7.9) ^a	0.8 (8.6)
Bidla medja f'BCVA f'Xahar 12 ($\pm$ SD)	6.8 (8.3) ^a	6.4 (11.8) ^a	0.9 (11.4)
Kisba ta' ≥ 15 letters jew BCVA ta' ≥ 84 ittra f'Xahar 12 (%)	22.6	22.9	8.2
Għadd medju ta' injezzjonijiet (Xhur 0-11)	7.0	6.8	7.3 (sham)
Kejl tar-riżultat f'Xahar 36 imqabbel ma' D2301 (RESTORE) fil-linja bażi 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

^a $p < 0.0001$ 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 bażi 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-fażi ta' estensjoni kien ta' 19%, 25% u 20% fil-gruppi ta' qabel ranibizumab, qabel ranibizumab + lejżer u qabel il-lejżer, rispettivament.

Kienu osservati benefiċċji sinjifikanti 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' fażi IIb D2304 (RETAIN), 372 pazjent kien 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 inbdiet mill-gdid wara tnaqqis f'BCVA

minhabba progressjoni ta' DME u tkomplet sakemm reġġet intlaħqet BCVA stabbli.

In-numru ta' visti 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 kapaċi jżommu l-BCVA tagħhom bi frekwenza medja ta' visti ta' $\geq$ xahrejn.

Il-kejl tar-riżultat 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 waħdu n = 125	Ranibizumab 0.5 mg PRN n = 117
Medja tal-bidla medja f'BCVA minn Xahar 1 sa Xahar 12 (SD)	5.9 (5.5) ^a	6.1 (5.7) ^a	6.2 (6.0)
Medja tal-bidla medja f'BCVA minn Xahar 1 sa Xahar 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

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

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

Trattament 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-punteġġ tal-gravità tad-DR (DRSS).

Il-Protocol S kien studju multicentriku, 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 msieħba 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' ≥ 2 jew ≥ 3 livelli fl-1 sena fil-Protocol S (Metodu LOCF)

Bidla fil-kategorizzazzjoni mil-linja bażi	Protocol S		
	Ranibizumab 0.5 mg (N = 189)	PRP (N = 199)	Differenza fil-proporzjon (%), CI
titjib b' ≥ 2 livelli			
n (%)	79 (41.8%)	29 (14.6%)	27.4 (18.9, 35.9)
titjib b' ≥ 3 livelli			
n (%)	54 (28.6%)	6 (3.0%)	25.7 (18.9, 32.6)
aggravazzjoni b' ≥ 2 livelli			
n (%)	3 (1.6%)	23 (11.6%)	-9.9 (-14.7, -5.2)
aggravazzjoni bi ≥ 3 livelli			
n (%)	1 (0.5%)	8 (4.0%)	-3.4 (-6.3, -0.5)
DRSS = punteġġ fil-gravità tar-retinopatija diabetika, 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' ≥ 2 livelli fid-DRSS kien konsistenti f'għajnejn mingħajr DME (39.9%) u b'DME fil-linja bażi (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' ≥ 2 livelli fid-DRSS mil-linja bażi mqabbel mat-23.1% (n = 46) tal-għajnejn fil-grupp b'PRP. Fil-grupp ittrattat b'ranibizumab, kien osservat titjib fid-DRSS mil-linja bażi ta' ≥ 2 livelli fost 58.5% (n = 24) tal-għajnejn b'DME fil-linja bażi 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-analiżi 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 bażi esperjenzaw titjib ≥ 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' ≥ 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.

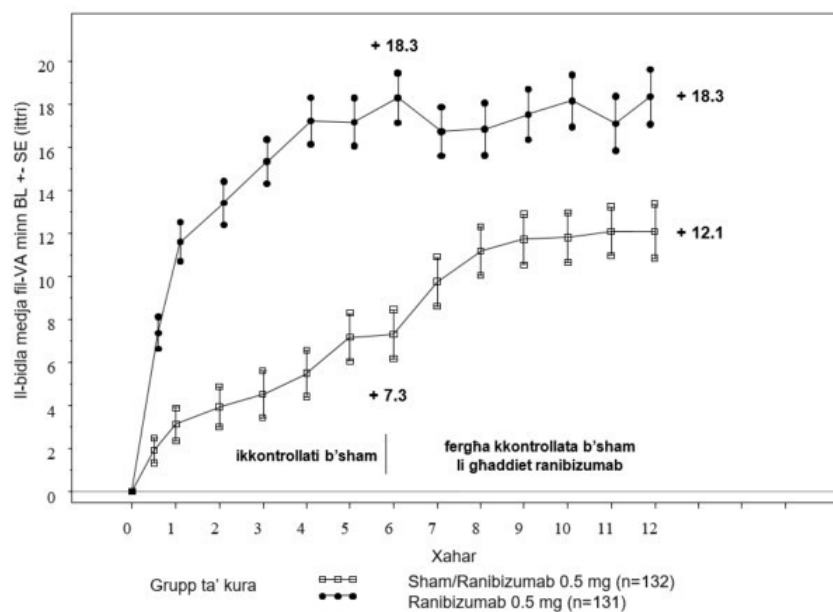
Il-kejl tar-riżultati ewlenin minn BRAVO u CRUISE qed jidhru fil-qosor f'Tabella 8 u f'Figura 5 u 6.

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 ^a (ittri) SD (<i>endpoint</i> primarju)	7.3 (13.0)	18.3 (13.2)	0.8 (16.2)	14.9 (13.2)
Bidla medja f'BCVA f'Xahar 12 (ittri) SD	12.1 (14.4)	18.3 (14.6)	7.3 (15.9)	13.9 (14.2)
Kisba ta' ≥ 15 -il ittra fl-akutezza tal-vista f'Xahar 6 ^a (%)	28.8	61.1	16.9	47.7
Kisba ta' ≥ 15 -il ittra fl-akutezza tal-vista f'Xahar 12 (%)	43.9	60.3	33.1	50.8
Proporzjon (%) mogħtija salvatagħ bil-lejżer matul 12-il xahar	64	34.4	NA	NA

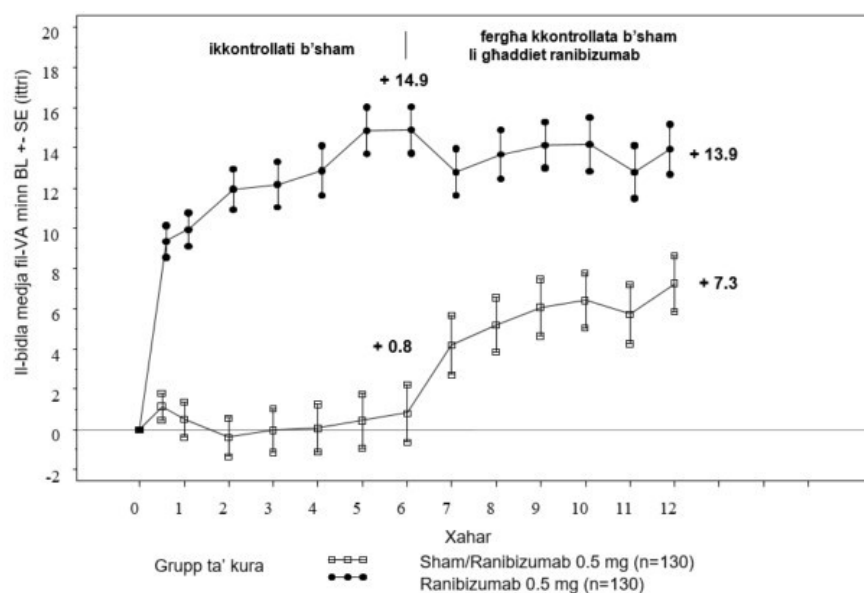
^ap< 0.0001 għaż-żewġ studji

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 akkompanjat minn tnaqqis kontinwu u sinifikanti fl-edima makulari kif imkejla mill-ħxuna retinali ċentrali.

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

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

Is-sigurtà u l-effikaċja klinika fit-tul (24 xahar) ta' ranibizumab f'pazjenti b'indeboliment tal-vista minhabba edima makulari sekondarja għal RVO kienu evalwati fl-istudji BRIGHTER (BRVO) u CRYSTAL (CRVO). Fiz-żewġ studji, is-suġġetti 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-suġġetti fil-grupp mogħti l-lejżer setghu 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-Riżultati 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 ^a 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 ^b Xahar (ittri)	+15.5 (13.91)	+17.3 (12.61)	+11.6 (16.09)	+12.1 (18.60)

(SD)				
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)
^a	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.			
^b	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 ttrattati b'lejżer biss).			

Waq t 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 mghaġġel mil-linja bażi fil-hxuna 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'iskemja (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 żieda 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

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

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

Minn analiżi tal-farmakokinetiċi tal-popolazzjoni u l-għejbien ta' ranibizumab mis-serum għal pazjenti b'AMD neovaskulari trattament bid-doża ta' 0.5 mg, il-medja tal-half-life tal-eliminazzjoni ta' ranibizumab fil-vitriju hija madwar 9 ijiem. Wara l-ghotja 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 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-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-tnehhija sistemika kienet ħarira aktar baxxa, iżda din ma kienetx 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-ghotja bilaterali ġol-vitriju ta' ranibizumab lix-xadini cynomolgus b'doži bejn 0.25 mg/għajn u 2.0 mg/għajn darba kull 2 ġimgħat għal mhux aktar minn 26 ġimgħa kkawżat effetti fl-għajnejn li kienu jiddependu mid-doża.

Ġol-għajn, kien hemm żiediet fil-vampa tal-kavità anterjuri u ċ-ċelluli li kienu jiddependu mid-doża, u laħqu l-quċcata jumejn wara nġhatat l-injezzjoni. Is-severità tar-rispons infjammatorju generalment naqset ma' l-injezzjonijiet li nġhataw wara jew waqt l-irkupru. Fis-segment posterjuri, kien hemm infiltazzjoni ta' ċelluli fil-vitriju u ħjut, li wkoll kellhom tendenza li jkunu jiddependu mid-doża u li generalment baqgħu sa' tmiem il-perijodu tat-trattament. Fl-istudju ta' 26-ġimgħa, 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-ħin meta ħarġet l-infjammazzjoni fis-segment posterjuri tindika rispons ta' antikorp medjat bis-sistema immuni, li jista' jkun kilinikament irrilevanti.

Il-formazzjoni ta' katarretti dehret f'xi annimali wara perijodi relattivament twal ta' infjammazzjoni qawwija, li tindika li bidliet fil-lenti kienu sekondarji għall-infjammazzjoni severa. Żieda mumentanja fil-pessjoni ta' ġol-għajn wara li nġhatat id-doża seħħet wara injezzjonijiet ġol-vitriju, irrISPettivament mid-doża.

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

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

M'hemmx *data* dwar kanċerogeniċità jew mutageniċità.

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

In-nuqqas ta' effetti medjati minn ranibizumab fuq l-iżvilupp tal-embriju/fetu jista' b'mod raġonevoli jkollu x'jaqşam l-aktar mal-fatt li l-parti Fab ma tistax tgħaddi minn ġol-plaċenta. Madankollu, kien deskritt każ b'livelli għoljin ħafna ta' ranibizumab fis-serum tal-omm u l-preżenza ta' ranibizumab

fiis-serum tal-fetu, li jissuggerixxi li l-antikorp kontra ranibizumab serva bħala (parti li fiha Fc) proteina ġarriera għal ranibizumab, biex b'hekk inaqqas it-tneħħija tiegħu mis-serum tal-omm u jgħin it-trasferiment tiegħu għal ġol-plaċenta. Minhabba 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 jigi interpretat b'kawtela.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

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

6.2 Inkompatibbiltajiet

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

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi frigġ ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$). Tagħmlux fil-frizja.
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.
Qabel l-użu, il-kunjett mhux miftuħ jista' jinżamm f'temperatura ambjentali (25°C) sa 24 siegħa.

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

Pakkett bil-kunjett

Kunjett wiehed (ħġieg tip I) b'tapp (lasktu chlorobutyl) li fih 0.23 ml ta' soluzzjoni sterili.
Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

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

Pakkett bil-kunjett

Il-kunjett għandu jintuża darba biss. Wara l-injezzjoni kull parti tal-prodott li ma ntuzatx għandha tintrema. Kull kunjett li juri sinjali ta' ħsara jew tbaġħbis m'għandux jintuża. Ma tistax tingħata garanzija tal-isterilità jekk is-siġill tal-pakkett ma baqax intatt.

Biex wiehed iħejji ruħu u anke għall-injezzjoni fil-vitriju hemm bżonn tat-tagħmir mediku li ġej u li jista' jintuża darba biss:
labra b'filtru ta' $5\text{ }\mu\text{m}$ (18G)
siringa sterili ta' 1 ml (li tinkludi l-marka ta' 0.05 ml) u labra tal-injezzjoni (30G $\times$ ½ pulzier), għall-pazjenti adulti
Dan it-tagħmir mediku mhuwiex inkluz f'dan il-pakkett.

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

Qabel jingħibed, neħhi t-tapp tal-kunjett u naddaf is-septum tal-kunjett (eż. bi swab tal-alkoħol ta'

70%).

Wahhal labra b'filtru ta' 5 μ m (18G $\times$ 1½ pulzier, 1.2 mm $\times$ 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.

Igbed il-likwidu kollu mill-kunjett, fil-waqt li żżomm il-kunjett f'pożizzjoni dritta, mejjel ftit sabiex ikun eħfef biex tiġbdu kollu.

Accerta ruħek li l-bastun tal-plaġer ikun lura biżżejjed meta tkun qed tbattal il-kunjett sabiex tkun tista' tbattal għall-kollox il-labra b'filtru.

Halli l-labra b'filtru li ma taqtax fil-kunjett u aqla' s-siringa mil-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.

B'mod asettiku u sod, arma labra tal-injezzjoni (30G $\times$ ½ pulzier, 0.3 mm $\times$ 13 mm) fuq is-siringa.

B'attenzjoni neħhi l-għatu mil-labra tal-injezzjoni mingħajr ma taqla l-labra minn mas-siringa.

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

B'attenzjoni neħhi 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, tergax iddahhal 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

Lupin Europe GmbH
Hanauer Landstraße 139-143
60314 Frankfurt
Il-Ġermanja

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

EU/1/26/2047/001

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni:
Data tal-aħħar tiġdid:

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

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

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Ml wieħed fih 10 mg ranibizumab*. Siringa waħda mimlija għal-lest fiha 0.165 ml, ekwivalenti għal 1.65 mg ranibizumab. Il-volum li jista' jingibed ta' siringa waħda mimlija għal-lest 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:

Kull ml fih 0.1 mg polysorbate 20.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni

Soluzzjoni fl-ilma ċara għal kemxejn opalesxenti, bla kulur għal tagħti fil-kannella ċar.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

Pożoloġija

Id-doża ta' ranibizumab irrakkomandata hija ta' 0.5 mg mogħtija bħala injezzjoni singola ġol-vitriju. Dan jaqbel ma' volum ta' 0.05 ml ta' injezzjoni. L-intervall bejn żewġ dożi injettati ġewwa l-istess għajn għandu jkun mill-inqas erba' ġimgħat.

It-trattament fl-adulti tinbeda b'injezzjoni waħda kull xahar sakemm tinkiseb l-akutezza massima tal-vista u/jew ma jkunx hemm sinjali ta' attività tal-marda jiġifieri l-ebda bidla fl-akutezza tal-vista u f'sinjali u sintomi oħra tal-marda taħt trattament kontinwu. F'pazjenti li għandhom AMD mxarrba, DME, PDR u RVO, għall-bidu, 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, Vislyfa 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 mxarrba u jista' jiġi estiż sa xahar kull darba għal DME. Fil-każ ta' PDR u RVO, l-intervalli tat-trattament jistgħu jkunu wkoll estiżi bil-mod il-mod, madanakollu m'hemmx biżżejjed *data* biex wiehed jikkonkludi dwar 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 għandha titfassal 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, ranibizumab għandu jingħata għall-anqas 30 minuta wara l-fotokoagulazzjoni bil-lejżer. Ranibizumab 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 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' Vislyfa fit-tfal u l-adolesxenti ta' taħt it-18-il sena ma ġewx determinati. Id-*data* disponibbli dwar pazjenti adolesxenti 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

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

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

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-ġħajn (jew ekwivalenti) u li jkun hemm disponibbli paraċenteżi sterili (jekk ikun hemm bżonn). L-istorja medika tal-pazjent għal reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva għandha tiġi evalwata sew qabel ma tibda il-proċedura fil-vitriju (ara sezzjoni 4.4). Anestezija xierqa flimkien ma' mikrobiċida topiku bi spektrum wiesa' biex tiġi diżinfettata l-ġilda ta' madwar l-ġħajn, tebqet l-ġħajn u s-superfiċje tal-ġħajn għandhom jingħataw qabel l-injezzjoni skont il-prattika lokali.

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 għajn waħda.

Għal istruzzjonijiet fuq il-preparazzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

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

Pazjenti li jkollhom infjammazzjoni fl-ġħajn 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-ġħajn, qluġ tar-retina regmatogenuż, tiċrit tar-retina u katarretti trawmatiċi jatroġeniċi (ara sezzjoni 4.8). Teknika ta' injezzjoni aseptika xierqa għandha dejjem tintuża meta jkun qed jingħata ranibizumab. Minbarra hekk, il-pazjenti għandhom jinżammu taht osservazzjoni fil-ġimħa ta' wara l-injezzjoni sabiex tkun tista' tibda trattament kmieni jekk ikun hemm infezzjoni. Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet sabiex jirrapportaw kwalunkwe sintomi li jistgħu jindikaw li hemm endoftalmite jew kwalunkwe minn dawn l-effetti imsemmija hawn fuq immedjatament.

Żidiet fil-pressure ta' ġol-ġħajn

Żidiet temporanji fil-pressure ta' ġol-ġħajn (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-persjoni ta' go l-ghajn 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 għadhom jingħataw lhom istruzzjonijiet biex jinfurmaw lit-tabib tagħhom jekk jiżviluppaw sinjali bħal uġiġh fl-ghajn jew żieda fl-iskumdità, ħmura fl-ghajn li tmur għall-agħar, vista mċajpra jew imnaqqsa, żieda fin-numru ta' frak fil-vista tagħhom, jew żieda fis-sensittività għad-dawl (ara sezzjoni 4.8).

Trattament bilaterali

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

Immunogenicità

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

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

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

Meta ranibizumab m'għandux jingħata

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

- jkun hemm tnaqqis fl-akutezza tal-vista bl-aħjar mod li tista' tkun korretta (BCVA) ta' ≥ 30 ittra imqabbel ma' l-aħħar evalwazzjoni ta' akutezza tal-vista;
- il-persjoni ta' go l-ghajn ≥ 30 mmHg;
- jkun hemm ksur tar-retina;
- jkun hemm emorragġija taħt ir-retina li tinvolvi ic-ċentru tal-foveja, jew, jekk id-daqs tal-emorragġija jkun $\geq 50\%$ tal-erja tal-ferita kollha;
- tkun saret jew hemm pjanat li ssir operazzjoni fl-ghajn fit-28 jum li għaddew jew li għejjin.

Tiċrita fl-epitelju pigmentat tar-retina

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

Qluġh tar-retina regmatogenuż jew toqob fil-makula

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

Popolazzjonijiet li hemm data limitata fuqhom

Hemm biss esperjenza limitata fejn tidhol it-trattament ta' pazjenti b'DME minhabba dijabete tat-tip I. Ranibizumab ma giex studjat f'pazjenti li kienu ngħataw qabel injezzjonijiet fil-vitriju, f'pazjenti b'infjezzjonijiet sistemici attivi, jew f'pazjenti b'kondizzjonijiet konkorrenti fl-ghajnejn bħal qluġh tar-retina jew toqba fil-makula. Hemm esperjenza limitata dwar it-trattament b'ranibizumab f'pazjenti li

għandhom id-dijabete b'HbA1c ta' aktar minn 108 mmol/mol (12 %) u m'hemm l-ebda esperjenza f'pazjenti bi pressjoni għolja mhux ikkontrollata. Dan in-nuqqas ta' informazzjoni għandu jitqies mit-tabib meta jittratta pazjenti b'hal 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' tromboemboliċi 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 attakki iskemiċi temporanji fil-passat. Għandu jkun hemm kawtela meta wiehed jitratta dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.8).

Vislyfa fih polysorbate 20

Dan il-prodott mediċinali fih 0.005 mg ta' polysorbate 20 f'kull doża mogħtija ta' 0.05 ml li hija ekwivalenti għal 0.1 mg/ml. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi.

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

Ma twettaq l-ebda studju formali ta' interazzjoni.

Għall-użu ta' vPDT u ranibizumab f'AMD mxarrba u f'PM, ara sezzjoni 5.1.

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

Fi studji kliniċi għat-trattament ta' indeboliment tal-vista minhabba DME, ir-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 jgħorġu 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-ghajn, iżda minhabba l-mekkaniżmu ta' kif jaħdem, ranibizumab għandu jitqies b'hal possibbilment teratoġeniku u tossiku għall-embriju/fetu. Għaldaqstant ranibizumab m'għandux jintuża waqt it-tqala hlief meta l-benefiċċju ma jkunx jgħeleb ir-riskju għal fetu. F'każ ta' nisa li jixtiequ jgħorġu tqal u li ngħataw trattament b'ranibizumab, huwa rrakkomandat li jistennew għallinqas 3 xhur wara l-aħħar doża ta' ranibizumab qabel ma jnisslu tarbija.

Treddigh

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

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Il-proċedura tat-trattament tista' tikkawża disturbi tal-mument fil-vista, li jistgħu jeffettwaw il-hila biex issuq jew thaddem magni (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti li jkollhom dawn is-sinjali m'għandhomx isuq 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-ġhoti 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-ġhajn, iperimja okulari, zieda fil-pressjoni ta' ġol-ġhajn, vitrite, qluġh tal-vitriju, emorragija mir-retina, disturb fil-vista, ħjut fil-vitriju, emorragija mill-konguntiva, irritazzjoni fl-ġhajn, sensazzjoni ta' korpi barranin fl-ġhajn, zieda fid-dmugħ, blefarite, ġhajn xotta u ħakk fl-ġhajn.

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 nħassu wara l-ġhoti ta' ranibizumab fl-istudji kliniċi huma mqassra fit-tabella hawn taħt.

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

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont il-klassifika tas-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 jitnizzlu f'ordni skont is-serjetà tagħhom b'dawk l-aktar serji jitnizzlu l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji.

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet

Komuni hafna

Nażofaringite

Komuni

Infezzjoni fl-apparat tal-awrina*

Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika

Komuni

Anemija

Disturbi fis-sistema immuni

<i>Komuni</i>	Sensittività eċċessiva
Disturbi psikjatriċi <i>Komuni</i>	Ansjetà
Disturbi fis-sistema nervuża <i>Komuni ħafna</i>	Uġiġħ ta' ras
Disturbi fl-għajnejn <i>Komuni ħafna</i>	Vitrite, qluġħ tal-vitriju, emorraġija tar-retina, disturbi tal-vista, uġiġħ fl-għajnejn, ħjut fil-vitriju, emorraġija tal-kongunktiva, irritazzjoni fl-għajnejn, sensazzjoni ta' korpi barranin fl-għajnejn, żieda fid-dmugħ, blefarite, għajnejn xotta, iperimja fl-għajnejn, ħakk fl-għajnejn.
<i>Komuni</i>	Degenerazzjoni tar-retina, disturbi fir-retina, qluġħ tar-retina, tiċrit tar-retina, qluġħ 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, taħmiġ ta' l-għajnejn, fotopsja, fotofobja, skomfort fl-għajnejn, edima ta' tebqet l-għajnejn, uġiġħ 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, uġiġħ 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>	Tqalligħ
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda <i>Komuni</i>	Reazzjonijiet allergiċi (raxx, urtikarja, ħakk, eritema)
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi <i>Komuni ħafna</i>	Artralġja
Investigazzjonijiet <i>Komuni ħafna</i>	Żieda fil-pessjoni intraokulari

Reazzjonijiet avversi kienu ddefiniti bħala każijiet avversi (f' tal-anqas 0.5 punteġġi ta' perċentwal tal-pazjenti) li seħħew b'rata oġġla (mill-anqas 2 punteġġi ta' perċentwal) f' pazjenti li kienu qed jirċievu trattament b'ranibizumab 0.5 mg milli f' dawg 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-fażi III ta' AMD mxarrba, il-frekwenza globali ta' emorraġiji 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-emorraġiji 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 fil-provi kliniċi ta' ranibizumab f' pazjenti b'AMD, DME, PDR, RVO u CNV u ma kien hemm l-ebda differenzi kbar bejn il-gruppi ttrattati

b'ranibizumab meta mqabbla ma' dawk ikkontrollati.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

Każijiet ta' doża eċċessiva mogħtija bi żball kienu rappurtati minn studji kliniċi f' AMD mxarrba u tagħrif ta' wara t-tqegħid fis-suk. Reazzjonijiet avversi assoċjati ma' dawn il-każijiet irrappurtati kienu zieda fil-pressjoni ta' ġo l-ghajn, telf ta' dawl għaddieni, tnaqqis fl-akutezza tal-vista, edima fil-kornea, uġiġh fil-kornea u wġiġh fl-ghajn. Jekk tingħata doża eċċessiva, il-pressjoni ta' ġo l-ghajn għandha tinżamm taħt osservazzjoni u tigi kkurata, jekk jitqies meħtieġ mit-tabib li jkun hemm.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Ranibizumab huwa framment ta' antikorp rikombinat għall-bniedem immirat kontra l-fattur A (VEGF-A) ta' tkabbir endotiljali vaskulari tal-bniedem. Tehel b'affinità kbira ma' l-iżoformi VEGF-A (e.ż., VEGF110, VEGF121 u VEGF165), u b'hekk ma' thallix 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 ma' l-eṭa, 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 mxarrba

F'AMD mxarrba, 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 ġrieħi 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 ġrieħi 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 'l quddiem jekk anġjografija bil-fluorescein kienet turi tnixxija vaskulari persistentijew rikurrenti).

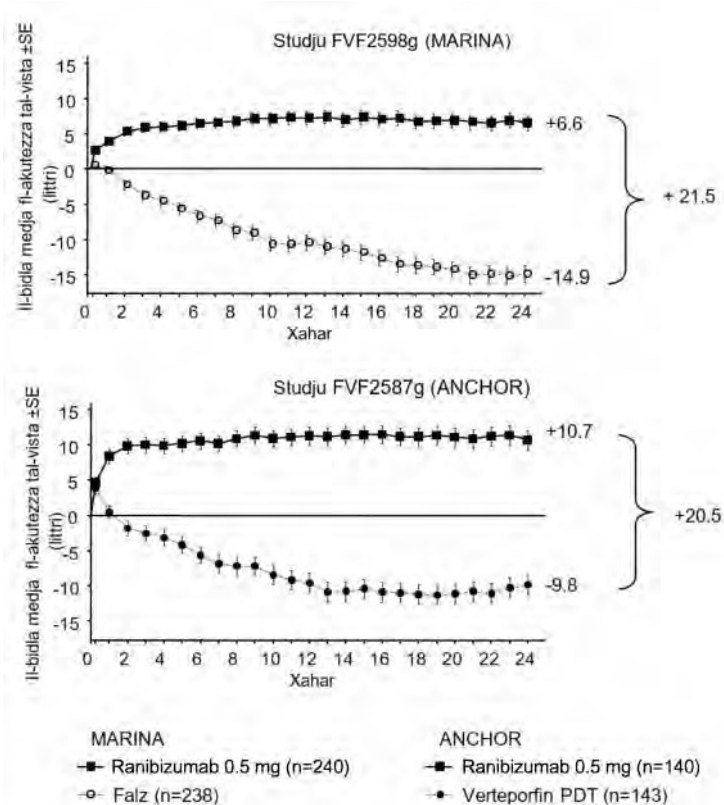
Tabella 1 u Figura 1 qed jipprezentaw fil-qosor il-kejl tal-kisbiet ewlenin.

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 ittri fl-akutezza tal- vista (%) ^a (žamma tal-vista, <i>endpoint</i> primarju)	Xahar 12	62%	95%	64%	96%
	Xahar 24	53%	90%	66%	90%
Žieda ta' ≥ 15 ittri fl-akutezza tal-vista (%) ^a	Xahar 12	5%	34%	6%	40%
	Xahar 24	4%	33%	6%	41%
Il-medja tal-bidla fl-akutezza tal- vista (ittri) (SD) ^a	Xahar 12	-10.5 (16.6)	+7.2 (14.4)	-9.5 (16.4)	+11.3 (14.6)
	Xahar 24	-14.9 (18.7)	+6.6 (16.5)	-9.8 (17.6)	+10.7 (16.5)

^a p< 0.01

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



Ir-riżultati miż-żewġ studji indikaw li trattament b'ranibizumab li jitkompla jista' jkun ukoll ta' benefiċċju f'pazjenti li tilfu ≥ 15-il ittra fl-akutezza tal-vista bl-aħjar mod li tista' tkun 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 imkejjel 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 doži 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 irċewew medja ta' 10 kuri shaħ.

Wara žieda inizzjali fl-akutezza tal-vista (wara dożaġġi mogħtija darba f'xahar), bħala 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 baži 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 tinbeda kmieni tista' tkun assoċjata ma' l-ppriservar aħjar tal-akutezza tal-vista.

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

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

Is-sigurtà u l-effikaċja klinika ta' ranibizumab f'pazjenti b'indeboliment tal-vista minhabba CNV 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 minhabba fluwidu intra- jew sottoretinali jew ħruġ 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)

	Grupp I Ranibizumab 0.5 mg “stabbiltà viżwali” (n = 105)	Grupp II Ranibizumab 0.5 mg “attività tal- marda” (n = 116)	Grupp III vPDT^b (n = 55)
Xahar 3			
Il-medja medjana tal-bidla BCVA mill-1 Xahar sat-3 Xahar imqabbla mal-linja baži ^a (ittri)	+10.5	+10.6	+2.2
Proporzjoni ta' pazjenti li kisbu:			

≥ 15-il ittra, jew laħqu ≥ 84 ittra fil-BCVA	38.1%	43.1%	14.5%
--	-------	-------	-------

Xahar 12

Għadd ta' injezzjonijiet 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	+12.8	+12.5	N/A
--	-------	-------	-----

Xahar sat-12-il Xahar imqabbla mal-linja bażi (ittri)

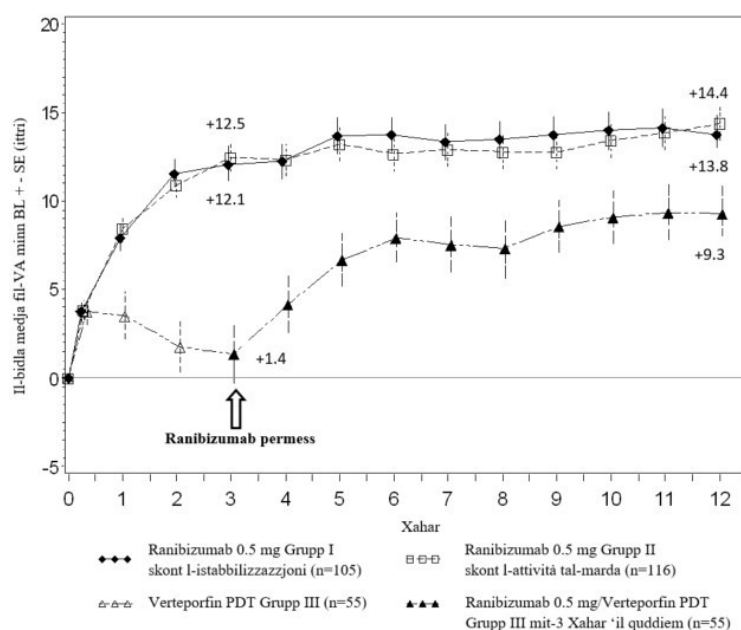
Proporzjoni ta' pazjenti li kisbu:

≥ 15-il ittra, jew laħqu ≥ 84 ittra fil-BCVA	53.3%	51.7%	N/A
--	-------	-------	-----

^a $p < 0.00001$ imqabbel mal-kontroll vPDT

^b Kontroll komparattiv 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 (RADIANCE)



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 kien 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 fil-akutezza tal-vista, fluwidu intra/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-hxuna tas-sottokamp ċentrali fuq perjodu ta' 12 -il xahar.

Il-medja ta' injezzjonijiet li nghataw fi 12 -il xahar kien ta' 5.8 fil-grupp tar-ranibizumab kontra 5.4 fil-pazjenti fil-grupp *sham* li kienu eligibbli biex jirċievu ranibizumab mit-2 xahar il-quddiem. Fil-grupp *sham* 7 minn 59 pazjent ma rċevew l-ebda trattamanet b'ranibizumab fl-ghajn tal-istudju waqt il-perjodu ta' 12 il xahar.

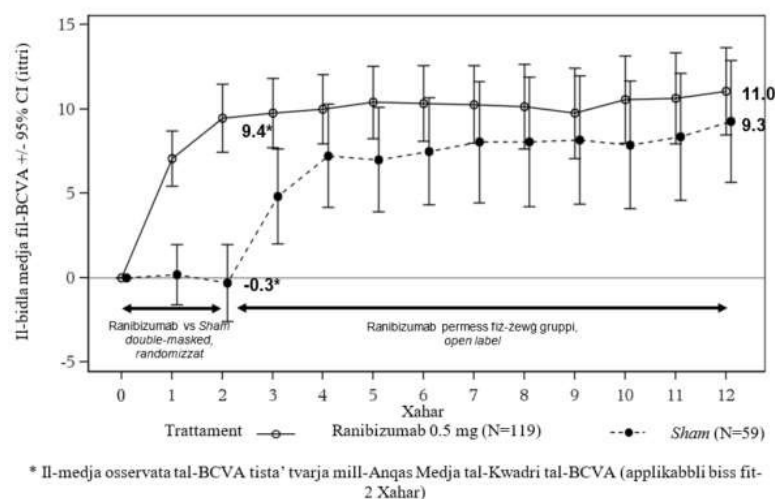
Tabella 3 Riżultati fit-2 Xahar (MINERVA)

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

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

^b CSFT – hxuna tas-sottokamp tar-retina ċentrali

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



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-aetijoloġija fil-linja bażi.

Tabella 4 L-effett ġenerali b'mod ġenerali u fis-sottogruppi fl-aetijoloġija fil-linja bażi

L-aetijoloġija b'mod ġenerali u skont il-linja bażi	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 angijojdi	14.6	27
Retinokorojdotopija postinfjammatorja	6.5	28
Korijoretinopatija seroża ċentrali	5.0	23
Korijoretinopatija idjopatika	11.4	63
Aetijoloġiji mħallta ^a	10.6	37

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

Fl-istudju pivotali G2301 (MINERVA), ħames pazjenti adolexxenti li kellhom bejn 12 u 17-il sena b'indeboliment tal-vista sekondarju għall-CNV inghataw trattament *open-label* b'ranibizumab 0.5 mg

fil-linja bażi segwiti b'reġim ta' trattament individwalizzat b'hal popolazzjoni adulta. BCVA tgiebet mil-linja bażi sa' 12-il Xahar fil-ħames 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 minħabba DME

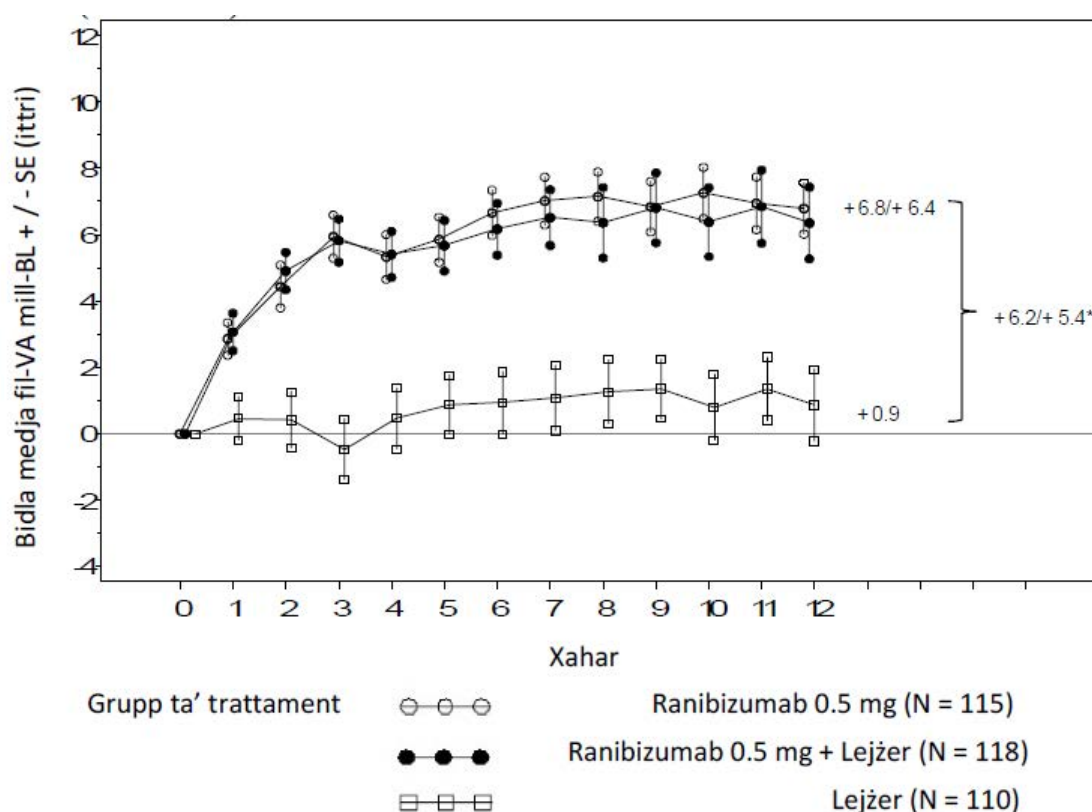
L-effikaċja u s-sigurtà ta' ranibizumab kienu evalwati fi tliet studji randomizzati u kkontrollati għal mill-inqas 12-il xahar. Total ta' 868 pazjent (708 attivi u 160 ikkontrollati) ħadu sehem f'dawn l-istudji.

Waqit it-II fażi tal-istudju D2201 (RESOLVE), 151 pazjent kienu trattati b'ranibizumab (6 mg/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 kienu rrandomizzati skont proporzjon ta' 1:1:1 biex jirċievu ranibizumab 0.5 mg b'ħala monoterapija u fotokoagulazzjoni bil-lejżer sham, ranibizumab 0.5 mg flimkien ma' fotokoagulazzjoni bil-lejżer jew injezzjoni sham u fotokoagulazzjoni bil-lejżer. Mitejn u erbghin pazjent, li qabel kienu temmew l-istudju ta' 12-il xahar RESTORE, kienu rreġistrati fl-istudju ta' estensjoni open-label, b'aktar minn ċentru wieħed ta' 24 xahar (Estensjoni RESTORE). Il-pazjenti kienu ttrattati b'ranibizumab 0.5 mg *pro re nata* (PRN) fl-istess għajn b'ħala 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 bazi; SE=žball standard fil-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 μm ma deherx li bbenefikaw minn trattament b'ranibizumab meta mqabbel ma' fotokoagulazzjoni bil-lejżer.

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

Kejl tar-riżultat f'Xahar 12 meta mqabbel mal-linja bażi fl-istudju D2301 (RESTORE)	Ranibizumab 0.5 mg n = 115	Ranibizumab 0.5 mg + Lejżer n = 118	Lejżer n = 110
Medja tal-bidla medja f'BCVA minn Xahar 1 sa Xahar 12 ^a (±SD)	6.1 (6.4) ^a	5.9 (7.9) ^a	0.8 (8.6)
Bidla medja f'BCVA f'Xahar 12 (±SD)	6.8 (8.3) ^a	6.4 (11.8) ^a	0.9 (11.4)
Kisba ta' ≥ 15 letters jew BCVA ta' ≥ 84 ittra f'Xahar 12 (%)	22.6	22.9	8.2
Għadd medju ta' injezzjonijiet (Xhur 0-11)	7.0	6.8	7.3 (sham)
Kejl tar-riżultat f'Xahar 36 imqabbel ma' D2301 (RESTORE) fil-linja bażi 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	27.7	30.1	21.6

ittra f'Xahar 36 (%)			
Għadd medju ta' injezzjonijiet (Xhur 12-35)*	6.8	6.0	6.5

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

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

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

Kienu osservati benefiċċji sinjifikanti statistikament irrappurtati mill-pazjenti f'bosta mill-funzjonijiet relatati mal-vista meta mogħtija trattament b'ranibizumab (bil-lejżer jew mingħajru) imqabbli 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' fażi IIb D2304 (RETAIN), 372 pazjent kien 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 inbdiet mill-ġdid wara tnaqqis f'BCVA minhabba progressjoni ta' DME u tkomplet sakemm reġgħet intlaħqet BCVA stabbli.

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

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

Tabella 6 Riżultati fl-istudju D2304 (RETAIN)

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

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

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

Trattament 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-ghajn billi ntuża l-puntegġ tal-gravità tad-DR (DRSS).

Il-Protocol S kien studju multicentriku, randomizzat, ikkontrollat bl-attiv, b'assenjazzjoni parallela, mhux inferjoritarju f'fażi III li fih 305 pazjenti (394 ghajn 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 ghajn (48.5%) kienu randomizzati għal ranibizumab 0.5 mg u 203 ghajnejn (51.5%) kienu randomizzati għal PRP. Total ta' 88 ghajn (22.3%) kellhom DME fil-linja bażi: 42 (22.0%) u 46 (22.7%) ghajn fil-gruppi mogħtija ranibizumab u PRP, rispettivament.

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

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

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

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

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

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

Id-DRSS ġie wkoll evalwat fi tliet studji 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-analiżi ta' dawn l-istudji, 48.4% tat-315-il pazjent b'punteggi DRSS gradabbli fis-sottogrupp ta' pazjenti b'DR mhux proliferattiva moderatament severa (NPDR) jew aghar fil-linja bażi esperjenzaw titjib ≥ 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' ≥ 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.

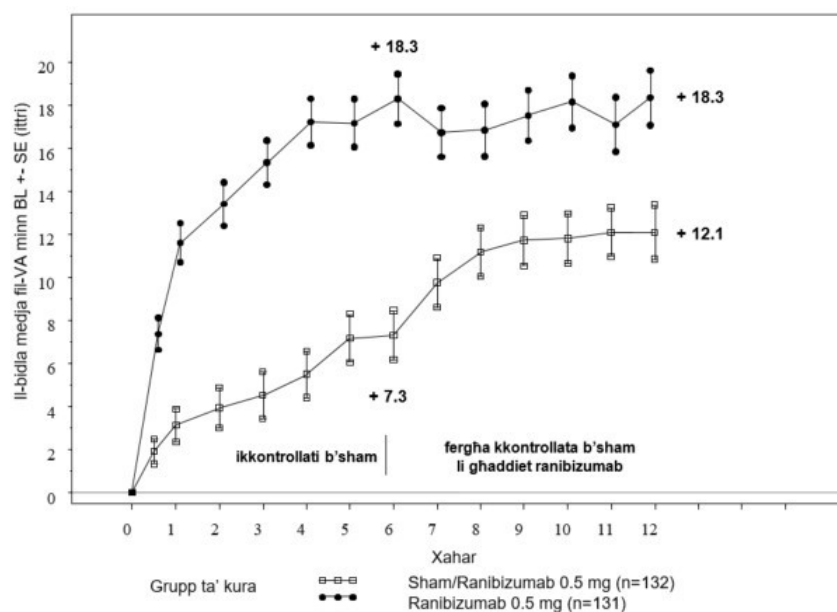
Il-kejl tar-riżultati ewlenin minn BRAVO u CRUISE qed jidhru fil-qosor f'Tabella 8 u f'Figura 5 u 6.

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 ^a (ittri) SD (endpoint primarju)	7.3 (13.0)	18.3 (13.2)	0.8 (16.2)	14.9 (13.2)
Bidla medja f'BCVA f'Xahar 12 (ittri) SD	12.1 (14.4)	18.3 (14.6)	7.3 (15.9)	13.9 (14.2)
Kisba ta' ≥ 15 -il ittra fl-akutezza tal-vista f'Xahar 6 ^a (%)	28.8	61.1	16.9	47.7
Kisba ta' ≥ 15 -il ittra fl-akutezza tal-vista f'Xahar 12 (%)	43.9	60.3	33.1	50.8
Proporzjon (%) mogħtija salvatagħ bil-lejżer matul 12-il xahar	64	34.4	NA	NA

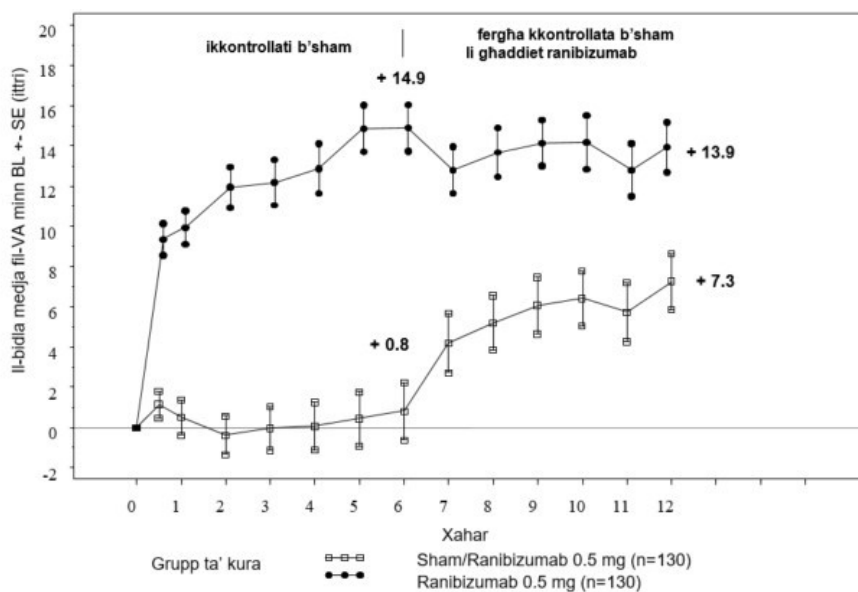
^ap < 0.0001 għaž-żewġ studji

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



LB=linja baži; 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=żball standard fil-medja

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

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

Kienu osservati benefiċċji sinjifikanti statistikament irrappurtati mill-pazjenti f'sottoskali relatati mal-attività fil-qrib u fil-bogħod meta mogħtija trattament b'ranibizumab meta mqabbla mal-grupp ta'

kontroll skont kif imkejjel bin-NEI VFQ-25.

Is-sigurtà u l-effikaċja klinika fit-tul (24 xahar) ta' ranibizumab f'pazjenti b'indeboliment tal-vista minhabba edima makulari sekondarja għal RVO kienu evalwati fl-istudji BRIGHTER (BRVO) u CRYSTAL (CRVO). Fiz-żewġ studji, 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 qabbel 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-Riżultati 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 ^a 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 ^b 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-għadd medju ta' injezzjonijiet (SD) (Xhur 0-23)	11.4 (5.81)	11.3 (6.02)	NA	13.1 (6.39)
^a p< 0.0001 għaž-żewġ tqabbiliet waqt BRIGHTER fis-6 Xahar: Ranibizumab 0.5 mg vs Lejżer u Ranibizumab 0.5 mg + Lejżer vs Lejżer.				
^b 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 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 mghaġġel 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'iskemja (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 żieda 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' dijanjozi għandu jitleqq.

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 għewx studjati f'pazjenti pedjatriki.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini rrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji bil-prodott mediċinali ta' referenza li fih 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, indeboliment tal-vista sekondarja għal PM u retinopatija diabetika (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 esponent sistemiku kemxejn oghla meta mqabbla ma' daww osservati f'pazjenti b'AMD neovaskulari. Il-konċentrazzjonijiet ta' ranibizumab fis-serum f'pazjenti b'RVO kienu simili jew kemxejn oghla meta mqabbla ma' daww osservati f'pazjenti b'AMD neovaskulari.

Minn analiżi tal-farmakokinetiċi tal-popolazzjoni u l-għejbien ta' ranibizumab mis-serum għal pazjenti b'AMD neovaskulari trattament bid-doża ta' 0.5 mg, il-medja tal-half-life tal-eliminazzjoni ta' ranibizumab fil-vitriju hija madwar 9 ijiem. Wara l-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 2.90 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 kienetx 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'doża bejn 0.25 mg/għajn u 2.0 mg/għajn darba kull 2 ġimgħat għal mhux aktar minn 26 ġimgħa kkawżat effetti fl-għajnejn li kienu jiddependu mid-doża.

Ġol-għajn, kien hemm ziediet fil-vampa tal-kavità anterjuri u ċ-ċelluli li kienu jiddependu mid-doża, u laħqu l-quċċata jumejn wara nġhatat l-injezzjoni. Is-severità tar-rispons infjammatorju ġeneralment naqset ma' l-injezzjonijiet li nġhataw wara jew waqt l-irkupru. Fis-segment posterjuri, kien hemm infiltrazzjoni ta' ċelluli fil-vitriju u ħjut, li wkoll kellhom tendenza li jkunu jiddependu mid-doża u li

ġeneralment baqgħu sa' tmiem il-perijodu tat-trattament. Fl-istudju ta' 26-ġimgħa, 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 kilinikament irrilevanti. Il-formazzjoni ta' katarretti dehret f'xi annimali wara perijodi relattivament twal ta' infjammazzjoni qawwiya, li tindika li bidliet fil-lenti kienu sekondarji għall-infjammazzjoni severa. Żieda mumentanja fil-pressjoni ta' ġol-ġhajn wara li nġhatat id-doża seħħet wara injezzjonijiet ġol-vitriju, irrispettivament mid-doża.

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

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

M'hemmx *data* dwar kanċerogeniċità jew mutageniċità.

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

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

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

6.2 Inkompatibbiltajiet

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

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

1 sena

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi friġġ (2 °C – 8 °C). Tagħmlux fil-friża.
Żomm is-siringa mimlija għal-lest fit-trej issiġillat tagħha fil-kartuna sabiex tilqa' mid-dawl.

Qabel ma tuża l-prodott, it-trej magħluq jista' jinżamm f'temperatura ambjentali (25 °C) sa 24 siegħa.

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

Soluzzjoni sterili ta' 0.165 ml f'siringa mimlija għal-lest (polimeru ta' olefini ċikliċi) bi stopper tal-plaġer magħmul mil-lastku chlorobutyl b'i-coating™ (kisja b'reżina tas-silicone) u tokka tas-siringa li fiha sigill iebes trasluċidu li jkun jidher jekk jiġi mbaġħbas b'għatu tat-tarf tal-lastku chlorobutyl li fih adattur tal-lokk tat-tip Luer. Is-siringa mimlija għal-lest għandha plaġer u manku, u tinsab ippakkjata fi trej issiġillat.

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

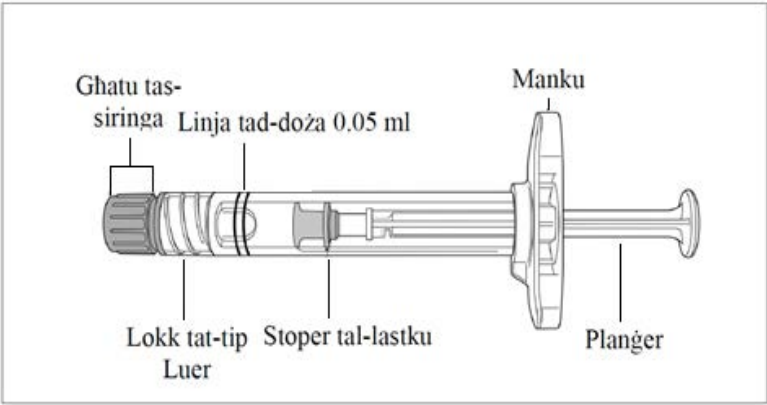
6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor

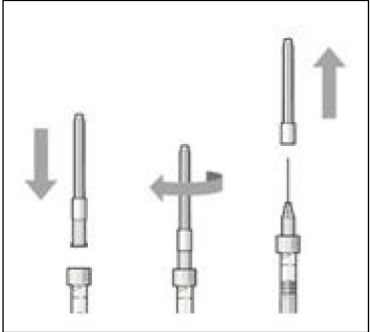
Is-siringa mimlija għal-lest qiegħda għal użu ta' darba biss. Is-siringa mimlija għal-lest hi sterili. Tużax dan il-prodott jekk il-kaxxa tkun imbaġħbsa. L-isterilità tas-siringa mimlija għal-lest ma tistax tiġi garantita hlief jekk it-trej jibqa' ssiġillat. Tużax is-siringa mimlija għal-lest jekk is-soluzzjoni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

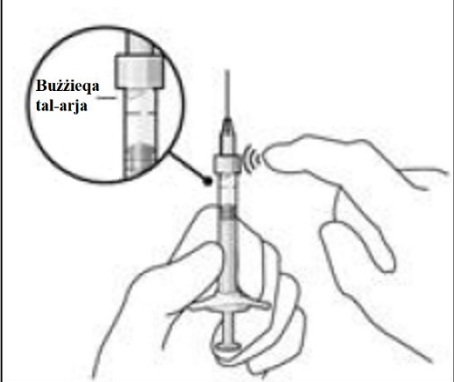
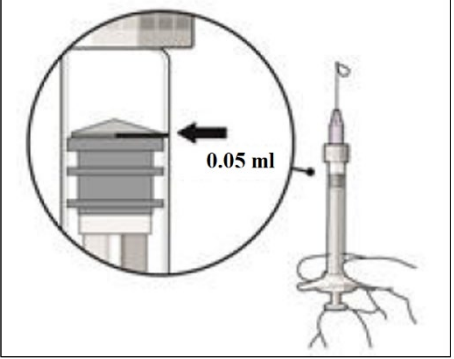
Is-siringa mimlija għal-lest fiha aktar mid-doża rrakkomandata ta' 0.5 mg. Il-volum li jista' jingibed mis-siringa mimlija għal-lest (0.1 ml) m'għandux jintuża kollu. Il-volum żejjed għandu jitneħħa qabel ma tittiehed l-injezzjoni. Jekk tinjetta l-volum kollu li hemm fis-siringa mimlija għal-lest jista' jwassal għal doża eċċessiva. Sabiex tneħħi l-bżieġaq tal-arja flimkien mal-ammont żejjed tal-prodott mediċinali, imbotta bil-mod il-plaġer sakemm it-tarf taht it-tumbata tal-istopper tal-lastku jiġi bi dritt il-linja s-sewda bid-doża mmarkata 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 thejji Vislyfa halli jingħata fil-vitriju, jekk jogħġbok imxi mal-istruzzjonijiet dwar l-użu:

Introduzzjoni	1. Is-siringa mimlija għal-lest hi sterili u għandha tintuża darba biss. Tużax il-prodott jekk il-pakkett saritlu l-ħsara jew jekk ġie mbaġħbas. 2. Biex thejji Vislyfa halli jingħata fil-vitriju, jekk jogħġbok imxi ma' dawn l-istruzzjonijiet dwar l-użu. Aqra l-istruzzjonijiet kollha sew qabel ma tuża s-siringa mimlija għal-lest. 3. Meta tiġi biex tiftaħ it-trej issiġillat u twettaq il-passi kollha li jmiss, importanti li tagħmel kollox f'kundizzjonijiet aseptiċi. 4. Għall-injezzjoni fil-vitriju, għandha tintuża labra tal-injezzjoni sterili tad-daqs 30 gauge x ½ pulzier. (Mhux ipprovduta). Nota: Issettja d-doża għal 0.05 ml.
Deskrizzjoni tas-siringa mimlija għal-lest	 Figura 1 Illustrazzjoni tas-siringa mimlija għal-lest ta' Vislyfa

Pass 1	THEJJJA: Kun ċert li l-pakkett tiegħek fih siringa mimlija għal-lest sterili fi trej issiġillat. Nehhi l-ghatu tat-trej tas-siringa u, billi tuża teknika aseptika, ohroġ bil-mod is-siringa.
Pass 2	SPEZZJONA S-SIRINGA: 1. RANIBIZUMAB għandu jkun ċar għal kemxejn opalexxenti, bla kulur għal jagħti fil-kannella ċar. 2. Tużax is-siringa mimlija għal-lest jekk: - L-ghatu tas-siringa huwa maqluġ mil-lokk tat-tip Luer. - Is-siringa saritilha hsara. - Jidher xi frak jew is-soluzzjoni hija mċajpra jew bidlet il-kulur. 3. Jekk xi wahda minn dawn ta' hawn fuq mhijiex vera, armi s-siringa mimlija għal-lest u uża oħra ġdida. Nota: Biex tevita li tikkomprometti l-isterilità tal-prodott, tiġbidx il-plaġer  Figura 2 Siringa mimlija għal-lest ta' 0.5 mg ta' Vislyfa b'Manku abjad.
Pass 3	NEHHI L-GHATU TAS-SIRINGA: Nehhi l-ghatu tas-siringa billi ddawwar lejn ix-xellug (Ara Figura 3). Nota: L-ghatu tas-siringa għandu jinfetħ ladarba l-utent ikun lest għall-injezzjoni. Ladarba tinfetħ is-siringa, Tergax tagħlaqha bl-ghatu. Is-siringa għandha tintrema jekk l-utent ma jkunx lest għall-injezzjoni.  Figura 3 Tnehhija tal-ghatu bil-kamin
Pass 4	WAHHAL IL-LABRA: 1. Wahhal sew labra tal-injezzjoni sterili tad-daqs 30G × ½ pulzier mas-siringa billi ddawwar u tissikkaha tajjeb mal-lokk tat-tip Luer (Ara Figura 4). 2. Nehhi bil-galbu t-tokka tal-labra billi tiġbidha dritt 'il barra. Nota: Fl-ebda hin m'għandek timsaħ il-labra.  Figura 4 Twahhil tal-labra

Pass 5	NEHHI L-BŻIEŻAQ TAL-ARJA 1. Żomm is-siringa bil-labra tipponta 'l fuq. 2. Jekk hemm xi bżieżaq tal-arja, tettek bil-mod is-siringa b'sebgħek sakemm il-bżieżaq jitolghu fil-wieċ (Ara Figura 5).	 Figura 5 Tnehhija tal-bżieżaq tal-arja
Pass 6	OHROĠ L-ARJA U AĠĠUSTA D-DOŻA TAL-MEDIĊINA. 1. Żomm is-siringa fil-livell ta' għajnejk u bil-mod il-mod imbotta l-bastun tal-plaġer sakemm it-tarf taħt it-tumbata tal-istopper tal-lastku jiġi bi dritt il-marka tad-doża ta' 0.05 ml (ara Figura 6). Nota: Il-bastun tal-plaġer huwa <u>mwahhal</u> mal-istopper tal-lastku. Tiġbidx il-bastun tal-plaġer halli tevita li tingħad l-arja fis-siringa.	 Figura 6 Aġġustament tad-doża
Pass 7	INJETTA: 1. Il-proċedura tal-injezzjoni għandha ssir taħt kundizzjonijiet aseptiċi. 2. Il-labra tal-injezzjoni għandha tiddaħhal 3.5-4.0 mm fuq wara tal-limbus fil-kavità vitreali, filwaqt li tevita l-meridjan orizzontali u tersaq lejn iċ-ċentru tal-globu. 3. Injetta bil-mod sakemm l-istopper tal-lastku jasal sal-qiegħ tas-siringa biex jingħata l-volum ta' 0.05 ml. 4. Wara l-injezzjoni, tergax iddaħhal il-labra fit-tokka jew taqlagħha minn mas-siringa. Armi s-siringa użata flimkien mal-labra f'kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu jew skont kif jitolbu l-ligġijiet lokali.	

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

Lupin Europe GmbH
Hanauer Landstraße 139-143
60314 Frankfurt
Il-Ġermanja

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

EU/1/26/2047/002

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni:

Data tal-aħħar tiġdid:

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNESS II

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

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

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

Lupin Limited (Biotech Division)
Gat No. 1156-1160, Village: Ghotawade,
Taluka Mulshi, District: Pune - 412 115,
Maharashtra
Indja

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

Hanauer Landstraße 139-143
60314 Frankfurt
Il-Ġermanja

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

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

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

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

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti 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 minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).
- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

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

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

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

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

- Fuljett ta' tagħrif għall-pazjent
- Kif tipprepara għalt-trattament ta' Vislyfa
- X'inhuma l-passi ta' wara t-trattament b'Vislyfa
- Sinjali u sintomi kruċjali ta' effetti avversi serji inkluż żieda 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 hsieb ta' saħħtek.

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

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

Vislyfa 10 mg/ml soluzzjoni għall-injezzjoni
ranibizumab

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għal injezzjoni

Kunjett ta' 0.23 ml x1

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għal użu ġol-vitriju.

Kunjett għal użu ta' darba biss.

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

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

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ (2 °C – 8 °C).

Tagħmlux fil-frیža.

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

10. PREKAWZZJONIJET 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

Lupin Europe GmbH
Hanauer Landstraße 139-143
60314 Frankfurt
Il-Ġermanja

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

EU/1/26/2047/001

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 KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

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

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

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

2.3 mg/0.23 ml

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Vislyfa 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

Eċċipjenti: α, α -trehalose dihydrate; histidine hydrochloride monohydrate; histidine; polysorbate 20;
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.
Il-volum żejjed għandu jitneħħa qabel ma tittiehed l-injezzjoni.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għal użu ta' darba biss. Malli jinfetaħ it-trej issigillat, kompli taht kundizzjonijiet aseptiċi.
Aghżel id-doża ta' 0.05 ml.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għal użu ġol-vitriju.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

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

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ (2 °C – 8 °C).

Tagħmlux fil-friza.

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

10. PREKAWZZJONIET 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

Lupin Europe GmbH
Hanauer Landstraße 139-143
60314 Frankfurt
Il-Ġermanja

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

EU/1/26/2047/002

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 FOLJA SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST
--

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

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

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

Lupin Europe GmbH

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

0.165 ml

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

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

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Vislyfa 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.

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

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

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhum Vislyfa u għalxiex jintuża

X'inhum Vislyfa

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

Għalxiex jintuża Vislyfa

Vislyfa jintuża fl-adulti biex jitratta mard varju tal-għajnejn li jwassal għal indeboliment tal-vista.

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

- Tkabbir mhux normali tal-arterji tad-demm u li minnhom inixxi likwidu. Dan jidher f'mard bħala deġenerazzjoni makulari minhabba l-età (AMD) u retinopatija dijabetika proliferattiva (PDR, marda kkawżata mid-dijabete). Dan jista' wkoll ikun assoċjat ma' neovaskularizzazzjoni korojndali (CNV) minhabba 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 msejha edima tal-makula minhabba d-dijabete (DME)) jew minn vini retinali mblukkati tar-retina (mara msejha okklużjoni tal-vina retinali (RVO)).

Kif jahdem Vislyfa

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

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

2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Vislyfa

M'ghandekx tirčievi Vislyfa

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel ma inti tingħata Vislyfa.

- Vislyfa jingħata bħala injezzjoni ġol-għajnejk. Xi drabi, jista' jkun li jsejnhu infezzjoni tal-parti ta' ġewwa tal-għajnejk, uġiġh jew ħmura (infjammazzjoni), qluġh jew tiċrit ta' wiehed mis-saffi ta' wara l-għajnejk (qluġh jew tiċrit tar-retina u tiċrita jew qluġh tal-epitelju pigmentat tar-retina), jew li l-lenti tittappan (katarretti) wara li tingħata trattament b'Vislyfa. Huwa importanti li tinduna u titratta din l-infezzjoni jew qluġh tar-retina kemm jista' jkun malajr. Jekk jogħġbok għid lit-tabib immedjatement jekk jiżviluppawlek 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 pazienti il-pressjoni ta' go l-għajnejk tista' toġġla 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-għajnejk jew kuri fl-għajnejk, jew jekk għaddietek puplesija jew ġarrabt sinjali temporanji ta' puplesija (dgħufija jew paralizi tal-idejn u r-riglejn jew fil-wieċ, tbatija biex titkellem jew biex tifhem). Din l-informazzjoni titqies biex jiġi stmat jekk Vislyfa huwiex it-trattament xierqa għalik.

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

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

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

Medicini oħra u Vislyfa

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

Tqala u treddigh

- Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament għal mill-inqas tliet xhur oħra wara l-aħħar injezzjoni ta' Vislyfa.
- M'hemmx esperjenza bl-użu ta' Vislyfa f'nisa tqal. Vislyfa 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 twellditx. Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li toħroġ tqila, iddiskuti dan mat-tabib tiegħek qabel ma tiehu t-trattament b'Vislyfa.
- Ammonti żgħar ta' Vislyfa jistgħu jgħaddu fil-ħalib tas-sider, għalhekk Vislyfa mhux rakkomandat waqt it-treddigh. Itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel it-trattament b'Vislyfa.

Sewqan u thaddim ta' magni

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

Din il-medicina fiha polysorbate 20

Din il-medicina fiha 0.005 mg ta' polysorbate 20 f'kull doża ta' 0.05 ml li hija ekwivalenti għal 0.1 mg/ml. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi. Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek xi allergiji magħrufa.

3. Kif għandu jingħata Vislyfa

Vislyfa jingħata bħala injezzjoni waħda f'għajnejk mit-tabib tal-għajnejk tiegħek b'loppju lokali. Id-

doża ta' injezzjoni s-soltu tkun ta' 0.05 ml (li fih 0.5 mg ta' ranibizumab). L-intervall bejn żewġ dożi injettati fl-istess għajn għandu jkun mill-inqas erba' ġimgħat. L-injezzjonijiet kollha ser jingħatawlek mit-tabib tal-għajnejn tiegħek.

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

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

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

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

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

Qabel twaqqaf it-trattament b'Vislyfa

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

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

L-effetti sekondarji assoċjati mal-ġhoti ta' Vislyfa isehħu jew minhabba l-medicina nnifisha jew inkella minhabba l-proċedura tal-injezzjoni u l-biċċa l-kbira jaffetwaw l-għajnejn.

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

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

Effetti sekondarji serji mhux komuni (jistgħu jaffetwaw 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 tħoss huma uġiġh fl-għajn jew zieda fl-iskumdità, ħmura fl-għajn li tmur għall-aġħar, vista mċajpra jew imnaqqa, 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 rappuratati l-aktar frekwenti huma deskritti hawn taht:

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

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

Effetti sekondarji oħra li jistgħu jsehħu wara trattament b'Vislyfa huma deskritti hawn taht:

Effetti sekondarji komuni

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

Effetti sekondarji li m'għandhomx x'jaqsmu mal-vista jinkludu: Infezzjoni fl-apparat tal-awrina, għadd baxx taċ-ċelluli ħomor tad-demem (b'sintomi bħal għejja, qtugħ ta' nifs, sturdament, ġilda pallida), ansjetà, soġħla, tqalligħ, reazzjonijiet allergiċi bħal raxx, ħorriqija, ħakk u ħmura 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-superfici tal-parti ċentrali tal-ghajn, uġiġh jew irritazzjoni fis-sit tal-injezzjoni, sensazzjoni mhux normali fl-ghajn, irritazzjoni ta' tebqet l-ghajn.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Vislyfa

- 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 frigġ ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$). Tagħmlux fil-friża.
- Qabel l-użu, il-kunjett mhux miftuħ jista' jinżamm f'temperatura ambjentali (25°C) sa 24 siegħa.
- Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.
- Tużax jekk xi pakkett ikun danneġġjat.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Vislyfa

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

Kif jidher Vislyfa u l-kontenut tal-pakkett

Vislyfa huwa soluzzjoni għall-injezzjoni f'kunjett (0.23 ml). Is-soluzzjoni hija fl-ilma, ċara għal kemxejn opalescenti, bla kulur għal tagħti fil-kannella ċar.

Vislyfa huwa disponibbli bħala pakkett li fih kunjett wieħed tal-ħġieġ b'ranibizumab b'tapp tal-lastku chlorobutyl. Il-kunjett jista' jintuża darba biss.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Lupin Europe GmbH
Hanauer Landstraße 139-143
60314 Frankfurt
Il-Ġermanja

Manifattur

Hanauer Landstraße 139-143

60314 Frankfurt
Il-Ġermanja

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

**AT, BE, BG, CZ, CY, DE, DK, EE, EL, ES, FI, FR
HR, IE, IS, IT, LV, LT, LU, HU, MT, NL, NO,
PL, PT, RO, SI, SK, SE**

Lupin Europe GmbH
Tel: +49 69 96759087

Laboratoires Biogaran
Tel: +33 (0) 800 970 109

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

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

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

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

Kif tipprepara u tagħti Vislyfa

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

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

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

It-trattament tinbeda b'injezzjoni waħda kull xahar sakemm tinkiseb l-akutezza massima tal-vista u/jew ma jkunx hemm sinjali ta' attività tal-marda jiġifieri, l-ebda bidla fl-akutezza tal-vista u f'sinjali u sintomi oħra tal-marda taht trattament kontinwu. F'pazjenti li għandhom AMD mxarrba, 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, Vislyfa 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' 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-ġhoti ta' ranibizumab flimkien ma' fotokoagulazzjoni bil-lejżer. Meta jinghataw fl-istess ġurnata, ranibizumab għandu jinghata għall-inqas 30 minuta wara l-fotokoagulazzjoni bil-lejżer. Ranibizumab 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-ġhoti flimkien ta' ranibizumab u verteporfin.

Vislyfa għandu jkun mifli għal frak jew telf tal-kulur qabel jinghata.

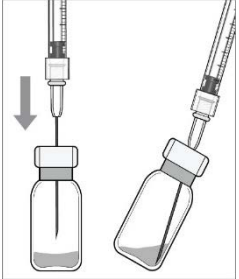
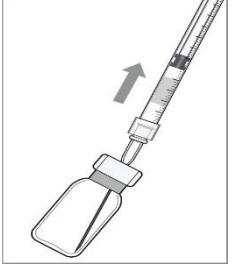
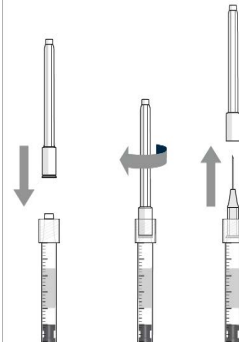
Il-proċedura tal-injezzjoni għandha ssir taht kundizzjonijiet aseptiċi, li tinkludi l-ħasil tal-idejn b'disinfettant għall-kirurgija, ingwanti sterili, kesa sterili u spekulum sterili ta' tebqet il-ġhajn (jew ekwivalenti) u li jkun hemm disponibbli paraċenteži sterili (jekk ikun hemm bżonn). L-istorja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

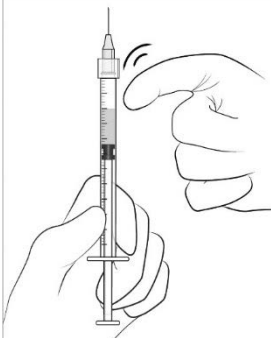
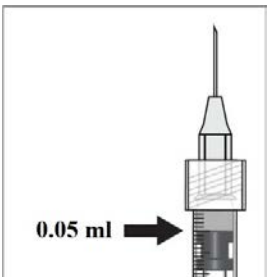
Il-kunjett għandu jintuża darba biss. Wara l-injezzjoni kull parti tal-prodott li ma ntuzatx għandha tintrema. Kull kunjett li juri sinjali ta' ħsara jew tbaġħbis m'għandux jintuża. Ma tistax tingħata garanzija tal-isterilità jekk is-sigill tal-pakkett ma baqax intatt. Biex wiehed ihejji ruħu u anke għall-injezzjoni fil-vitriju hemm bżonn tat-tagħmir mediku li ġej u li jista' jintuża darba biss:

- labra b'filtru ta' 5 μ m (18G $\times$ 1½ pulzier, 1.2 mm $\times$ 40 mm)
- siringa sterili ta' 1 ml (li tinkludi l-marka ta' 0.05 ml)
- labra għall-injezzjoni (30G $\times$ ½ pulzier).

Dan it-tagħmir mediku mhuwiex inkluż fil-pakkett ta' Vislyfa.

Biex tipprepara Vislyfa ħalli jingħata ġol-vitriju lil pazjenti adulti, jekk jogħġbok imxi mal-istruzzjonijiet li ġejjin:

	Qabel tiġbdu, iddiżinfetta l-parti ta' barra tat-tapp tal-lastku tal-kunjett. Poġġi labra b'filtru ta' 5 mikron (18 gauge $\times$ 1-1/2 pulzier) fuq siringa ta' 1 ml b'lokk tat-tip Luer billi tuża teknika aseptika. Imbotta l-labra b'filtru fiċ-ċentru tal-istopper tal-kunjett sakemm il-labra tmiss it-tarf tal-qiegh tal-kunjett. Iġbed il-likwidu kollu mill-kunjett, filwaqt li żżomm il-kunjett f'pożizzjoni wieqfa, immejjel f'tit sabiex ikun eħfef biex tiġbdu kollu.
	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. Il-labra b'filtru għandha tintrema wara li jkun ingħibed il-kontenut tal-kunjett u ma tridx tintuża għall-injezzjoni fil-vitriju.
	Wahhal sew labra tal-injezzjoni sterili tad-daqs 30 gauge $\times$ 1/2 pulzier mas-siringa billi ddawwar u tissikkaha tajjeb mal-lokk tat-tip Luer. Nehhi bil-galbu t-tokka tal-labra billi tiġbidha dritt 'il barra. Fl-ebda ħin m'għandek timsaħ il-labra. Nota: Aqbad il-parti tan-nofs tal-labra tal-injezzjoni waqt li tkun qed tneħhi t-tokka.

	Żomm is-siringa bil-labra tippona 'l fuq. Jekk hemm xi bżieżaq tal-arja, tektek bil-mod is-siringa b'sebghek sakemm il-bżieżaq jitilgħu fil-wieċ. Nota: Timsaħx il-labra tal-injezzjoni. Timbuttax il-plaġer lura.
	Żomm is-siringa fil-livell ta' għajnejk u bil-mod il-mod imbotta l-bastun tal-plaġer sakemm it-tarf tal-plaġer jiġi bi dritt il-linja li timmarka 0.05 ml fuq is-siringa.

Il-labra tal-injezzjoni għandha tiddaħhal 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.

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.

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Vislyfa 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 tinghata din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

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

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhu Vislyfa u għalxiex jintuża

X'inhu Vislyfa

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

Għalxiex jintuża Vislyfa

Vislyfa 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 minhabba l-età (AMD) u retinopatija dijabetika proliferattiva (PDR, marda kkawżata mid-dijabete). Dan jista' wkoll ikun assoċjat ma' neovaskularizzazzjoni korojċali (CNV) minhabba 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 minhabba d-dijabete (DME)) jew minn vini retinali mblukkati tar-retina (mara msejha okklużjoni tal-vina retinali (RVO)).

Kif jahdem Vislyfa

Vislyfa 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, Vislyfa jista' jwaqqaf l-azzjonijiet tagħha u ma jhallix dan it-tkabbir mhux normali u nefha jseħħu.

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

2. X'ghandek tkun taf qabel ma tinghata Vislyfa

M'ghandekx tirčievi Vislyfa

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel ma inti tinghata Vislyfa.

- Vislyfa jinghata bħala injezzjoni ġol-għajn. Xi drabi, jista' jkun li jseħħu infezzjoni tal-parti ta' ġewwa tal-għajn, uġiġh jew ħmura (infjammazzjoni), qluġh jew tiċrit ta' wiehed mis-saffi ta' wara l-għajn (qluġh jew tiċrit tar-retina u tiċrita jew qluġh tal-epitelju pigmentat tar-retina), jew li l-lenti tittappan (katarretti) wara li tinghata trattament b'Vislyfa. Huwa importanti li tinduna u titratta din l-infezzjoni jew qluġh tar-retina kemm jista' jkun malajr. Jekk jogħġbok għid lit-tabib immedjatement jekk jiżviluppawlek 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 il-pessjoni ta' go l-għajn tista' toġhla għal xi perijodu qasir wara l-injezzjoni. Din hija xi haga 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 (dgħufija jew paralizi tal-idejn u r-riġlejn jew fil-wiċċ, tbatija biex titkellem jew biex tifhem). Din l-informazzjoni titqies biex jiġi stmat jekk Vislyfa huwiex it-trattament xierqa għalik.

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

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

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

Mediċini oħra u Vislyfa

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

Tqala u treddiġh

- Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament għal mill-inqas tliet xhur oħra wara l-aħħar injezzjoni ta' Vislyfa.
- M'hemmx esperjenza bl-użu ta' Vislyfa f'nisa tqal. Vislyfa 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'Vislyfa.
- Ammonti żgħar ta' Vislyfa jistgħu jgħaddu fil-halib tas-sider, għalhekk Vislyfa mhux rakkomandat waqt it-treddiġh. Itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel it-trattament b'Vislyfa.

Sewqan u thaddim ta' magni

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

Din il-medicina fiha polysorbate 20

Din il-medicina fiha 0.005 mg ta' polysorbate 20 f'kull doża ta' 0.05 ml li hija ekwivalenti għal 0.1 mg/ml. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi. Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek xi allergiji magħrufa.

3. Kif ghandu jinghata Vislyfa

Vislyfa jinghata bhala injezzjoni wahda f'ghajnejk mit-tabib tal-ghajnejn tieghek b'loppju lokali. Id-doża ta' injezzjoni s-soltu tkun ta' 0.05 ml (li fih 0.5 mg ta' ranibizumab). Is-siringa mimlija għal-lest fiha aktar mid-doża rrakkomandata ta' 0.5 mg. Il-volum li jista' jingibed mis-siringa mimlija

għal-lest m'għandux jintuża kollu. Il-volum żejjed għandu jitneħħa qabel ma tittiehed l-injezzjoni. Jekk tinjetta l-volum kollu li hemm fis-siringa mimlija għal-lest jista' jwassal għal doża eċċessiva.

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

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

It-trattament titnieda b'injezzjoni wahda ta' Vislyfa kull xahar. It-tabib tieghek se jiċċekkja l-kundizzjoni ta' għajnek u, skont kif tirrispondi għall-trattament, se jiddeċiedi jekk u meta teħtieġ li tingħata aktar trattament.

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

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

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

Qabel twaqqaf it-trattament b'Vislyfa

Jekk qed tikkonsidra li twaqqaf it-trattament b'Vislyfa, jekk jogħġbok mur għall-appuntament li jmiss u ddiskutiha mat-tabib tieghek. It-tabib tieghek itik parir u jiddeċidi għall-kemm għandek iddum tieħu t-trattament trattament b'Vislyfa.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

L-effetti sekondarji assoċjati mal-ghoti ta' Vislyfa isehhu jew minhabba l-medicina nnifisha jew inkella minhabba l-proċedura tal-injezzjoni u l-biċċa l-kbira jaffettwaw l-ghajnejn.

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

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

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

Is-sintomi li jista' jkun li thoss huma ugiġh fl-ghajn jew zieda fl-iskumdità, hmura fl-ghajn li tmur għall-agħar, vista mċajpra jew imnaqqsa, zieda fin-numru ta' frak fil-vista tagħhom, jew zieda fis-sensittività għad-dawl. **Jekk jogħġbok għid lit-tabib tieghek 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 (jistghu jaffettwaw aktar minn persuna wahda minn kull 10) Effetti sekondarji tal-vista jinkludu: Infjammazzjoni tal-ghajn, fsada fuq wara tal-ghajn (fsada mir-retina),

disturbi fil-vista, uġiġh fl-ghajn, frak żgħir jew tikek fil-vista (hjut fil-vitriju), għajn hamra, irritazzjoni fl-ghajn, sensazzjoni li hemm xi haġa fl-ghajn, żieda fil-produzzjoni fid-dmugħ, infjammazzjoni jew infezzjoni tax-xfar ta' tebqet l-ghajn, għajn xotta, hmura jew ħakk fl-ghajn u żieda fil-pressjoni tal-ghajn.

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

Effetti sekondarji oħra li jistgħu jsehhu wara trattament b'Vislyfa 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-superfiċje tal-ghajn, vista mċajpra, fsada mis-sit tal-injezzjoni, fsada fl-ghajn, taħmiġ tal-ghajn b'ħakk, hmura u nefha (kongunktivite), sensitività għad-dawl, skomfort fl-ghajn, nefha ta' tebqet l-ghajn, uġiġh ta' tebqet l-ghajn.

Effetti sekondarji li m'għandhomx x'jaqsmu mal-vista jinkludu: Infezzjoni fl-apparat tal-awrina, għadd baxx taċ-ċelluli homor tad-demem (b'sintomi bħal ghejja, qtugħ ta' nifs, sturdament, ġilda pallida), ansjetà, sogħla, tqalligħ, reazzjonijiet allergiċi bħal raxx, horriqija, ħakk u 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-superfiċje tal-parti ċentrali tal-ghajn, uġiġh jew irritazzjoni fis-sit tal-injezzjoni, sensazzjoni mhux normali fl-ghajn, irritazzjoni ta' tebqet l-ghajn.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla 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 Vislyfa

- 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.
- Aħżen fi friġġ (2 °C – 8 °C). Tagħmlux fil-friża.
- Qabel ma tintuża, it-trej issiġillat jista' jinżamm f'temperatura ambjentali (25 °C) sa 24 siegħa.
- Żomm is-siringa mimlija għal-lest fit-trej magħluq tagħha fil-kartuna sabiex tilqa' mid-dawl.
- Tuża l-ebda pakkett li jkun danneġġat.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Vislyfa

- Is-sustanza attiva hi ranibizumab. Kull ml fih 10 mg ranibizumab. Siringa waħda mimlija għal-lest fiha 0.165 ml, ekwivalenti għal 1.65 mg ranizumab. Dan jipprovdi ammont li jista' jerga' jintuża u li minnu tista' tittiehed doża waħda ta' 0.05 ml li fiha 0.5 mg ranibizumab.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma α, α -trehalose dihydrate, histidine hydrochloride monohydrate, histidine, polysorbate 20, ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher Vislyfa u l-kontenut tal-pakkett

Vislyfa huwa soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest. Is-siringa mimlija għal-lest fiha 0.165 mL ta' soluzzjoni fl-ilma sterili, ċara għal kemxejn opalexxenti, bla kulur għal tagħti fil-kannella ċar. Is-siringa mimlija għal-lest fiha aktar mid-doża rrakkomandata ta' 0.5 mg. Il-volum li jista' jingibed mis-siringa mimlija għal-lest m'għandux jintuża kollu. Il-volum żejjed għandu jitneħħa qabel ma tittiehed l-injezzjoni.

Jekk tinjetta l-volum kollu li hemm fis-siringa mimlija għal-lest jista' jwassal għal doża eċċessiva.

Id-daqs tal-pakkett ta' siringa waħda mimlija għal-lest, ippakkjata fi trej issigillat. Is-siringa mimlija għal-lest hi għal użu ta' darba biss.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Lupin Europe GmbH
Hanauer Landstraße 139-143
60314 Frankfurt
Il-Ġermanja

Manifattur

Hormosan Pharma GmbH
Hanauer Landstraße 139-143
60314 Frankfurt
Il-Ġermanja

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

**AT, BE, BG, CZ, CY, DE, DK, EE, EL, ES, FI, FR
HR, IE, IS, IT, LV, LT, LU, HU, MT, NL, NO,
PL, PT, RO, SI, SK, SE**

Lupin Europe GmbH
Tel: +49 69 96759087

Laboratoires Biogaran
Tel: +33 (0) 800 970 109

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

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

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

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

Kif tipprepara u tagħti Vislyfa

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

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

F'AMD mxarrba, f'CNV, f'PDR u f'indeboliment tal-vista minhabba DME jew edima makulari sekondarja għal RVO id-doża rrakkomandata ta' Vislyfa hija 0.5 mg mogħtija bħala injezzjoni singola ġol-vitriju. Dan jikkorrispondi għal volum ta' injezzjoni ta' 0.05 ml. L-intervall bejn żewġ dożi injettati għewwa l-istess għajn għandu jkun mill-inqas erba' gimghat.

It-trattament tinbeda b'injezzjoni waħda kull xahar sakemm tinkiseb l-akutezza massima tal-vista u/jew ma jkunx hemm sinjali ta' attività tal-marda jiġifieri, l-ebda bidla fl-akutezza tal-vista u f'sinjali u sintomi oħra tal-marda taħt trattament kontinwu. F'pazjenti li għandhom AMD mxarrba, DME, PDR u RVO, għall-bidu, 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, Vislyfa 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' 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 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-ġhoti ta' ranibizumab flimkien ma' fotokoagulazzjoni bil-lejżer. Meta jinghataw fl-istess ġurnata, ranibizumab għandu jinghata għall-inqas 30 minuta wara l-fotokoagulazzjoni bil-lejżer. Ranibizumab 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-ġhoti flimkien ta' ranibizumab u verteporfin.

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

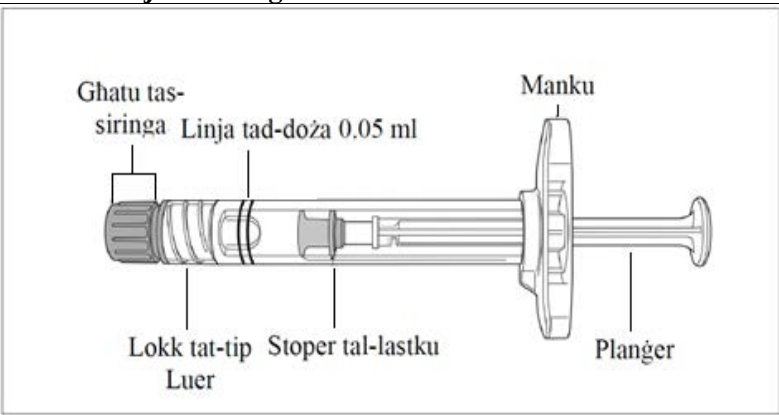
Il-proċedura tal-injezzjoni għandha ssir taht kundizzjonijiet aseptiċi, li tinkludi l-ħasil tal-idejn b'disinfettant għall-kirurgija, ingwanti sterili, kesa sterili u spekulum sterili ta' tebqet il-ġajjn (jew ekwivalenti) u li jkun hemm disponibbli paraċenteži sterili (jekk ikun hemm bżonn). L-istorja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

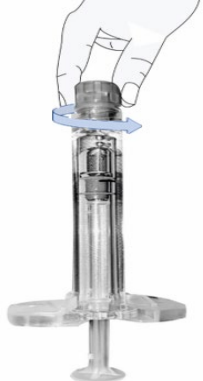
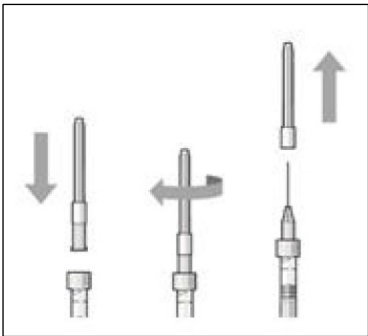
Is-siringa mimlija għal-lest qiegħda għal użu ta' darba biss. Is-siringa mimlija għal-lest hi sterili. Tużax dan il-prodott jekk il-kaxxa tkun imbagħbsa. L-isterilità tas-siringa mimlija għal-lest ma tistax tiġi garantita hlief jekk it-trej jibqa' ssigillat. Tużax is-siringa mimlija għal-lest jekk is-soluzzjoni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

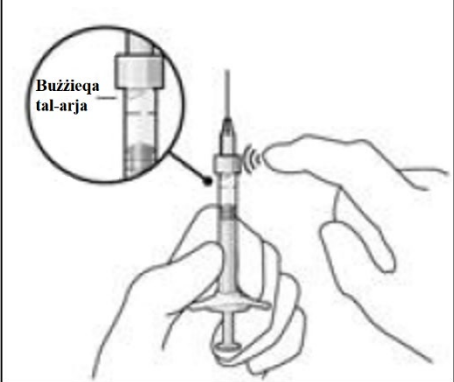
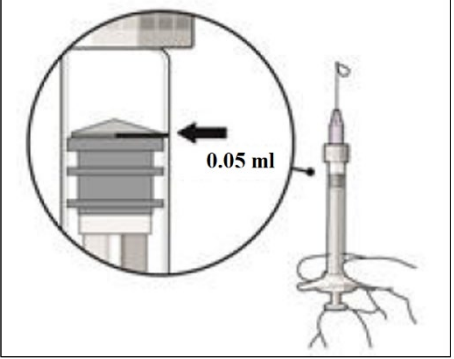
Is-siringa mimlija għal-lest fiha aktar mid-doża rrakkomandata ta' 0.5 mg. Il-volum li jista' jingħeb mis-siringa mimlija għal-lest (0.1 ml) m'għandux jintuża kollu. Il-volum żejjed għandu jitneħħa qabel ma tittiehed l-injezzjoni. Jekk tinjetta l-volum kollu li hemm fis-siringa mimlija għal-lest jista' jwassal għal doża eċċessiva. Sabiex tneħħi l-bżiežaq tal-arja flimkien mal-ammont żejjed tal-prodott medicinali, imbotta bil-mod il-plainger sakemm it-tarf taht it-tumbata tal-istopper tal-lastku jiġi bi dritt il-linja s-sewda bid-doża mmarkata 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 thejji Vislyfa halli jingħata fil-vitriju, jekk jogħġbok imxi mal-istruzzjonijiet dwar l-użu:

Introduzzjoni	1. Is-siringa mimlija għal-lest hi sterili u għandha tintuża darba biss. Tużax il-prodott jekk il-pakkett saritlu l-ħsara jew jekk ġie mbagħbas. 2. Biex thejji Vislyfa halli jingħata fil-vitriju, jekk jogħġbok imxi ma' dawn l-istruzzjonijiet dwar l-użu. Aqra l-istruzzjonijiet kollha sew qabel ma tuża s-siringa mimlija għal-lest. 3. Meta tiġi biex tiftaħ it-trej issigillat u twettaq il-passi kollha li jmiss, importanti li tagħmel kollox f'kundizzjonijiet aseptiċi. 4. Għall-injezzjoni fil-vitriju, għandha tintuża labra tal-injezzjoni sterili tad-daqs 30 gauge x ½ pulzier. (Mhux ipprovduta). Nota: Issettja d-doża għal 0.05 ml.
Deskrizzjoni tas-siringa mimlija għal-lest	 Figura 1 Illustrazzjoni tas-siringa mimlija għal-lest ta' Vislyfa
Pass 1	THEJJIJA: Kun ċert li l-pakkett tiegħek fih siringa mimlija għal-lest sterili fi trej issigillat. Neħħi l-għatu tat-trej tas-siringa u, billi tuża teknika aseptika, oħroġ bil-mod is-siringa.

Pass 2	SPEZZJONA S-SIRINGA: 1. RANIBIZUMAB ghandu jkun ċar għal kemxejn opalexxenti. 2. Tużax is-siringa mimlija għal-lest jekk: - L-għatu tas-siringa huwa maqluġ mil-lokk tat-tip Luer. - Is-siringa saritilha hsara. - Jidher xi frak jew is-soluzzjoni hija mċajpra jew bidlet il-kulur. 3. Jekk xi wahda minn dawn ta' hawn fuq mhijiex vera, armi s-siringa mimlija għal-lest u uża oħra ġdida. Nota: Biex tevita li tikkomprometti l-isterilità tal-prodott, tiġbidx il-plaġer	 Figura 2 Siringa mimlija għal-lest ta' 0.5 mg ta' Vislyfa b'Manku abjad.
Pass 3	NEHHI L-GHATU TAS-SIRINGA: Nehhi l-għatu tas-siringa billi ddawwar lejn ix-xellug (Ara Figura 3). Nota: L-għatu tas-siringa ghandu jinfetah ladarba l-utent ikun lest għall-injezzjoni. Ladarba tinfetah is-siringa, Terġax taghlaqha bl-għatu. Is-siringa ghandha tintrema jekk l-utent ma jkunx lest għall-injezzjoni.	 Figura 3 Tnehhija tal-għatu bil-kamin
Pass 4	WAHHAL IL-LABRA: 1. Wahhal sew labra tal-injezzjoni sterili tad-daqs 30G × ½ pulzier mas-siringa billi ddawwar u tissikkaha tajjeb mal-lokk tat-tip Luer (Ara Figura 4). 2. Nehhi bil-galbu t-tokka tal-labra billi tiġbidha dritt 'il barra. Nota: Fl-ebda hin m'għandek timsah il-labra.	 Figura 4 Twahhil tal-labra

Pass 5	NEHHI L-BŻIEŻAQ TAL-ARJA 1. Żomm is-siringa bil-labra tipponta 'l fuq. 2. Jekk hemm xi bżieżaq tal-arja, tettek bil-mod is-siringa b'sebgħek sakemm il-bżieżaq jitolghu fil-wieċ (Ara Figura 5).	 Figura 5 Tnehhija tal-bżieżaq tal-arja
Pass 6	OHROĠ L-ARJA U AĠĠUSTA D-DOŻA TAL-MEDIĊINA. 1. Żomm is-siringa fil-livell ta' għajnejk u bil-mod il-mod imbotta l-bastun tal-plaġer sakemm it-tarf taħt it-tumbata tal-istopper tal-lastku jiġi bi dritt il-marka tad-doża ta' 0.05 ml (ara Figura 6). Nota: Il-bastun tal-plaġer huwa <u>mwahhal</u> mal-istopper tal-lastku. Tiġbidx il-bastun tal-plaġer halli tevita li tingħab l-arja fis-siringa.	 Figura 6 Aġġustament tad-doża
Pass 7	INJETTA: 1. Il-proċedura tal-injezzjoni għandha ssir taħt kundizzjonijiet aseptiċi. 2. Dahħal il-labra fis-sit tal-injezzjoni. 3. Injetta bil-mod sakemm l-istopper tal-lastku jasal sal-qiegħ tas-siringa biex jingħata l-volum ta' 0.05 ml. 4. Wara l-injezzjoni, tergax iddahħal il-labra fit-tokka jew taqlaghha minn mas-siringa. Armi s-siringa użata flimkien mal-labra f'kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu jew skont kif jitolbu l-liġijiet lokali.	