

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

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

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

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull mL soluzzjoni għal injezzjoni fih 0.3 mg polysorbate 20 (E 432). Għal-lista shiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni)

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

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Yesafili huwa indikat għall-adulti għat-trattament ta'

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Yesafili huwa għall-injezzjoni ġol-vitriju biss.

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

Pożoloġija

AMD imxarriba

Id-doża rakkomandata għal Yesafili hija ta' 2 mg aflibercept, ekwivalenti għal 0.05 mL. Trattament b'Yesafili jinbeda b'injezzjoni waħda kull xahar għal tliet doži konsekuttivi. Imbagħad l-intervall bejn it-trattament se jiġi estiż għal xahrejn.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Edima makulari dijabetika

Id-doża rakkomandata għal Yesafili hija ta' 2 mg aflibercept ekwivalenti għal 0.05 mL. Trattament b'Yesafili jinbeda b'injezzjoni waħda kull xahar għal hames doži konsekuttivi, segwit minninjezzjoni waħda kull xahrejn.

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

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

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

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

Neovaskularizzazzjoni korojdali mijopika

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

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

L-iskeda ta' monitoraġġ għandha tiġi determinata mit-tabib li qed jikkura. L-intervall bejn żewġ doži m'għandux ikun iqsar minn xahar.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment epatiku u/jew renali

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

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

Popolazzjoni anzjana

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

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Yesafili ma ġewx determinati fit-tfal u fl-adolesxenti s'issa. M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' Yesafili fil-popolazzjoni pedjatrika għall-indikazzjonijiet ta' AMD imxarrba, CRVO, BRVO, DME u CNV mijopika.

Metodu ta' kif għandu jingħata

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

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

Wara injezzjoni ġol-vitriju, il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jirrappurtaw kwalunkwe sintomi li jissuggerixxu endoftalmite (eż. uġiġh fl-ġhajj, ħmura fl-ġhajj, fotofobija, vista mċajpra) mingħajr dewmien. Kull siringa mimlija għal-lest għandha tintuża għat-trattament ta' ġhajj waħda biss. L-estrazzjoni ta' doži multipli minn siringa mimlija għal-lest tista' żżid ir-riskju ta' kontaminazzjoni u ta' infezzjoni sussegwenti.

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

Injezzjoni tal-volum kollu tas-siringa mimlija għal-lest jista' jwassal għal doża eċċessiva. Biex tneħhi l-bżieġaq tal-arja u l-prodott mediċinali żejjed, aghfas il-plaġer bil-mod **biex iġġib il-bażi tal-parti forma ta' koppla tal-plaġer (mhux il-ponta tal-parti forma ta' koppla) mal-linja tad-dożaġġ fuq is-siringa** (ekwivalenti għal 0.05 mL, jiġifieri 2 mg ta' aflibercept) (ara sezzjonijiet 4.9 u 6.6). Il-labra tal-injezzjoni għandha tiddaħhal 3.5-4.0 mm wara l-limbus fil-hofra tal-vitriju, waqt li wiehed jevita l-meridjan orizzontali u jimmira lejn iċ-ċentru tal-globu. Wara jingħata volum ta' injezzjoni ta' 0.05 mL; għandu jintuża sit sklerali differenti għall-injezzjonijiet sussegwenti.

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

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

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

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

Reazzjonijiet relatati ma' injezzjoni ġol-vitriju

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

Pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jirrappurtaw kwalunkwe sintomi li jissuġġerixxu endoftalmite jew kwalunkwe mill-avvenimenti msemmija hawn fuq mingħajr dewmien.

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

Židiet tal-pressjoni fl-għajn deħru fi żmien 60 minuta wara injezzjoni ġol-vitriju, inkluż wara injezzjoni b'aflibercept (ara sezzjoni 4.8). Prekawzjoni speċjali hija meħtieġa f'pazjenti bi glawkoma li matkunx ikkontrollata tajjeb (tinjetta Yesafili waqt li l-pressjoni fl-għajn tkun ≥ 30 mmHg).

Għalhekk fil-każijiet kollha kemm il-pressjoni fl-għajn kif ukoll il-perfużjoni tar-ras tan-nerv ottiku għandhom ikunu ssorveljati u mmaniġġati b'mod xieraq.

Immunogeniċità

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

Effetti sistemici

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

Ohrajn

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

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

Popolazzjonijiet b' data limitata

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

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

Informazzjoni dwar l-eċċipjenti Din il-prodott mediċinali fih

- anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f' kull unità ta' dożaġġ, jiġifieri essenzzjalment 'hieles mis-sodium'
- 0.003 mg ta' polysorbate 20 f' kull doża ta' 0.01 ml jew 0.015 mg ta' polysorbate 20 f' kull doża ta' 0.05 ml li hija ekwivalenti għal 0.3 mg/ml. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi

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

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni.

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

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

Tqala

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

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

Għalkemm l-esponiment sistemiku wara għoti fl-ghajjn huwa baxx hafna, aflibercept m'għandux jintużawaqst it-tqala sakemm il-benefiċċju potenzjali ma jkunx akbar mir-riskju potenzjali għall-fetu.

Treddigh

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

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

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

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

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

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

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Id-dejta dwar is-sigurtà deskritta hawn taht tinkludi r-reazzjonijiet avversi kollha mit-tmien studji ta'

fazi III fl-indikazzjonijiet ta' AMD imxarrba, CRVO, BRVO, DME u CNV mijopika b'possibbiltà raġonevoli li huma kkawżati mill-proċedura ta' injezzjoni jew mill-prodott mediċinali. Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi u l-frekwenza skont il-konvenzjoni li ġejja:

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

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

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

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza	Reazzjoni avversa
Immune system disorders	Mhux komuni	Sensittività eċċessiva ***
Eye disorders	Komuni ħafna	Akutezza viżiva mnaqqa, Emorraġija fir-retina, Emorraġija fil-konguntiva, Uġiġh fl-ġhajn
	Komuni	Tiċrita fl-epitelju tal-pigment tar-retina*, Qluġh tal-epitelju tal-pigment tar-retina, Deġenerazzjoni tar-retina, Emorraġija fil-vitriju, Katarretta, Katarretta kortikali, Katarretta nukleari, Katarretta subkapsulari, Taħfir tal-kornea, Barxa fil-kornea, Żieda fil-pessjoni ta' ġol-ġhajn, Vista mċajpra, Materjal fil-vitriju, Qluġh tal-vitriju, Uġiġh fis-sit tal-injezzjoni, Sensazzjoni ta' oġġett barrani fl-ġhajnejn, Żieda fid-dmugh, Edima fil-kappell tal-ġhajn, Emorraġija fis-sit tal-injezzjoni, Keratite bil-ponot, Iperimija fil-konguntiva, Iperimija fl-ġhajn
Eye disorders	Mhux komuni	Endoftalmite**, Qluġh tar-retina, Tiċrita fir-retina, Irite, Uveite, Iridoċiklite, Nuqqas ta' luċidità tal-lenti, Difett fl-epitelju tal-kornea, Irritazzjoni fis-sit tal-injezzjoni, Sensazzjoni mhux normali fl-ġhajn, Irritazzjoni tal-kappell tal-ġhajn, Infjammazzjoni tal-kompartament anterjuri, Edima fil-kornea
	Rari	Għama, Katarretta trawmatika, Vitrite, Ipopijon
	Mhux magħruf	Sklerite****

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

imxarrbabiss.

** Endoftalmite b'koltura pozittiva u b'koltura negattiva

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

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

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

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

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

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

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

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Yesafili 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>.

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

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

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

riċetturi ta' VEGF li jixxiebhu.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

Effetti farmakodinamiċi

AMD imxarrba

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

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

Fl-istudju VIEW1 kien hemm tnaqqis medju f'CRT fuq tomografija ta' koerenza ottika (OCT - *optical coherence tomography*) (-130 u -129 mikroni f'gimgha 52 għall-gruppi ta' studju ta' aflibercept 2 mg kull xahrejn u ranibizumab 0.5 mg kull xahar, rispettivament). Barra dan fil-punt ta' żmien ta' 52 gimgha, fl-istudju VIEW2 kien hemm tnaqqis medju f'CRT fuq OCT (-149 u -139 mikroni għall-gruppi ta' studju ta' aflibercept 2 mg kull xahrejn, u ranibizumab 0.5 mg kull xahar, rispettivament).

It-tnaqqis tad-daqs ta' CNV u t-tnaqqis f'CRT ġeneralment kienu miżmuma fit-tieni sena tal-istudji.

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

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

Edima makulari sekondarja għal CRVO u BRVO

F'CRVO u BRVO, isseħħ iskemija tar-retina u din tagħti sinjal biex jintreħa VEGF li wara jiddistabilizza l-għaqdiet stretti, u jippromwovi l-proliferazzjoni taċ-ċelluli tal-endotelju. Żieda ta'

VEGF hija assoċjata ma' tifrik tal-barriera ta' bejn id-demm u r-retina, zieda fil-permeabilità vaskulari, edima fir-retina, u kumplikazzjonijiet ta' neovaskularizzazzjoni.

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

Edima makulari dijabetika

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

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

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

Titjib ta' ≥ 2 passi f'DRSS ġie evalwat b'mod speċifikat minn qabel f'VIVID^{DME} u VISTA^{DME}. Il-punteġġ DRSS seta' jiġi ggradat fi 73.7% tal-pazjenti f'VIVID^{DME} u 98.3% tal-pazjenti f'VISTA^{DME}. F'gimgha 52, 27.7% u 29.1% tal-gruppi ta' aflibercept 2Q8, u 7.5% u 14.3% tal-gruppi tal-kontroll, kellhom titjib ta' ≥ 2 passi fid-DRSS. F'gimgha 100, il-perċentwali rispettivi kienu ta' 32.6% u 37.1% tal-gruppi ta' aflibercept 2Q8, u ta' 8.2% u 15.6% tal-gruppi tal-kontroll.

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

Neovaskularizzazzjoni korojdali mijopika

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

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

Effikaċja klinika u sigurtà

AMD imxarrba

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' aflibercept kienu evalwati f'żewġ studji randomised, b'aktar minn ċentru wieħed, *double-masked* u kkontrollati b'mod attiv f'pazjenti b'AMD imxarrba (VIEW1 u VIEW2) b'total ta' 2,412-il pazjent ikkurati u li setgħu jiġu evalwati għall-effikaċja (1,817 b'aflibercept). L-etajiet tal-pazjenti varjaw minn 49 sa 99 sena b'medja ta' 76 sena. F'dawn l-istudji kliniċi, madwar

89% (1,616/1,817) tal-pazjenti randomised għal trattament b'aflibercept kellhom età ta' 65 sena jew aktar, u madwar 63% (1,139/1,817) kellhom età ta' 75 sena jew aktar. F'kull studju, il-pazjenti kienu assenjati b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1:1:1 għal wiehed minn 4 korsijiet ta' dożaġġ:

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

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

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

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

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

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

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

A) BCVA - *Best Corrected Visual Acuity*: L-Aħjar Akutezza Viżiva Kkoreġuta
ETDRS - *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*: Studju dwar Trattament Bikri ta' RetinopatijaDijabetika

LS: *Least square means* derivat minn ANCOVAPPS - *Per Protocol Set*: Sett Skont il-Protokoll

B) Sett ta' Analizi Shiha (FAS - *Full Analysis Set*), L-Aħħar Osservazzjoni Trasferita 'l Quddiem (LOCF

- *Last Observation Carried Forward*) għall-analizi kollha minbarra l-proporzjon ta' pazjenti li żammew l-akutezzaviżiva f'ġimgha 52 li huwa PPS

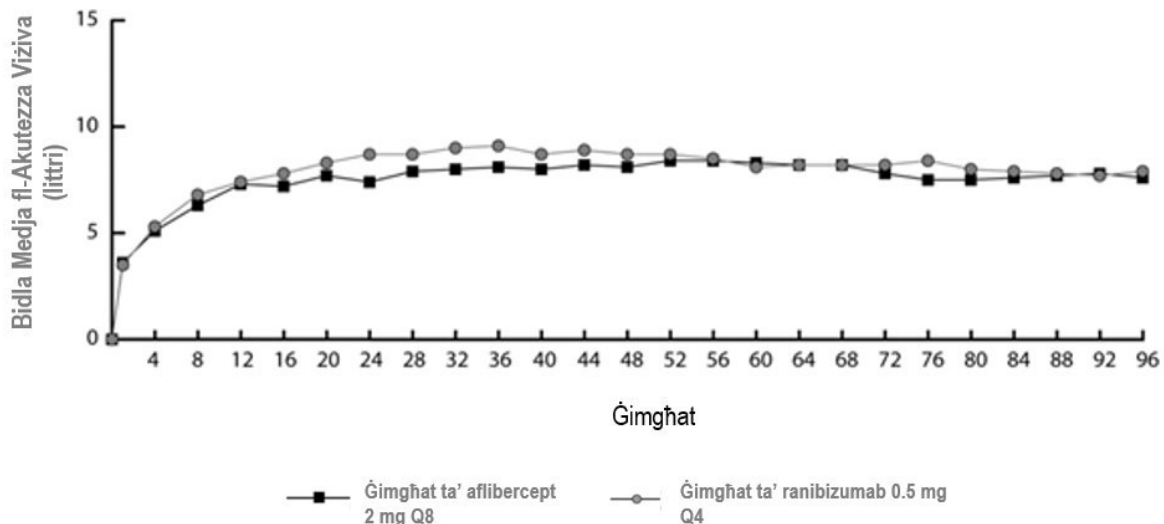
C) Id-differenza hija l-valur tal-grupp ta' aflibercept nieqes il-valur tal-grupp ta' ranibizumab. Valur pożittivjiffavorixxi aflibercept.

D) Intervall ta' kunfidenza (CI - *confidence interval*) ikkalkulat b'approssimazzjoni normali

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

F) Intervall ta' kunfidenza li qiegħed sew 'l fuq minn -10% jindika nuqqas ta' inferjorità ta' aflibercept għalranibizumab

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



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

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

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

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

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

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

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

F'ġimgha 52, il-pazjenti fil-grupp ta' ittratta u estendi b'aġġustamenti ta' ġimagħtejn kisbu medja ta' 9.0 ittri mill-linja bażi meta mqabbla ma' 8.4 ittri għal daww fil-grupp ta' aġġustament ta' 4 ġimghat

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

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

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

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

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

Edima makulari sekondarja għal CRVO

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

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

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

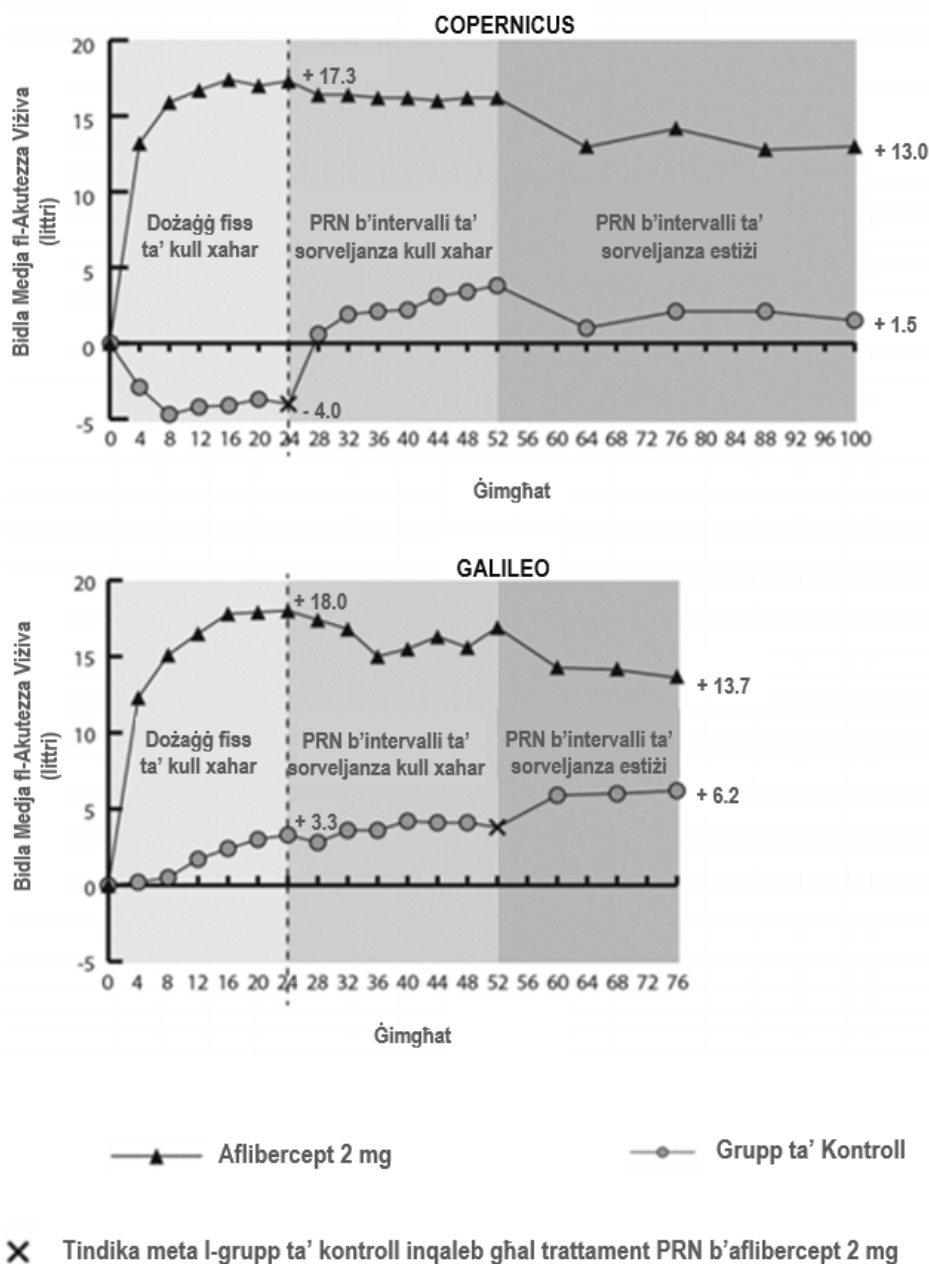
Id-differenza bejn il-gruppi ta' trattament kienet statistikament sinifikanti favur aflibercept fiz-żewġ studji. It-titjib massimu fl-akutezza viżiva inkiseb f' xahar 3 bi stabbilizzazzjoni sussegwenti tal-akutezza viżiva u CRT sa xahar 6. Id-differenza statistikament sinifikanti nżammet sa ġimgħa 52. Riżultati dettaljati mill-analiżi taż-żewġ studji huma murija f' Tabella 3 u Figura 2 hawn taħt.

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

Riżultati tal-Effikaċja	COPERNICUS						GALILEO					
	Gimgha 24		Gimgha 52		Gimgha 100		Gimgha 24		Gimgha 52		Gimgha 76	
	aflibercept 2 mgQ4 (N =114)	Kontroll (N=73)	aflibercept 2 mg (N =114)	Kontroll ^E (N =73)	aflibercept 2 mg (N=114)	Kontroll E,F) (N=73)	aflibercept 2 mgQ4 (N =103)	Kontroll (N =68)	aflibercept 2 mg (N =103)	Kontroll (N =68)	aflibercept 2 mg (N =103)	Kontroll (N =68)
Proporzjon ta' pazjenti b'żieda ta' ≥15-il ittra mil-linja bażi	56%	12%	55%	30%	49.1%	23.3%	60%	22%	60%	32%	57.3%	29.4%
Differenza miżgħira ^{A,B,E}) (CI ta' 95%) valur p	44.8% (33.0, 56.6) p < 0.0001		25.9% (11.8, 40.1) p = 0.0006		26.7% (13.1, 40.3) p=0.0003		38.3% (24.4, 52.1) p < 0.0001		27.9% (13.0, 42.7) p = 0.0004		28.0% (13.3, 42.6) p=0.0004	
Bidla medja f'BCVA ^Ċ kif imkejje mill-puntegg ta' ittriminn ETDRS ^Ċ mil-linja bażi(SD)	17.3 (12.8)	-4.0 (18.0)	16.2 (17.4)	3.8 (17.1)	13.0 (17.7)	1.5 (17.7)	18.0 (12.2)	3.3 (14.1)	16.9 (14.8)	3.8 (18.1)	13.7 (17.8)	6.2 (17.7)
Differenza fil-medja ta' LSA,Ċ,D,E) (CI ta' 95%) valur p	21.7 (17.4, 26.0) p < 0.0001		12.7 (7.7, 17.7) p < 0.0001		11.8 (6.7, 17.0) p < 0.0001		14.7 (10.8, 18.7) p < 0.0001		13.2 (8.2, 18.2) p < 0.0001		7.6 (2.1, 13.1) p=0.0070	

- A) Id-differenza hi aflibercept 2 mg Q4 ġimġhat mingħajr il-kontroll
- B) Differenza u intervall ta' kunfidenza (CI - *confidence interval*) huma kkalkulati permezz tat-test Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) aġġustat għar-reġjun (l-Amerika kontra l-bqijietad-dinja għal COPERNICUS u l-Ewropa kontra l-Asja/Paċifiku għal GALILEO) u għall-kategorija ta' BCVA fil-linja bażi ($> 20/200$ u $\leq 20/200$)
- C) BCVA - *Best Corrected Visual Acuity*: L-Aħjar Akutezza Viżiva Kkoreġuta
 ETDRS - *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*: Studju dwar Trattament Bikri ta' Retinopatija Dijabetika
 LOCF - *Last Observation Carried Forward*: L-Aħhar Osservazzjoni Trasferita 'l quddiem
 SD - *Standard deviation*: Devjazzjoni standard
 LS: Medja ta' *least squares* derivata minn ANCOVA
- D) Differenza medja ta' LS u intervall ta' kunfidenza bbażati fuq mudell ANCOVA bi grupp ta' trattament ta' fatturi, reġjun (l-Amerika kontra l-bqija tad-dinja għal COPERNICUS u l-Ewropa kontra l-Asja/Paċifiku għal GALILEO) u għall-kategorija ta' BCVA fil-linja bażi ($> 20/200$ u $\leq 20/200$)
- E) Fl-istudju COPERNICUS, il-pazjenti tal-grupp ta' kontroll setgħu jirċievu aflibercept fuq bażi skont il-bżonn bi frekwenza sa kull 4 ġimġhat matul ġimġha 24 sa ġimġha 52; il-pazjenti kellhom visti kull 4 ġimġhat.
- F) Fl-istudju COPERNICUS, il-pazjenti fil-grupp ta' kontroll kif ukoll dawg ta' aflibercept 2 mg irċewu aflibercept 2 mg fuq bażi skont il-bżonn bi frekwenza sa kull 4 ġimġhat li bdew minn ġimġha 52 sa ġimġha 96; il-pazjenti kellhom visti mandatorji kull 3 xhur iżda setgħu ġew invistati b'mod aktar frekwenti sa kull 4 ġimġhat jekk meħtieġ.
- G) Fl-istudju GALILEO, il-pazjenti fil-grupp ta' kontroll kif ukoll dawg ta' aflibercept 2 mg irċewu aflibercept 2 mg fuq bażi skont il-bżonn kull 8 ġimġhat li bdew minn ġimġha 52 sa ġimġha 68; il-pazjenti kellhom visti mandatorji kull 8 ġimġhat.

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



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

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

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

ġenerali kienu konsistenti mar-riżultati fil-popolazzjonijiet globali.

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

Edima makulari sekondarja għal BRVO

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

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

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

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

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

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

Riżultati tal-Effikaċja	VIBRANT			
	Ġimgha 24		Ġimgha 52	
	aflibercept 2 mg Q4 (N = 91)	Kontroll Aktiv (lejżer) (N = 90)	aflibercept 2 mg Q8 (N = 91) ^{D)}	Kontroll Aktiv (lejżer)/aflibercept 2 mg ^{E)} (N = 90)
Proporzjon ta' pazjenti b'żiedata' ≥ 15 -il ittra mil-Linja bażi (%)	52.7%	26.7%	57.1%	41.1%
Differenza miżuna ^{A,B)} (%) (CI ta' 95%) valur p	26.6% (13.0, 40.1) p=0.0003		16.2% (2.0, 30.5) p=0.0296	
Bidla medja f'BCVA kif imkejje mill-puntegġ ta' ittri tal-ETDRS mil-Linja bażi (SD)	17.0 (11.9)	6.9 (12.9)	17.1 (13.1)	12.2 (11.9)
Differenza fil-medja ta' LS A,C) (CI ta' 95%) valur p	10.5 (7.1, 14.0) p<0.0001		5.2 (1.7, 8.7) p=0.0035 ^{F)}	

A) Id-differenza hi aflibercept 2 mg Q4 ġimghat mingħajr il-Kontroll fejn il-pazjenti rċewew il-Lejżer

B) Id-differenza u CI ta' 95% huma kkalkulati permezz tal-iskema ta' kejl Mantel-Haenszel agġustata skontir-regjun (Amerika ta' Fuq vs. il-Ġappun) u l-kategorija ta' BCVA fil-linja bażi ($> 20/200$ u $\leq 20/200$)

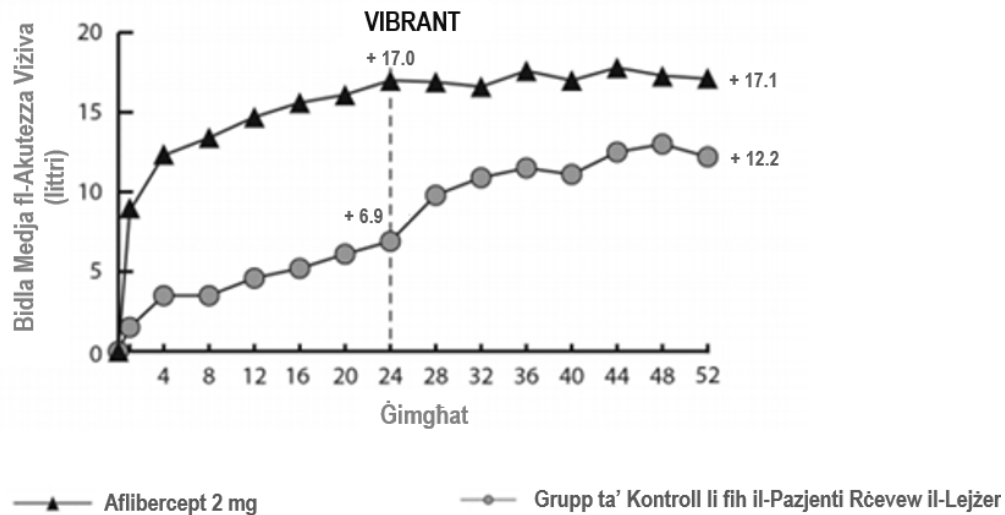
C) Differenza medja ta' LS u CI ta' 95% ibbażati fuq mudell ANCOVA bil-grupp ta' trattament, kategorijata' BCVA fil-linja bażi ($> 20/200$ u $\leq 20/200$) u r-regjun (Amerika ta' Fuq vs. il-Ġappun) bhala effetti fissi, u BCVA fil-linja bażi bhala kovarjabbli.

D) Minn ġimgha 24 'il quddiem l-intervall bejn it-trattament fil-grupp ta' trattament b'aflibercept kien estiż għall-individwi kollha minn 4 ġimghat għal 8 ġimghat sa ġimgha 48.

E) B'bidu f'ġimgha 24 individwi fil-grupp ta' trattament bil-lejżer setgħu jirċievu trattament ta' salvataġġ b'aflibercept, jekk jilhqgħ għall-inqas kriterju ta' eliġibiltà wiehed speċifikat minn qabel. Total ta' 67 individwuf'dan il-grupp irċewew trattament ta' salvataġġ b'aflibercept. Il-kors fiss għal trattament ta' salvataġġ b'aflibercept kien ta' aflibercept 2 mg kull 4 ġimghat għal tliet darbiet segwit minn injezzjonijiet kull 8 ġimghat.

F) Valur p nominali

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



Fil-linja bażi, il-proporzjon ta' pazjenti li kellhom perfużjoni fil-gruppi ta' aflibercept u tal-lejżer kien ta' 60% and 68%, rispettivament. F'ġimgha 24 dawn il-proporzjonijiet kienu ta' 80% u 67%, rispettivament. Fil-grupp ta' aflibercept l-proporzjon ta' pazjenti li kellhom perfużjoni nżamm sa ġimgha 52. Fil-grupp tal-lejżer, fejn il-pazjenti kienu eliġibbli għal trattament ta' salvataġġ b'aflibercept minn ġimgha 24, il-proporzjon ta' pazjenti li kellhom perfużjoni żdied għal 78% sa ġimgha 52.

Edima makulari diabetika

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

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

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

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

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

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

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

Riżultati tal-Effikaċja	VIVID ^{DME}						VISTA ^{DME}					
	Gimgha 52			Gimgha 100			Gimgha 52			Gimgha 100		
	aflibercept t 2 mg Q8 ^A (N = 135)	aflibercept t 2 mg Q4 (N = 136)	Kontroll I Attiv (lejżer) (N = 132)	aflibercept t 2 mg Q8 ^A (N = 135)	aflibercept t 2 mg Q4 (N = 136)	Kontroll I Attiv (lejżer) (N = 132)	aflibercept t 2 mg Q8 ^A (N = 151)	aflibercept t 2 mg Q4 (N = 154)	Kontroll I Attiv (lejżer) (N = 154)	aflibercept t 2 mg Q8 ^A (N = 151)	aflibercept t 2 mg Q4 (N = 154)	Kontroll I Attiv (lejżer) (N = 154)
Bidla medja f'BCVA kif imkejjet mill-puntegġ ta' ittri minn ETDRS ^E mil-Linja bażi	10.7	10.5	1.2	9.4	11.4	0.7	10.7	12.5	0.2	11.1	11.5	0.9
Differenza fil-medja ta' LSB, Ċ, E (CI ta' 97.5%)	9.1 (6.3, 11.8)	9.3 (6.5, 12.0)		8.2 (5.2, 11.3)	10.7 (7.6, 13.8)		10.45 (7.7, 13.2)	12.19 (9.4, 15.0)		10.1 (7.0, 13.3)	10.6 (7.1, 14.2)	
Proporzjon ta' pazjenti b'żieda ta' ≥15-il ittra mil-Linja bażi	33%	32%	9%	31.1%	38.2%	12.1%	31%	42%	8%	33.1%	38.3%	13.0%
Differenza Agġustatta D, Ċ, E (CI ta' 97.5%)	24% (13.5, 34.9)	23% (12.6, 33.9)		19.0% (8.0, 29.9)	26.1% (14.8, 37.5)		23% (13.5, 33.1)	34% (24.1, 44.4)		20.1% (9.6, 30.6)	25.8% (15.1, 36.6)	

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

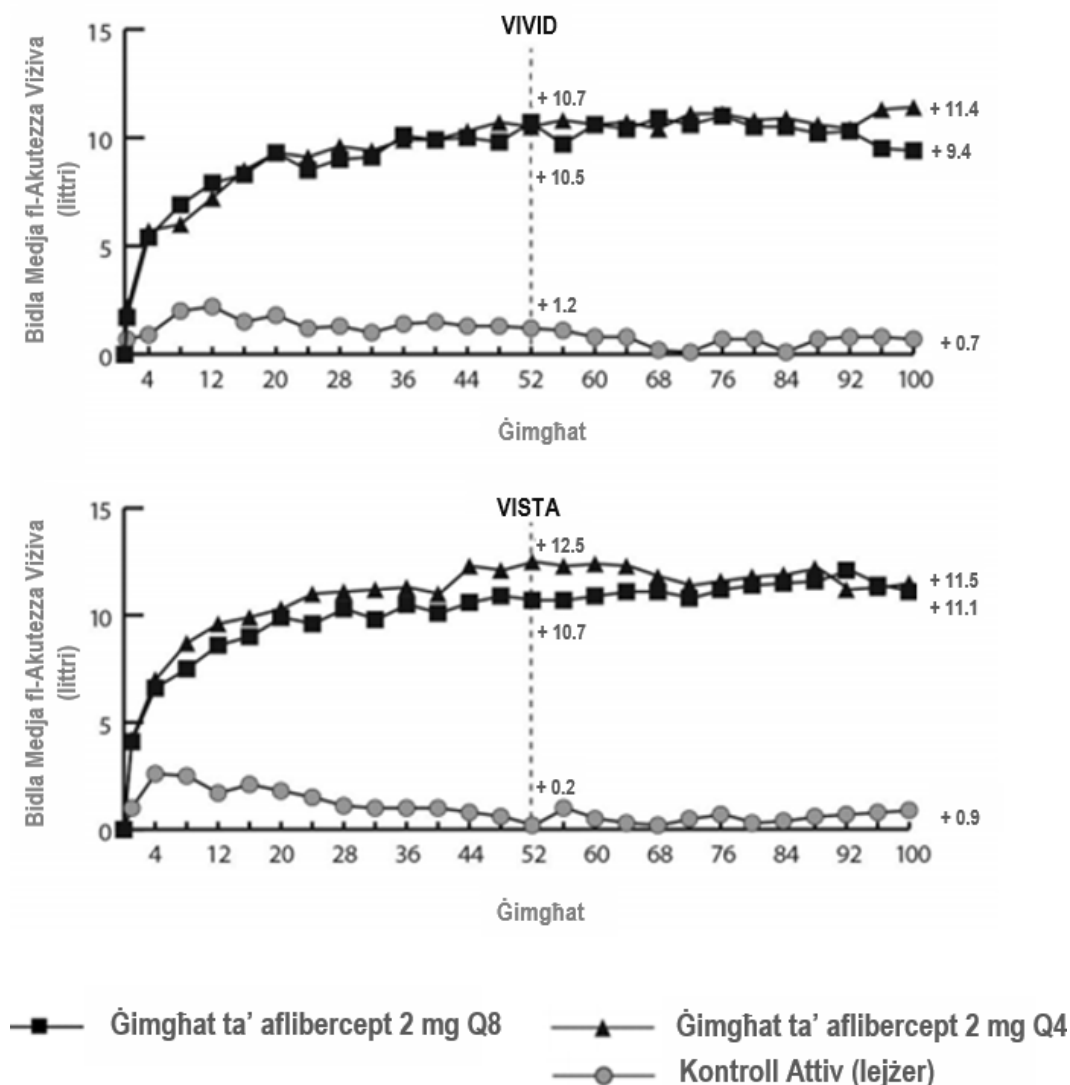
^B Medja ta' LS u CI ibbażati fuq mudell ANCOVA b'kejl ta' BCVA fil-linja bażi bhala kovarjat u fattur għall-grupp ta' trattament. Barra dan, ir-reġjun (Ewropa/Awstralja vs. il- Ġappun) kien inluż bhala fattur għal VIVID^{DME}, u passat ta' MI u/jew CVA bhala fattur għal VISTA^{DME}

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

^D Differenza b'intervall ta' kunfidenza (CI - *confidence interval*) u test statistiku huma kkalkulati permezz tal-iskema ta' kejl Mantel-Haenszel agġustata skont

ir-regjun(Ewropa/Awstralja vs. il-Ġappun) għal VIVID^{DME} u storja medika ta' MI jew CVA għal VISTA^{DME E} BCVA - *Best Corrected Visual Acuity*: L-Aħjar Akutezza Viżiva Kkoreguta
ETDRS - *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*: Studju dwar Trattament Bikri ta' Retinopatija Dijabetika
LOCF - *Last Observation Carried Forward*: L-Aħħar Osservazzjoni Trasferita 'l quddiem
LS: Medja ta' *least squares* derivata minn ANCOVA
CI: Intervall ta' kunfidenza

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

Neovaskularizzazzjoni korojdali mijopika

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

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

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

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

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

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

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

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

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

SD - *Standard deviation*: Devjazzjoni standard

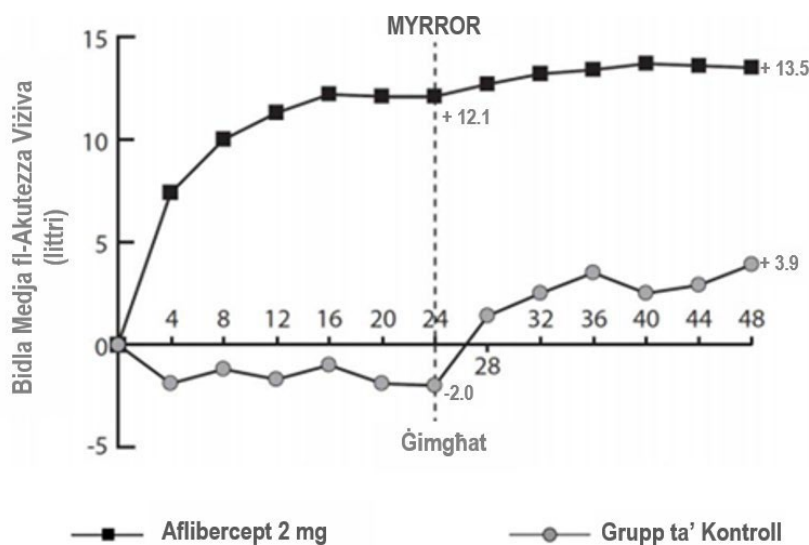
C) Medja ta' LS: Medja ta' *least squares* derivata minn mudell ANCOVA

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

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

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

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



Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Yesafili ma ġewx stabbiliti fit-tfal u l-adolesxenti. M'hemm l-ebda użu

rilevanti ta' Yesafili fil-popolazzjoni pedjatrika għall-indikazzjonijiet ta' AMD imxarrba, CRVO, BRVO, DME u CNV mijopika.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

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

Assorbiment / Distribuzzjoni

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

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

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

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

Eliminazzjoni

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

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

Indeboliment renali

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Histidine
Histidine hydrochloride monohydrate
Polysorbate 20 (E 432)
Trehalose dihydrate
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompattibiltajiet

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

2 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

Il-folja mhux miftuħa tista' tinħażen barra mill-friġġ f'temperatura taħt 25 °C sa 72 siegħa. Wara l-ftuħ tal-folja, ipproċedi f'kondizzjonijiet aseptiċi

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

Soluzzjoni f'siringa mimlija għal-lest (hġieg tat-tip I) immarkata b'linja tad-dożaġġ, b'tapp tal-plaġer (lasktu elastomeriku) u adattatur Luer lock b'għata għat-tarf (lasktu elastomeriku). Kull siringa mimlija għal-lest fiha volum li jista' jiġi estratt ta' mill-inqas 0.09 mL. Daqs tal-pakkett ta' siringa mimlija għal-lest waħda.

6.6 Prekawzzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

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

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

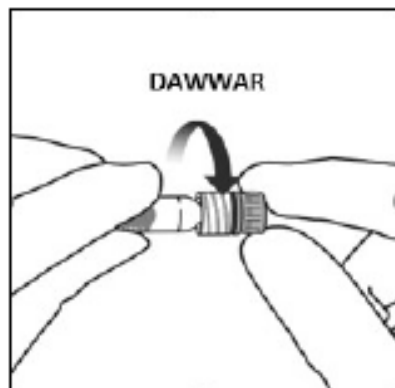
Is-soluzzjoni għandha tiġi spezzjonata viżwalment għal xi frak u/jew tibdil fil-kulur jew kwalunkwe varjazzjoni fid-dehra fiżika qabel ma tingħata. F'każ li jiġi osservat xi wiehed minn dawn, armi l-prodott mediċinali.

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

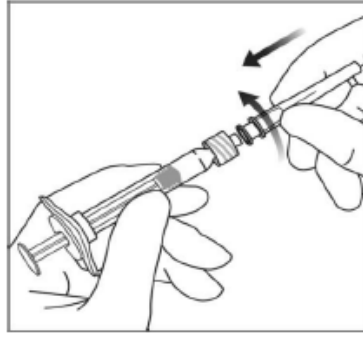
Istruzzjonijiet dwar l-użu tas-siringa mimlija għal-lest:

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

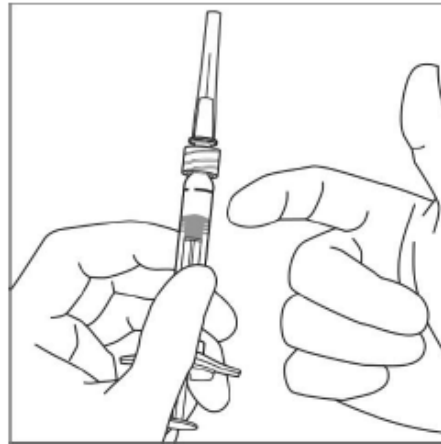
1. Meta lest għall-ġhoti ta' Yesafili, iftaħ il-kartuna u neħhi l-folja sterilizzata. B'attenzjoni iftaħ il-folja billi tqaxxar waqt li tiżgura l-isterilità tal-kontenut tagħha. Żomm is-siringa fit-trej sterili sakemm tkun lest għall-immuntar.
2. Bl-użu ta' teknika aseptika, neħhi s-siringa mill-folja sterilizzata.
3. Biex tneħhi l-ġhatu tas-siringa, żomm is-siringa f'id waħda waqt li tuża l-id l-oħra biex taqbad l-ġhatu tas-siringa bis-sebġha l-kbir u s-sebġha werrej. Jekk jogħġbok innota: Għandek tneħhi l-ġhatu tas-siringa billi ddawwru sakemm jinqata' (tqaċċatx b'daqqa ta' saba).



4. Biex tevita li tikkomprometti l-isterilità tal-prodott, tiġbidx il-plaġer lura.
5. Bl-użu ta' teknika aseptika, waħhal billi ddawwar b'mod sod il-labra tal-injezzjoni fuq il-ponta Luer-lock tas-siringa.

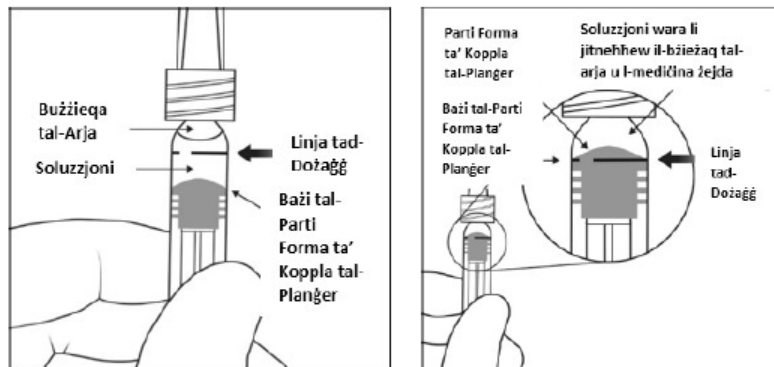


- 6 Waqt li żżomm is-siringa bil-labra tippona 'l fuq, iċċekkja s-siringa għall-bżieża. Jekk ikun hemm xi bżieża, tektek is-siringa bil-mod b' subgħajk sakemm il- bżieża jtilgħu 'l fuq.



- 7 Il-volum eċċessiv irid jintrema qabel l-ghoti. Elimina l-bżieża kollha u **nehhi prodott mediċinali żejjed billi tghafas il-plunġer l-isfel bil-mod biex iġġib il-bażi tal-parti forma ta' koppla tal-plunġer (mhux il-ponta tal-parti forma ta' koppla) mal-linja tad-dożaġġ fuq is-siringa** (ekwivalenti għal 0.05 mL, jiġifieri 2 mg ta' aflibercept).

Nota: Dan it-tqegħid preċiż tal-plunġer huwa importanti ħafna, minhabba li tqegħid mhux tajjeb tal-plunġer jista' jwassal biex titwassal aktar jew inqas mid-doża tikkettjata.



- 8 Injetta waqt li tagħfas il-plunġer b'attenzjoni u bi pressjoni kostanti. Tapplikax pressjoni addizzjonali ladarba l-plunġer ikun laħaq il-qiegħ tas-siringa. **Taghtix is-soluzzjoni residwa osservata fis-siringa.**
- 9 Is-siringa mimlija għal-lest hija għall-użu ta' darba biss. L-estrazzjoni ta' dozi multipli minn siringa mimlija għal lest tista' żżid ir-riskju ta' kontaminazzjoni u ta' infezzjoni sussegwenti.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kifjitolbu l-liġijiet lokali.

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

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13 DUBLIN
Ireland D13 R20R

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

EU/1/23/1751/003

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 15 ta' Dicembru 2025

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Yesafili 40 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni f'kunjett

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

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

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

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni fih 0.3 mg polysorbate 20 (E 432). Għal-lista shiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni).

Soluzzjoni ċara, bla kulur sa isfar ċar u iso-osmotika.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Yesafili huwa indikat għall-adulti għat-trattament ta'

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Yesafili huwa għall-injezzjoni ġol-vitriju biss.

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

Požologija

AMD imxarrba

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

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

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

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

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

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

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

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

Wara l-injezzjoni tal-bidu, it-trattament jingħata kull xahar. L-intervall bejn żewġ doži m'għandux ikun iqsar minn xahar.

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

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

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

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

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

Edima makulari dijabetika

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

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

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

xhur.

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

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

Neovaskularizzazzjoni korojdali mijopika

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

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

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

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

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment epatiku u/jew renali

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

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

Popolazzjoni anzjana

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

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

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

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

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

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

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

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

Wara l-injezzjoni kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża għandu jintrema. Għall-immaniġġjar tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
- Infezzjoni attiva jew issuspettata fl-għajn jew madwar l-għajn.
- Infjammazzjoni severa attiva fl-għajn.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

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

Reazzjonijiet relatati ma' injezzjoni ġol-vitriju

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

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

Żidiet tal-pressure fl-għajn dehru fi żmien 60 minuta wara injezzjoni ġol-vitriju, inkluż wara injezzjoni b'aflibercept (ara sezzjoni 4.8). Prekawzjoni speċjali hija meħtieġa f'pazjenti bi glawkoma li ma tkunx ikkontrollata tajjeb (tinjettax Yesafili waqt li l-pressure fl-għajn tkun ≥ 30 mmHg).

Għalhekk fil-każijiet kollha kemm il-pressure fl-għajn kif ukoll il-perfużjoni tar-ras tan-nerv ottiku għandhom ikunu ssorveljati u mmaniġġati b'mod xieraq.

Immunogeniċità

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

Effetti sistemici

Avvenimenti avversi sistemici li jinkludu emorraġiji mhux okulari u avvenimenti trombo-emboliċi

arterjali kienu rappurtati wara injezzjoni ġol-vitriju ta' inibituri ta' VEGF u hemm riskju teoretiku li dawn jistgħu jkunu konnessi ma' inibizzjoni ta' VEGF. Hemm dejta limitata dwar is-sigurtà fit-trattament ta' pazjenti b'CRVO, BRVO, DME jew CNV mijopika bi storja ta' puplesija jew ta' attacchi iskemiċi temporanji jew infart mijokardijaku fl-aħħar 6 xhur. Għandu jkun hemm attenzjoni meta jiġu kkurati pazjenti b'hal dawn.

Oħrajn

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

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

Popolazzjonijiet b'dejta limitata

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

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

Informazzjoni dwar l-eċċipjenti Dan il-prodott mediċinali fih

- anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull unità ta' dożaġġ, jiġifieri essenzjalment 'hieles

mis-sodium

- 0.015 mg ta' polysorbate 20 f'kull doża ta' 0.05 ml li huwa ekwivalenti għal 0.3 mg/ml. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi.

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

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni.

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

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

Tqala

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

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

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

Treddigh

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

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

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

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

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

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

tal-vitriju (7%), u materjal fil-vitriju (7%).

Lista ta' reazzjonijiet avversi f' tabella

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

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi u l-frekwenza skont il-konvenzjoni li ġejja: Komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1\,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10\,000$ sa $< 1/1\,000$), mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

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

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

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

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

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

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

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

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

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

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

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

Bħalma bil-proteini terapewtiċi kollha, hemm potenzjal ta' immunogeniċità b'Yesafili.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

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

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

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

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

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

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Il-fattur tat-tkabbir tal-endotelju vaskulari A (VEGF-A - *vascular endothelial growth factor-A*) u l-fattur tat-tkabbir tal-plaċenta (PlGF - *placental growth factor*) huma membri tal-familja ta' VEGF ta'

fatturi angjogeniċi li jistgħu jaġixxu bħala fatturi ta' permeabilità vaskulari, mitogeniċi u kimotatiċi potenti għaċ-ċelluli tal-endotelju. VEGF jaġixxi permezz ta' tyrosine kinases b'żewġ riċetturi; VEGFR-1 u VEGFR-2, li huma preżenti fuq is-superfċje ta' ċelluli tal-endotelju. PlGF jehel ma' VEGFR-1 biss, li huwa preżenti wkoll fuq is-superfċje ta' lewkoċiti. Attivazzjoni eċċessiva ta' dawn ir-riċetturi minn VEGF-A tista' tirriżulta f'neovaskularizzazzjoni patoloġika u permeabilità vaskulari eċċessiva. PlGF jista' jaħdem flimkien ma' VEGF-A f'dawn il-proċessi u huwa magħruf ukoll li jippromwovi infiltrazzjoni tal-lewkoċiti u infjammazzjoni vaskulari.

Effetti farmakodinamiċi

AMD imxarrba

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

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

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

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

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

Edima makulari sekondarja għal CRVO u BRVO

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

F'pazjenti kkurati b'injezzjoni kull xahar ta' aflibercept 2 mg għal sitt xhur konsekuttivi, kien osservat rispons morfoloġiku konsistenti, rapidu u robust (kif imkejjel permezz ta' titjib f'CRT

medja).

F'gimgha 24, it-tnaqqis f'CRT kien statistikament superjuri kontra l-kontroll fit-tliet studji kollha (COPERNICUS f'CRVO: -457 vs. -145 mikroni; GALILEO f'CRVO: -449 vs. -169 mikroni; VIBRANT f'BRVO: -280 vs. -128 mikroni). Dan it-tnaqqis f'CRT mil-linja bażi inżamm sal-aħħar ta' kull studju, sa gimgha 100 f'COPERNICUS, gimgha 76 f'GALILEO, u gimgha 52 f'VIBRANT.

Edima makulari dijabetika

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

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

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

Titjib ta' ≥ 2 passi f'DRSS ġie evalwat b'mod speċifikat minn qabel f'VIVID^{DME} u VISTA^{DME}. Il-punteġġ DRSS seta' jiġi ggradat fi 73.7% tal-pazjenti f'VIVID^{DME} u 98.3% tal-pazjenti f'VISTA^{DME}. F'gimgha 52, 27.7% u 29.1% tal-gruppi ta' aflibercept 2Q8, u 7.5% u 14.3% tal-gruppi tal-kontroll, kellhom titjib ta' ≥ 2 passi fid-DRSS. F'gimgha 100, il-perċentwali rispettivi kienu ta' 32.6% u 37.1% tal-gruppi ta' aflibercept 2Q8, u ta' 8.2% u 15.6% tal-gruppi tal-kontroll.

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

Neovaskularizzazzjoni korojdali mijopika

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

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

Effikaċja klinika u sigurtà

AMD imxarrba

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

aktar, u madwar 63% (1 139/1 817) kellhom età ta' 75 sena jew aktar. F'kull studju, il-pazjenti kienu assenjati b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1:1:1 għal wiehed minn 4 korsijiet ta' dożaġġ:

- 1) Afibercept mogħti b'doża ta' 2 mg kull 8 ġimghat wara 3 doži inizjali ta' darba kull xahar (afibercept 2Q8);
- 2) Afibercept mogħti b'doża ta' 2 mg kull 4 ġimghat (afibercept 2Q4);
- 3) Afibercept mogħti b'doża ta' 0.5 mg kull 4 ġimghat (afibercept 0.5Q4); u
- 4) ranibizumab mogħti b'doża ta' 0.5 mg kull 4 ġimghat (ranibizumab 0.5Q4).

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

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

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

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

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

Riżultat tal-Effikaċja	Aflibercept 2Q8 ^{E)} (aflibercept 2 mg kull 8 gimghat segwit minn 3 doži inizzjali ta' darba fix-xahar) (N=607)		Ranibizumab 0.5Q4 (ranibizumab 0.5 mg kull 4 gimghat) (N=595)	
	Gimgha 52	Gimgha 96	Gimgha 52	Gimgha 96
Numru medju ta' injezzjonijiet mil-linja bażi	7.6	11.2	12.3	16.5
Numru medju ta' injezzjonijiet minn Gimgha 52 sa 96		4.2		4.7
Proporzjon ta' pazjenti b'telf ta' < 15-il ittra mil-linja bażi (PPS ^{A)})	95.33% ^{B)}	92.42%	94.42% ^{B)}	91.60%
Differenza ^{C)} (CI ta' 95%) ^{D)}	0.9% (- 1.7, 3.5) ^{F)}	0.8% (- 2.3, 3.8) ^{F)}		
Bidla medja f'BCVA kif imkejjet mill- puntegg ta' ittri minn ETDRS ^{A)} mil-linja bażi	8.40	7.62	8.74	7.89
Differenza fil-bidla medja f'LS ^{A)} (ittri minn ETDRS) ^{C)} (CI ta' 95%) ^{D)}	- 0.32 (- 1.87, 1.23)	- 0.25 (- 1.98, 1.49)		
Proporzjon ta' pazjenti b'żieda ta' ≥ 15-il ittra mil-linja bażi	30.97%	33.44%	32.44%	31.60%
Differenza ^{C)} (CI ta' 95%) ^{D)}	- 1.5% (- 6.8, 3.8)	1.8% (- 3.5, 7.1)		

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

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

LS: *Least square means* derivat minn ANCOVA PPS: *Per Protocol Set*: Sett Skont il-Protokoll

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

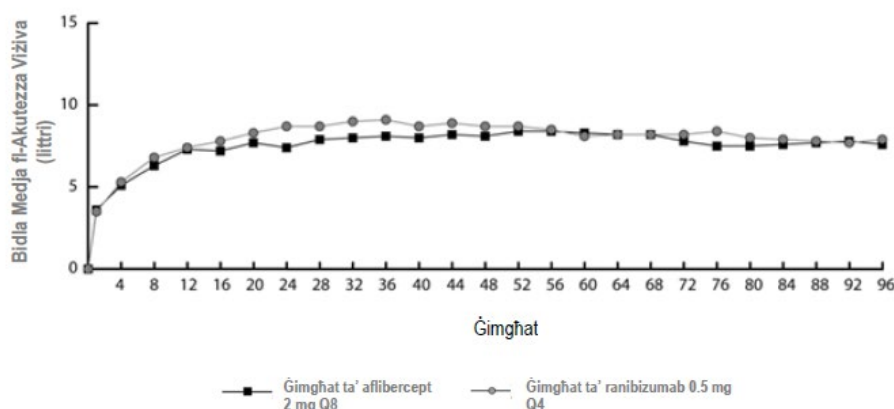
^{C)} Id-differenza hija l-valur tal-grupp ta' aflibercept nieqes il-valur tal-grupp ta' ranibizumab. Valur pożittiv jiffavorixxi aflibercept

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

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

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

Figura 1: Bidla medja fl-akutezza viżiva mil-linja bażi sa ġimgha 96 għad-dejta kombinata mill-istudji view 1 u view 2



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

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

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

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

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

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

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

F' ġimgha 52, il-pazjenti fil-grupp ta' ittratta u estendi b'aġġustamenti ta' ġimagħtejn kisbu medja ta' 9.0 ittri mill-linja bażi meta mqabbla ma' 8.4 ittri għal daww fil-grupp ta' aġġustament ta' 4 ġimghat [differenza medja ta' LS f'ittri (CI ta' 95%): - 0.4 (- 3.8,3.0), ANCOVA]. Il-proporzjon ta' pazjenti li ma' tilfux ≥ 15 -il ittra fiż-żewġ gruppi ta' trattament kien simili (96.7% fil-grupp ta' aġġustament ta' ġimagħtejn u 95.9% f'dak ta' 4 ġimghat). Il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu ≥ 15 -il ittra f' ġimgha 52 kien ta' 32.5% fil-grupp ta' aġġustament ta' ġimagħtejn u 30.9% fil-grupp ta' aġġustament ta'

4 ġimghat. Il-proporzjon ta' pazjenti li estendew l-intervall ta' trattament tagħhom għal 12-il ġimgha jew aktar kien ta' 42.3% fil-grupp ta' aġġustament ta' ġimagħtejn u 49.6% fil-grupp ta' aġġustament ta' 4 ġimghat. Barra dan, fil-grupp ta' aġġustament ta' 4 ġimghat 40.7% tal-pazjenti ġew estiżi għal intervalli ta' 16-il ġimgha. Fl-aħħar vista sa ġimgha 52, 56.8% u 57.8% tal-pazjenti fil-gruppi ta' aġġustament ta' ġimagħtejn u ta' 4 ġimghat, rispettivament kellhom l-injezzjoni li jmiss tagħhom skedata wara intervall ta' 12-il ġimgha jew aktar.

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

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

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

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

Edima makulari sekondarja għal CRVO

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

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

speċifikati minn qabel.

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

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

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

Tabella 3: Riżultati tal-effikaċja f'gimgha 24, gimgha 52 u gimgha 76/100 (sett ta' analiżi shiha b'LOCF^{C)}) fl-istudji COPENICUS u GALILEO

Riżultati tal-Effikaċja	COPENICUS						GALILEO					
	Gimgha 24		Gimgha 52		Gimgha 100		Gimgha 24		Gimgha 52		Gimgha 76	
	Aflibercept t 2 mg Q4 (N=114)	Kontroll l (N=73)	Aflibercept t 2 mg (N=114)	Kontroll E) (N=73)	Aflibercept F) 2 mg (N=114)	Kontroll l E),F) (N=73)	Aflibercept t 2 mg Q4 (N=103)	Kontroll l (N=68)	Aflibercept t 2 mg (N=103)	Kontroll l (N=68)	Aflibercept G) 2 mg (N=103)	Kontroll G) (N=68)
Proporzjon ta' pazjenti b'żieda ta' ≥ 15 -il ittra mil-linja bażi	56%	12%	55%	30%	49.1%	23.3%	60%	22%	60%	32%	57.3%	29.4
Differenza miżuna ^{A,B,E}) (CI ta' 95%) valur p	44.8% (33.0, 56.6) p < 0.0001		25.9% (11.8, 40.1) p = 0.0006		26.7% (13.1, 40.3) p = 0.0003		38.3% (24.4, 52.1) p < 0.0001		27.9% (13.0, 42.7) p = 0.0004		28.0% (13.3, 42.6) p = 0.0004	
Bidla medja f'BCVA ^{C)} kif imkejjel mill-punteġġ ta' ittri minn ETDRS ^{C)} mil-linja bażi (SD)	17.3 (12.8)	- 4.0 (18.0)	16.2 (17.4)	3.8 (17.1)	13.0 (17.7)	1.5 (17.7)	18.0 (12.2)	3.3 (14.1)	16.9 (14.8)	3.8 (18.1)	13.7 (17.8)	6.2 (17.7)
Differenza fil- medja ta' LS ^{A,C,D,E}) (CI ta' 95%) valur p	21.7 (17.4, 26.0) p < 0.0001		12.7 (7.7, 17.7) p < 0.0001		11.8 (6.7, 17.0) p < 0.0001		14.7 (10.8, 18.7) p < 0.0001		13.2 (8.2, 18.2) p < 0.0001		7.6 (2.1, 13.1) p=0.0070	

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

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

$u \leq 20/200$)

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

ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*: Studju dwar Trattament Bikri ta' Retinopatija Dijabetika LOCF: *Last Observation Carried Forward*:

L-Aħħar Osservazzjoni Trasferita 'l quddiem

SD: *Standard deviation*: Devjazzjoni standard

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

^{D)} Differenza medja ta' LS u intervall ta' kunfidenza bbażati fuq mudell ANCOVA bi grupp ta' trattament ta' fatturi, reġjun (l-Amerika kontra l-bqija tad-dinja

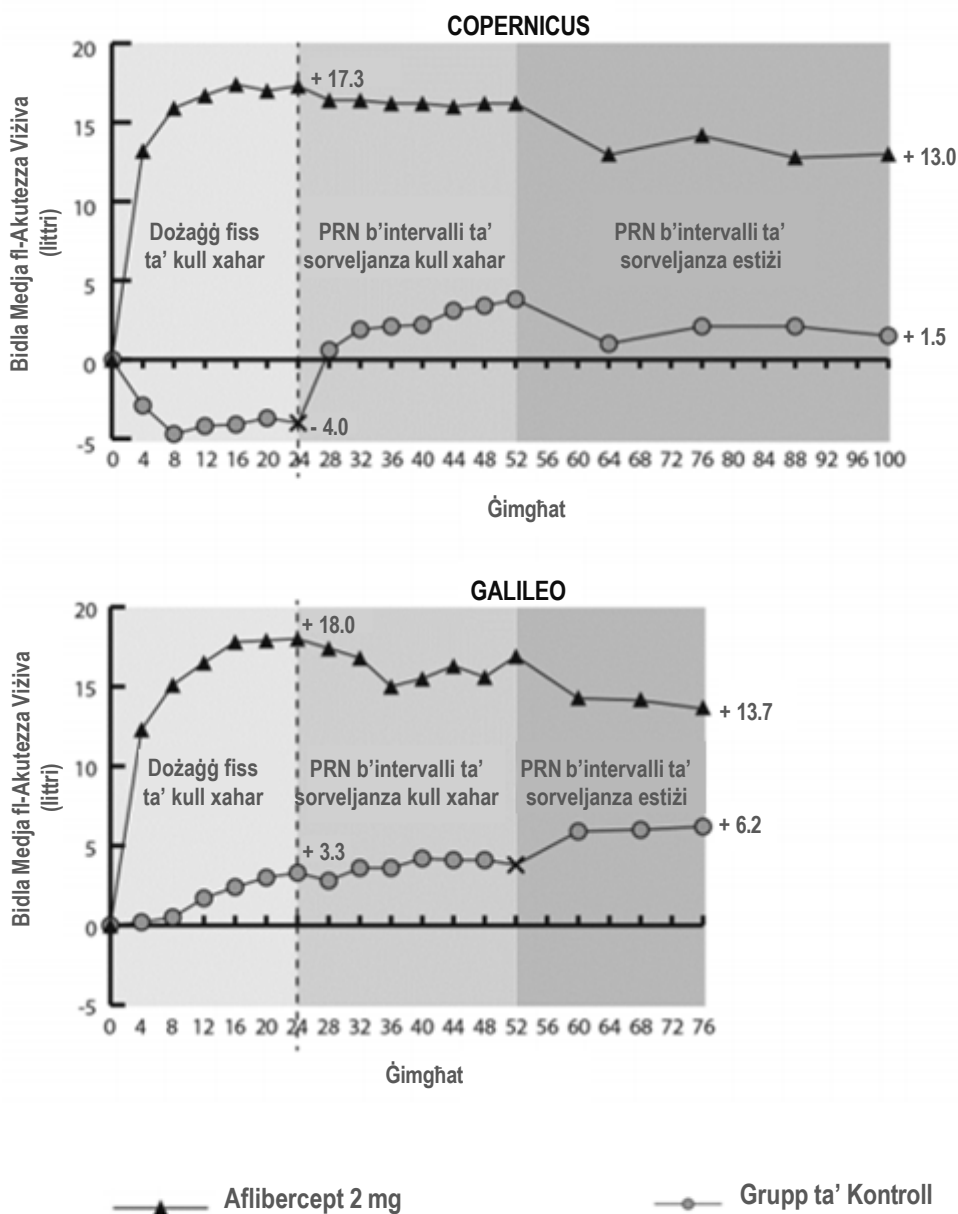
għal COPENICUS u l-Ewropa kontra l-Asja/Paċifiku għal GALILEO) u għall-kategorija ta' BCVA fil-linja bażi ($> 20/200$ u $\leq 20/200$)

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

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

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

Figura 2: Bidla medja mil-linja bażi sa ġimgha 76/100 fl-akutezza viżiva skont il-grupp ta' trattament għall-istudji COPERNICUS u GALILEO (sett ta' analiżi shiha)



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

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

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

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

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

Edima makulari sekondarja għal BRVO

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

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

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

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

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

Tabella 4: Riżultati tal-effikaċja f'gimgha 24 u gimgha 52 (sett ta' analizi shiha b'LOCF) fl-istudju VIBRANT

Riżultati tal-Effikaċja	VIBRANT			
	Gimgha 24		Gimgha 52	
	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 91)	Kontroll Aktiv (lejżer) (N = 90)	Aflibercept 2 mg Q8 (N = 91) ^{D)}	Kontroll Aktiv (lejżer)/aflibercept 2 mg ^{E)} (N = 90)
Proporzjon ta' pazjenti b'żieda ta' ≥ 15 -il ittra mil-linja bażi (%)	52.7%	26.7%	57.1%	41.1%
Differenza miżuna ^{A,B)} (%) (CI ta' 95%) valur p	26.6% (13.0, 40.1) p = 0.0003		16.2% (2.0, 30.5) p = 0.0296	
Bidla medja f'BCVA kif imkejje mill-punteġġ ta' ittri tal-ETDRS mil-linja bażi (SD)	17.0 (11.9)	6.9 (12.9)	17.1 (13.1)	12.2 (11.9)
Differenza fil-medja ta' LS ^{A,C)} (CI ta' 95%) valur p	10.5 (7.1, 14.0) p < 0.0001		5.2 (1.7, 8.7) p = 0.0035 ^{F)}	

^{A)} Id-differenza hi aflibercept 2 mg Q4 gimghat mingħajr il-Kontroll fejn il-pazjenti rċevew il-Lejżer

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

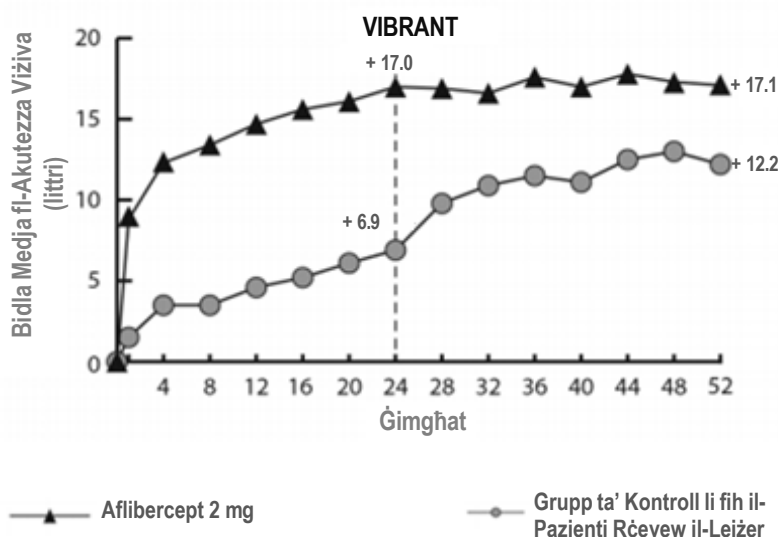
^{C)} Differenza medja ta' LS u CI ta' 95% ibbażati fuq mudell ANCOVA bil-grupp ta' trattament, kategorija ta' BCVA fil-linja bażi ($> 20/200$ u $\leq 20/200$) u r-regjun (Amerika ta' Fuq vs. il-Ġappun) bhala effetti fissi, u BCVA fil-linja bażi bhala kovarjabbli.

^{D)} Minn gimgha 24 'il quddiem l-intervall bejn it-trattament fil-grupp ta' trattament b'aflibercept kien estiż għall-individwi kollha minn 4 gimghat għal 8 gimghat sa gimgha 48.

^{E)} B'bidu f'gimgha 24 individwi fil-grupp ta' trattament bil-lejżer setgħu jirċievu trattament ta' salvataġġ b'aflibercept, jekk jilhqgħ għall-inqas kriterju ta' eliġibiltà wiehed speċifikat minn qabel. Total ta' 67 individwu f'dan il-grupp irċevew trattament ta' salvataġġ b'aflibercept. Il-kors fiss għal trattament ta' salvataġġ b'aflibercept kien ta' aflibercept 2 mg kull 4 gimghat għal tliet darbiet segwit minn injezzjonijiet kull 8 gimghat.

^{F)} Valur p nominali

Figura 3: Bidla medja f'BCVA kif imkejja mill-puntegġ ta' ittri minn ETDRS mil-linja bażi sa ġimgha 52 fl-istudju VIBRANT



Fil-linja bażi, il-proporzjon ta' pazjenti li kellhom perfużjoni fil-gruppi ta' aflibercept u tal-lejżer kien ta' 60% and 68%, rispettivament. F'ġimgha 24 dawn il-proporzjonijiet kienu ta' 80% u 67%, rispettivament. Fil-grupp ta' aflibercept il-proporzjon ta' pazjenti li kellhom perfużjoni nżamm sa ġimgha 52. Fil-grupp tal-lejżer, fejn il-pazjenti kienu eliġibbli għal trattament ta' salvataġġ b'aflibercept minn ġimgha 24, il-proporzjon ta' pazjenti li kellhom perfużjoni żdied għal 78% sa ġimgha 52.

Edima makulari diabetika

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

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

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

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

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

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

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

Riżultati tal-Effikaċja	VIVID ^{DME}						VISTA ^{DME}					
	Ġimgha 52			Ġimgha 100			Ġimgha 52			Ġimgha 100		
	Aflibercep t2 mg Q8 ^A (N = 135)	Aflibercep t2 mg Q4 (N = 136)	Kontro ll Aktiv (lejżer) (N = 132)	Aflibercep t2 mg Q8 ^A (N = 135)	Aflibercep t2 mg Q4 (N = 136)	Kontro ll Aktiv (lejżer) (N = 132)	Aflibercep t2 mg Q8 ^A (N = 151)	Aflibercep t2 mg Q4 (N = 154)	Kontro ll Aktiv (lejżer) (N = 154)	Aflibercep t2 mg Q8 ^A (N = 151)	Aflibercep t2 mg Q4 (N = 154)	Kontro ll Aktiv (lejżer) (N = 154)
Bidla medja f'BCVA kif imkejjel mill-punteġġ ta' ittri minn ETDRS ^E mil-Linja bażi	10.7	10.5	1.2	9.4	11.4	0.7	10.7	12.5	0.2	11.1	11.5	0.9
Differenza fil-medja ta' LSB, Ċ, E (CI ta' 97.5%)	9.1 (6.3, 11.8)	9.3 (6.5, 12.0)		8.2 (5.2, 11.3)	10.7 (7.6, 13.8)		10.45 (7.7, 13.2)	12.19 (9.4, 15.0)		10.1 (7.0, 13.3)	10.6 (7.1, 14.2)	
Proporzjon ta' pazjenti b'żieda ta' ≥ 15-il ittra mil-Linja bażi	33%	32%	9%	31.1%	38.2%	12.1%	31%	42%	8%	33.1%	38.3%	13.0%

Riżultati tal- Effikaċja	VIVID ^{DME}						VISTA ^{DME}					
	Ġimgha 52			Ġimgha 100			Ġimgha 52			Ġimgha 100		
	Aflibercep t2 mg Q8 ^A (N = 135)	Aflibercep t2 mg Q4 (N = 136)	Kontro ll Aktiv (lejżer) (N = 132)	Aflibercep t2 mg Q8 ^A (N = 135)	Aflibercep t2 mg Q4 (N = 136)	Kontro ll Aktiv (lejżer) (N = 132)	Aflibercep t2 mg Q8 ^A (N = 151)	Aflibercep t2 mg Q4 (N = 154)	Kontro ll Aktiv (lejżer) (N = 154)	Aflibercep t2 mg Q8 ^A (N = 151)	Aflibercep t2 mg Q4 (N = 154)	Kontro ll Aktiv (lejżer) (N = 154)
Differenz a Aggustat a _{D,C,E} (CI ta' 97.5%)	24% (13.5, 34.9)	23% (12.6, 33.9)		19.0% (8.0, 29.9)	26.1% (14.8, 37.5)		23% (13.5, 33.1)	34% (24.1, 44.4)		20.1% (9.6, 30.6)	25.8% (15.1, 36.6)	

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

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

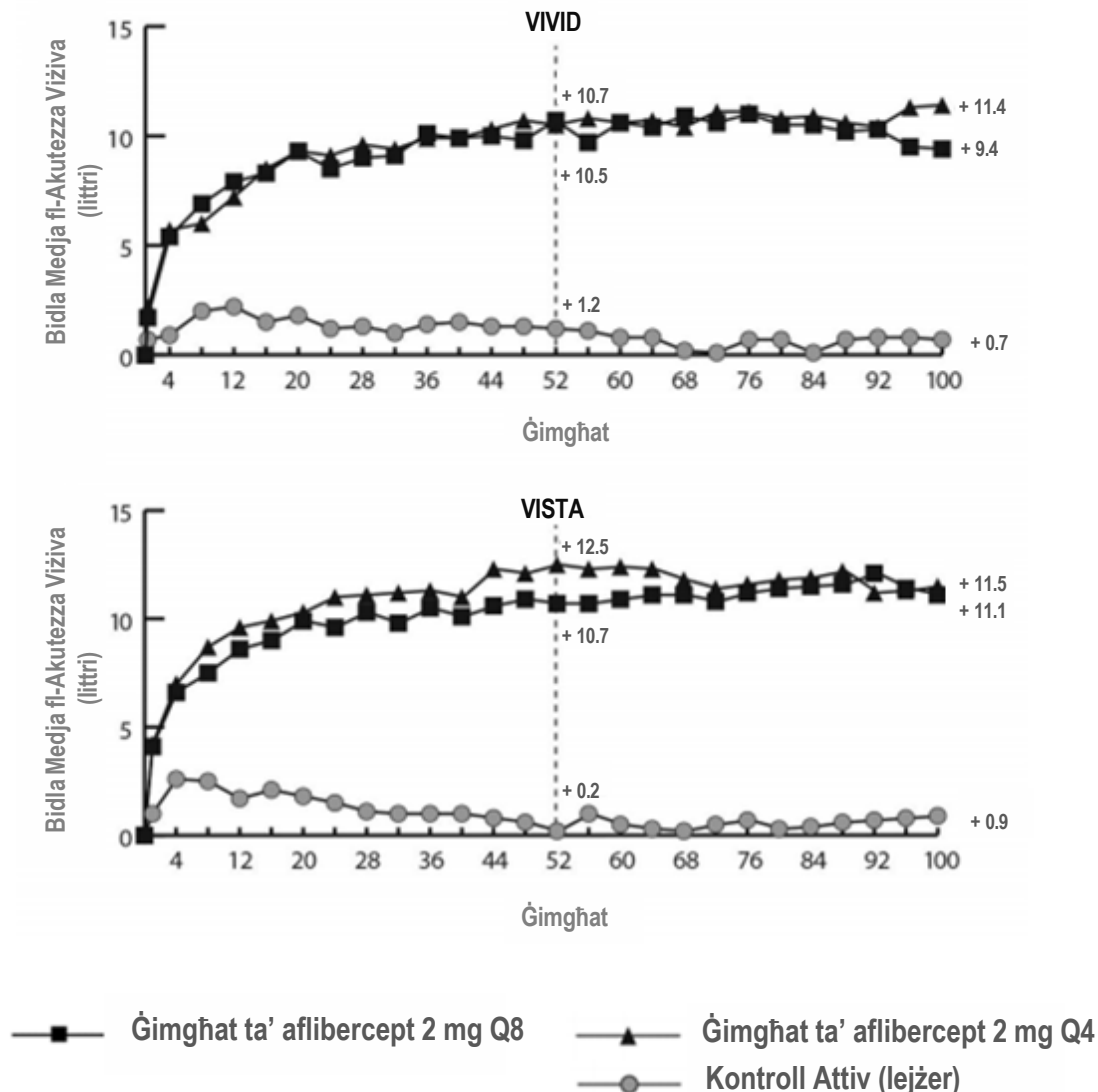
^C Id-differenza hi l-grupp ta' aflibercept mingħajr il-grupp ta' kontroll attiv (lejżer)

^D Differenza b'intervall ta' kunfidenza (CI - *confidence interval*) u test statistiku huma kkalkulati permezz tal-iskema ta' kejl Mantel-Haenszel agġustata skont ir-regjun (Ewropa/Awstralja vs. il-Ġappun) għal VIVID^{DME} u storja medika ta' MI jew CVA għal VISTA^{DME} BCVA - *Best Corrected Visual Acuity*: L-Aħjar Akutezza Viżiva Kkoreġuta

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

LS: Medja ta' *least squares* derivata minn ANCOVA CI: Intervall ta' kunfidenza

Figura 4: Bidla medja f'BCVA kif imkejja mill-puntegġ ta' ittri minn ETDRS mil-linja bażi sa ġimgha 100 fl-istudji VIVID^{DME} u VISTA^{DME}



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

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

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

Prova indipendenti ta' paragun (DRCR.net Protokoll T) utilizzat kors ta' dożaġġ flessibbli bbażat fuq kriterji stretti ta' OCT u ta' trattament mill-ġdid tal-vista. Fil-grupp ta' trattament ta' aflibercept (n = 224) f'ġimgha 52, dan il-kors ta' trattament irriżulta f'pazjenti li rċewew medja ta' 9.2 injezzjonijiet, li huwa simili għan-numru ta' dozi mogħtija fil-grupp ta' aflibercept 2Q8 f'VIVID^{DME} u VISTA^{DME}, filwaqt li l-effikaċja globali tal-grupp ta' trattament ta' aflibercept fi

Protokoll T kien komparabbli mal-grupp ta' aflibercept 2Q8 f'VIVID^{DME} u VISTA^{DME}. Fi Protokoll T kienet osservata zieda medja ta' 13.3 ittri bi 42% tal-pazjenti jzidu mill-inqas 15-il ittra fil-vista mil-linja baži. Ir-rizultati tas-sigurtà wrew li l-inċidenza globali ta' avvenimenti avversi fl-ghajnejn u mhux fl-ghajnejn (inklużi ATEs) kienu komparabbli fil-gruppi tat-trattament kollha f'kull studju u bejn l-istudji.

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

Il-punt finali primarju tal-effikaċja (bidla fil-BCVA mil-linja baži sa ġimgha 52) kien ta' 0.5 ± 6.7 ittri fil-grupp ta' 2T&E u ta' 1.7 ± 6.8 ittri fil-grupp ta' 2PRN meta mqabbel ma' 0.4 ± 6.7 ittri fil-grupp ta' 2Q8, u kiseb nuqqas ta' inferjorità statistika ($p < 0.0001$ għaž-żewġ paraguni; margni NI 4 ittri). Il-bidliet fil-BCVA mil-linja baži sa ġimgha 100 kienu konsistenti mar-rizultati ta' ġimgha 52:

-
 0.1 ± 9.1 ittri fil-grupp ta' 2T&E u 1.8 ± 9.0 ittri fil-grupp ta' 2PRN meta mqabbel ma' 0.1 ± 7.2 ittri fil-grupp ta' 2Q8. In-numru medju ta' injezzjonijiet fuq 100 ġimgha kien ta' 12.3, 10.0 u 11.5 għal 2Q8fix, 2T&E u 2PRN, rispettivament.

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

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

Neovaskularizzazzjoni korojdali mijopika

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

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

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

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

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

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

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

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

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

SD: Standard deviation: Devjazzjoni standard

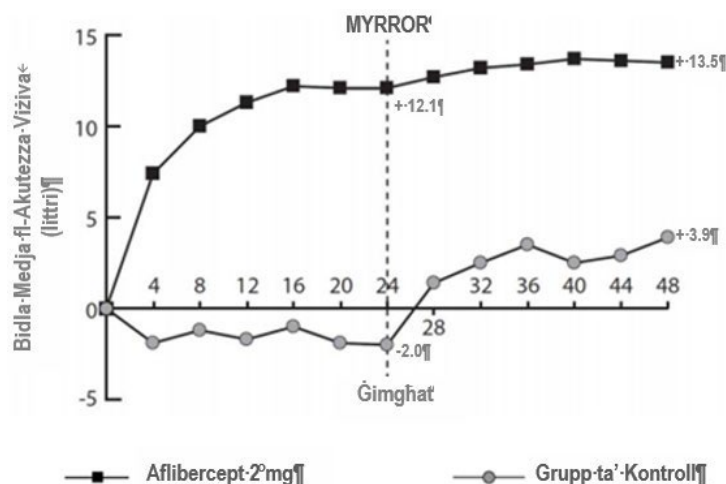
^{C)} Medja ta' LS: Medja ta' least squares derivata minn mudell ANCOVA

^{D)} CI: Confidence Interval: Intervall ta' Kunfidenza

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

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

Figura 5: Bidla medja mil-linja bażi sa gimgha 48 fl-akutezza viżiva skont il-grupp ta' trattament għall-istudju MYRROR (sett ta' analizi shiha, LOCF)



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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

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

Assorbiment / Distribuzzjoni

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

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

Il-konċentrazzjoni massima medja fil-plażma ta' aflibercept hieles hija madwar 50 sa 500 darba inqas mill-konċentrazzjoni ta' aflibercept li hija meħtieġa biex tinibixxi l-attività bijoloġika ta' VEGF sistemiku b'50% f'mudelli ta' annimali, fejn bidliet fil-pressjoni tad-demmi kienu osservati wara li il-livelli fiċ-ċirkolazzjoni ta' aflibercept hieles laħqu madwar 10 mikrogrammi/mL u rritornaw għall-linja bażi meta l-livelli naqsu taħt madwar 1 mikrogramma/mL. Huwa stmat li wara għoti ġol-vitriju ta' 2 mg lill-pazjenti, il-konċentrazzjoni massima medja fil-plażma ta' aflibercept hieles hija aktar minn 100 darba inqas mill-konċentrazzjoni ta' aflibercept li hija meħtieġa biex jehel b'mod massimu ma' nofs VEGF sistemiku (2.91 mikrogramma/mL) fi studju ta' voluntiera f'saħħithom. Għalhekk, effetti farmakodinamiċi sistemiċi bħall-bidliet fil-pressjoni tad-demmi mhumiex probabbli. F'sottostudji farmakokinetiċi f'pazjenti b'CRVO, BRVO, DME jew CNV mijopika C_{max} medja ta' aflibercept hieles fil-plażma kienet simili b'valuri fil-firxa ta' 0.03 sa 0.05 mikrogrammi/mL u valuri individwali li ma qabżux 0.14-il mikrogramma/mL. Wara dan, il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' aflibercept hieles naqsu għal valuri taħt jew qrib il-limitu l-aktar baxx ta' kwantifikazzjoni ġeneralment fi żmien ġimgħa; konċentrazzjonijiet li ma setgħux jiġu osservati intlaħqu qabel l-għoti li jmiss wara 4 ġimgħat fil-pazjenti kollha.

Eliminazzjoni

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

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

Indeboliment renali

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

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

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

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

Effetti fi studji mhux kliniċi dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti kienu osservati biss b'esponimenti sistemiċi kkunsidrati sostanzjalment aktar mill-esponiment massimu fil-bniedem wara

għoti għol-vitriju ta' doża klinika intenzjonata u dan jindika rilevanza żgħira għall-użu kliniku.

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

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

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

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Histidine
Histidine hydrochloride monohydrate
Polysorbate 20 (E 432)
Trehalose dihydrate
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibilitajiet

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

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi friġġ (2 °C - 8 °C). Tagħmlux fil-friza. Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl. Il-kunjett mhux miftuħ jista' jinħażen barra mill-friġġ f'temperatura taħt 25 °C sa 24 siegħa. Wara li jinfetħ il-kunjett, ipproċedi f'kondizzjonijiet aseptiċi.

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

Soluzzjoni f'kunjett (ħġieġ tat-tip I) b'tapp (lasktu tal-chlorobutyl). Kull kunjett fih volum li jista' jiġi estratt ta' mill-inqas 0.1 mL.

Yesafili huwa disponibbli f'2 pakketti differenti:

Pakkett wiehed li fih kunjett wiehed u labra bil-filtru sterili ta' 5 mikroni (18 G $\times$ 1½ pulzier).

Pakkett wiehed li fih kunjett wiehed, labra biex tiffiltra sterili ta' 5 mikroni (18 G $\times$ 1½ pulzier), siringa Luer lock ta' 1 mL u labra tal-injezzjoni (30 G $\times$ ½ pulzier).

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

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

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

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

Il-preparazzjoni għall-injezzjoni ġol-vitriju tirrikjedi l-apparati mediċi għal użu ta' darba li ġejjin:

Labra biex tiffiltra

Labra BD spuntata biex tiffiltra sterili ta' 5 mikroni (timla), mhux għall-injezzjoni tal-ġilda. Tpoġġix il-labra BD spuntata biex tiffiltra (timla) fl-*autoclave*.

Il-labra biex tiffiltra mhix piroġenika. Tużahex jekk l-ippakkjar individwali jkollu l-ħsara. Armi l-labra BD spuntata biex tiffiltra (timla) użata f'kontenitur approvat biex fih jingabru oġġetti li jaqtgħu jew bil-ponta.

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

Siringa (meta pprovduta)

Siringa BD 1 mL, Luer lock.

Tpoġġix is-siringa BD 1 mL, Luer lock fl-*autoclave*.

Is-siringa mhix piroġenika. Tużahex jekk l-ippakkjar individwali jkollu l-ħsara.

Armi s-Siringa BD 1 mL, Luer lock, bil-labra tal-injezzjoni mqabbda, użata f'kontenitur approvat biex fih jingabru oġġetti li jaqtgħu jew bil-ponta.

Attenzjoni: L-użu mill-ġdid tas-siringa jista' jwassal għal infezzjoni jew mard/korriment iehor.

Labra tal-injezzjoni (meta pprovduta)

Labra BD tal-injezzjoni 30 G $\times$ ½ pulzier.

Tpoġġix il-labra BD tal-injezzjoni 30 G $\times$ ½ pulzier fl-*autoclave*.

Il-labra tal-injezzjoni mhix piroġenika. Tużahex jekk l-ippakkjar individwali jkollu l-ħsara.

Armi l-labra BD tal-injezzjoni 30 G $\times$ ½ pulzier użata, imqabbda mas-siringa, f'kontenitur approvat biex fih jingabru oġġetti li jaqtgħu jew bil-ponta.

Attenzjoni: L-użu mill-ġdid tal-labra tal-injezzjoni jista' jwassal għal infezzjoni jew mard/korriment iehor.

Għall-injezzjoni ġol-vitriju għandha tintuża labra tal-injezzjoni 30 G $\times$ ½ pulzier.

Yesafili huwa disponibbli f'2 pakketti differenti

Figura A: Daqs tal-pakkett ta' kunjett 1 + labra biex tiffiltra 1 + siringa 1 + labra tal-injezzjoni 1

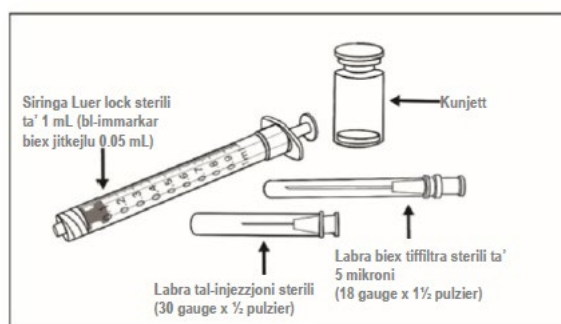
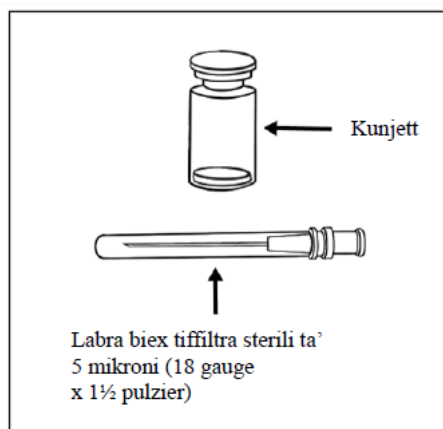
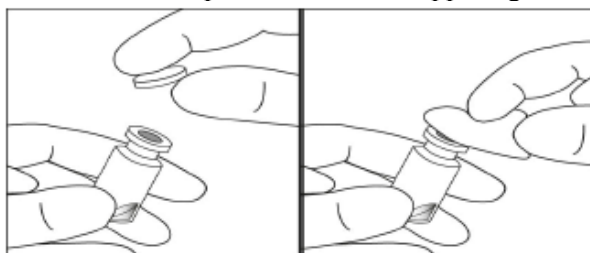


Figura B: Daqs tal-pakkett ta' kunjett 1 + labra biex tiffiltra 1



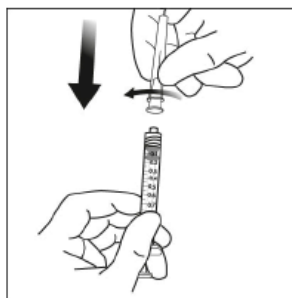
Istruzzjonijiet dwar l-użu

- 1 Nehhi l-għatu tal-plastik u ddisinfetta l-parti ta' barra tat-tapp tal-gomma tal-kunjett.

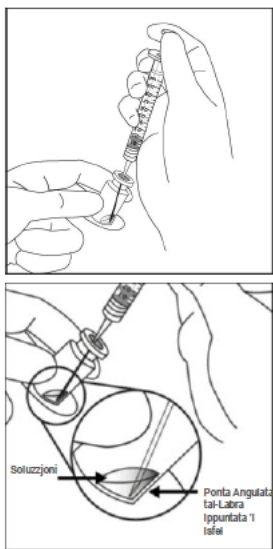


- 2 Il-labra biex tiffiltra 18-il G x 1 1/2 pulzier u ta' 5 mikron tintuża biex tigbed il-medicina mill-kunjett.

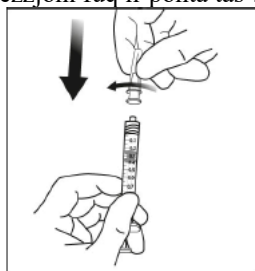
Nehhi l-labra biex tiffiltra 18-il G x 1 1/2 pulzier u ta' 5 mikron u s-siringa ta' 1 mL mill-imballagg tagħhom. Qabbad il-labra biex tiffiltra mas-siringa billi ddawwarha fuq il-ponta tas-siringa Luer Lock.



- 3 Imbotta l-labra biex tiffiltra fiċ-ċentru tat-tapp tal-kunjett sakemm il-labra tidhol kompletament fil-kunjett u t-tarf imiss il-qiegħ jew it-tarf tal-qiegħ tal-kunjett.
- 4 Bl-użu ta' teknika asettika iġbed il-kontenut kollu tal-kunjett ta' Yesafili fis-siringa, waqt li żżomm il-kunjett wiċċu 'l fuq u kemmxejn immejjel biex tkun tista' tigbed il-kontenut kollu b'mod aktar faċli. Biex tiskoraġġixxi l-introduzzjoni ta' arja, kun ċert li l-ponta angulata tal-labra biex tiffiltra tkun taħt il-wiċċ tal-likwidu. Kompli mejjel il-kunjett waqt li qed tigbed u zomm il-ponta angulata tal-labra biex tiffiltra taħt il-wiċċ tal-likwidu.



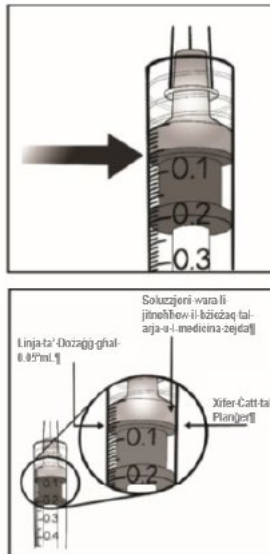
- 5 Kun żgur li l-bastun tal-plaġer ikun miġbud biżżejjed lura meta tkun qed tbattal il-kunjett biex tbattal il-labra biex tiffiltra kompletament.
- 6 Nehhi l-labra biex tiffiltra u armiha kif jixraq.
Nota: Il-labra biex tiffiltra m'għandhiex tintuża għall-injezzjoni ġol-vitriju.
- 7 Żgura li l-labra tal-injezzjoni 30 G $\times$ ½ pulzier tintuża għall-injezzjoni ġol-vitriju.
Nehhi l-labra tal-injezzjoni 30 G $\times$ ½ pulzier mill-imballaġġ tagħha u qabbad il-labra tal-injezzjoni mas-siringa billi ddawwar sew il-labra tal-injezzjoni fuq il-ponta tas-siringa Luer lock.



- 8 Meta tkun lest biex tagħtiha, nehhi l-protettur tal-labra tal-plastik minn mal-labra.
Waqt li żżomm is-siringa bil-labra tippona 'l fuq, iċċekkja s-siringa għall-bżieġaq. Jekk ikun hemm xi bżieġaq, tektek is-siringa bil-mod b'subgħajk sakemm il-bżieġaq jitilgħu 'l fuq.



- 9 Elimina l-bżieġaq kollha u nehhi l-prodott mediċinali żejjed billi tagħfas il-plunġer l-isfel bil-mod biex iġġib it-tarf ċatt tal-plaġer mal-linja li timmarka 0.05 mL fuq is-siringa.



- 10 Il-kunjett huwa għall-użu ta' darba biss. L-estraxxjoni ta' dożi multipli minn kunjett wiehed tista' żżid ir-riskju ta' kontaminazzjoni u infezzjoni sussegwenti.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

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

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13 DUBLIN
L-Irlanda D13 R20R

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

EU/1/23/1751/001

EU/1/23/1751/002

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 15^{ta} Settembru 2023

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://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**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET
FIRRIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-
PRODOTT MEDIĊINALI**

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

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

WuXi Biologics Co. Ltd.

108 Meiliang Road,
Mashan, Binhu District,
Wuxi, Jiangsu 214092
Iċ-Ċina

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

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Block B, The Crescent Building,
Santry Demesne Dublin
D09 C6X8
L-Irlanda

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

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

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

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

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

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

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

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

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji). Jekk il-prezentazzjoni ta' PSUR u l-aġġornament ta' RMP jikkoincidu, dawn jistgħu jiġu pprezentati fl-istess hin.

Sistema ta' Farmakoviġilanza

L-MAH għandu jiżgura li s-sistema ta' farmakoviġilanza pprezentata f'Modulu 1.8.1 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq tkun fis-seħh u tiffunzjona qabel u waqt li l-prodott mediċinali

jkun fis-suq.

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

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

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

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

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

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

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

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

ANNESS III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETAR

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

Siringa mimlija għall-lest

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Yesafili 40 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għall-lestaflibercept

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Histidine, histidine hydrochloride monohydrate, polysorbate 20 (E432), trehalose dihydrate, ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDICINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MAJIDHIRX 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 friġġ.
Tagħmlux fil-friza.
Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

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

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

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13 DUBLIN
Ireland D13 R20R

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

EU/1/23/1751/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJA TAL-FOJL

Siringa mimlija għall-lest

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Yesafili 40 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoniaflibercept

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDICINALI 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.
Tagħmlux fil-friża.

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUXUŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

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

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13 DUBLIN
Ireland D13 R20R

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

EU/1/23/1751/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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

Siringa mimlija għall-lest

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

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

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

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

Volum li jista' jiġi estratt 0.09 mL

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kunnett

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Yesafili 40 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni f'kunnett

aflibercept

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Histidine; histidine hydrochloride monohydrate; polysorbate 20 (E 432); trehalose dihydrate; ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni

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

4 mg/0.1 mL

Labra 18 G × 1½ pulzier biex tiffiltra Labra 18 G × 1½ pulzier biex tiffiltra Labra 1 mL Luer lock
Labra tal-Injezzjoni 30 G × ½ Pulzier

Jipprovdi doża wahda ta' 2 mg/0.05 mL.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal ġol-vitriju.

Għall-użu ta' darba biss.

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

Il-volum żejjed għandu jitnehha qabel l-injezzjoni.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**Ahżen fi friġġ. Taghmlux fil-friza.**

Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

Il-kunjett mhux miftuh jista' jinhażen barra mill-friġġ f' temperatura taht 25 °C sa 24 siegħa.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ****Biosimilar Collaborations Ireland Limited**

Unit 35/36 Grange Parade,

Baldoye Industrial Estate,

Dublin 13 DUBLIN

L-Irlanda D13 R20R

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

EU/1/23/1751/001

EU/1/23/1751/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

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

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA</i> 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

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

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

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

Volum li jista' jiġi estratt 0.1 mL.

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Yesafili 40 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest Aflibercept

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

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

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

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhum Yesafili u għalxiex jintuża

Yesafili huwa soluzzjoni li tiġi injettata fl-għajjn għat-trattament ta' kondizzjonijiet fl-għajjn fl-adulti msejha

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

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

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

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

F'pazjenti b'BRVO, fergħa waħda jew aktar tal-kanal prinċipali tad-demmi li jgħorr id-demmi il-bogħod mir-retina ikun imblukkat. B'rispons ta' dan il-livell ta' VEGF jiżiedu u jwasslu għal

tnixxija ta' fluwidu fir-retina u b'hekk jikkawżaw edima makulari.

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

Aflibercept gie muri li jwaqqaf it-tkabbir ta' kanali tad-demmm mhux normali godda fl-ghajn li hafna drabijnixxu fluwidu jew jinfasdu. Aflibercept jista' jghin jistabbilizza, u f'hafna każijiet, itejjeb it-telf tal-vista relatat ma' AMD imxarrba, CRVO, BRVO, DME u CNV mijopika.

2. X'ghandek tkun taf qabel ma tinghata Aflibercept

Mhux se tinghata Aflibercept

- jekk inti **allergiku** għal aflibercept jew għal xi sustanza ohra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- jekk inti għandek infezzjoni attiva jew issuspettata fl-ghajn jew madwar l-ghajn (infezzjoni okulari jew periokulari).
- jekk inti għandek infjammazzjoni severa fl-ghajn (indikata minn uġigh jew hmura).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tinghata Yesafili

- jekk għandek glawkoma.
- jekk tara jew rajt fil-passat lehhiet ta' dawl jew tikek u jekk ikollok zieda f'daqqa fid-daqs u n-numru ta' tikek.
- jekk twettqet kirurgija jew tkun ippjanata kirurgija f'ghajnejk fl-erba' ġimgħat ta' qabel jew li ġejjin.
- jekk għandek forma severa ta' CRVO jew BRVO (CRVO iskemika jew BRVO), trattament b'Yesafili mhux rakkomandata.

Barra dan, huwa importanti għalik li tkun taf li

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

L-użu sistemiku ta' inibituri ta' VEGF, sustanzi simili għal dawk li jinsabu f'Yesafili, huwa potenzjalment relatat mar-riskju li emboli tad-demmm jimblukaw kanali tad-demmm (avvenimenti trombo-emboliċi arterjali) li jista' jwassal għal attakk tal-qalb jew puplesija. Hemm riskju teoretiku li jistghu jsehhu avvenimenti bħal dawn wara injezzjoni ta' Yesafili fl-ghajn. Hemm dejta limitata dwar is-sigurtà ta' trattament ta' pazjenti b'CRVO, BRVO, DME u CNV mijopika li kellhom puplesija jew puplesija żgħira (attakk iskemiku temporanju) jew attakk tal-qalb fl-aħħar 6 xhur. Jekk xi waħda minn dawn tapplika għalik, Yesafili se jinghata b'attenzjoni. Hemm biss esperjenza limitata fit-trattament ta'

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

M'hemmx esperjenza fit-trattament ta'

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

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

Tfal u adolexxenti

L-użu ta' aflibercept fi tfal jew adolexxenti taħt it-18-il sena ma ġiex studjat.

Mediċini oħra u Yesafili

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

Tqala u treddigh

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

Sewqan u thaddim ta' magni

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

Yesafili fih

- anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull unità ta' dożaġġ, jiġifieri essenzjalment "hielsa mis-sodium".
- 0.015 mg ta' polysorbate 20 f'kull doża ta' 0.05 ml li hija ekwivalenti għal 0.3 mg/ml. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi. Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek xi allergiji magħrufa

3. Kif se tinghata Yesafili

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

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

Yesafili jinghata bhala injezzjoni fl-ghajn (injezzjoni gol-vitriju).

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

AMD imxarrba

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Edima makulari diabetika (DME - diabetic macular oedema)

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

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

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

CNV mijopika

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

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

Jekk il-kondizzjoni tieghek tgħaddi u mbagħad terġa' toħroġ mill-ġdid, it-tabib tieghek jista' jerga' jibda t-trattament. It-tabib tieghek se jiddeċiedi dwar l-iskeda ta' eżaminazzjonijiet ta' segwitu. Istruzzjonijiet għall-użu dettaljati qed jinghataw fi tmiem il-fuljett taħt "Kif tipprepara u taġhti

Yesafili.

Jekk tinsa tiehu doża ta' Yesafili

Aghmel appuntament gdid għal vista u injezzjoni.

Jekk twaqqaf it-trattament b'Yesafili

Kellem lit-tabib tiegħek qabel twaqqaf it-trattament.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

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

Bl-ghoti ta' aflibercept, jista' jkun hemm xi effetti sekondarji li jaffettwaw lill-ghajnejn li jseħhu minhabbal-proċedura tal-injezzjoni. Uħud minn dawn jistgħu jkunu **serji** u jinkludu **telf tal-vista, infezzjoni serja jew infjammazzjoni ġewwa l-ghajn** (endofthalmite), **qluġh, tiċrita jew fsada mis-saff sensittivghad-dawl fin-naħa ta' wara tal-ghajn** (qluġh jew tiċrita tar-retina), **il-lenti tiċċajpar** (katarretta), **fsada ġewwa l-ghajn** (emorraġija fil-vitriju), **qluġh tas-sustanza li qisgħa ġell ġewwa l-ghajn minnmar-retina** (qluġh tal-vitriju), u **żieda tal-pressjoni ġewwa l-ghajn**, ara sezzjoni 2. Dawn l-effetti sekondarji serji li jaffettwaw lill-ghajnejn seħħew f'inqas minn injezzjoni waħda f'1,900 injezzjoni fl-istudji kliniċi.

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

Lista ta' effetti sekondarji rrappurtati

Li ġejja hija lista tal-effetti sekondarji rrappurtati li jistgħu jkunu marbuta mal-proċedura tal-injezzjoni jew mal-medicina. Jekk jogħġbok t'allermax ruhek, jista' ma jkollok l-ebda wiehed minn dawn.

Dejjem iddiskuti kwalunkwe effett sekondarju suspettat mat-tabib tiegħek.

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

- deterjorament tal-vista
- fsada fil-parti ta' wara tal-ghajn (emorraġija fir-retina)
- ghajn hamra ikkawżata minn fsada minn kanali żgħar tad-demmi fis-saffi ta' barra tal-ghajn
- uġiġh fl-ghajn

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

- qluġh jew tiċrita ta' wiehed mis-saffi fin-naħa ta' wara tal-ghajn, li jwassal għal leħh ta' dawl flimkien ma tikek li kultant javanzaw għal telf tal-vista (tiċrita*/qluġh tal-epitelju tal-pigment tar-retina, qluġh/tiċrita tar-retina)
 - *Kondizzjonijiet magħrufa li huma assoċjati ma' AMD imxarrba; osservati f'pazjenti b'AMD imxarrba biss.
- degenerazzjoni tar-retina li tikkawża disturb fil-vista
- fsada fl-ghajn (emorraġija fil-vitriju)
- ċertu forum ta' ċpar fil-lenti (katarretti)
- ħsara fis-saff ta' quddiem tal-boċċa tal-ghajn (il-kornea)
- żieda fil-pressjoni ġewwa l-ghajn
- tikek li jiċċaqalqu fil-vista (tikek)
- qluġh tas-sustanza qisgħa ġel ta' ġol-ghajn minn mar-retina (qluġh tal-vitriju, li jwassal għal leħh ta' dawl flimkien ma tikek)

- sensazzjoni ta' xi haġa barranija fl-ġhajn
- żieda fid-dmugħ
- nefha tal-kappell tal-ġhajn
- fsada fis-sit tal-injezzjoni
- ħmura fl-ġhajn

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

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

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

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

Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)

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

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

L-użu sistemiku ta' inibituri ta' VEGF, sustanzi simili għal dawki li jinsabu f'Yesafili, huwa potenzjalment relatat mar-riskju ta' emboli tad-demmi li jimblukkaw kanali tad-demmi (avvenimenti tromboemboliċi fl-arterji) li jistgħu jwasslu għall-attakk tal-qalb jew puplesija. Hemm riskju teoretiku ta' avvenimenti bħal dawn wara injezzjoni ta' aflibercept fl-ġhajn. Bħal bil-proteini terapewtiċi kollha, hemm possibbiltà ta' reazzjoni immuni (formazzjoni ta' antikorp) b'aflibercept.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Yesafili

- Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta wara JIS.Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Aħżen fi friġġ (2 °C sa 8 °C). Tagħmlux fil-friża.
- Il-folja mhux miftuħa tista' tinħażen barra mill-friġġ taħt 25 °C sa 72 siegħa.
- Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.
- Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadexx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni

ohraX'fih Yesafili

- Is-sustanza attiva hi: aflibercept. Siringa mimlija għal-lest waħda fiha volum li jista' jista' jiġi estratt ta' mill-inqas 0.09 mL, ekwivalenti għal mill-inqas 3.6 mg aflibercept. Siringa mimlija għal-lest waħda tagħti doża ta' 2 mg aflibercept f'0.05 mL.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma: histidine, histidine hydrochloride monohydrate, polysorbate 20 (E432), trehalose dihydrate u ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher Yesafili u l-kontenut tal-pakkett

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

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13 DUBLIN
Ireland D13 R20R

Manifattur

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Block B, The Crescent Building,
Santry Demesne Dublin
D09 C6X8
Ireland

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

België/Belgique/Belgien Biocon Biologics
Belgium BV Tél/Tel: 0080008250910

Lietuva
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

България
Biosimilar Collaborations Ireland Limited Тел:
0080008250910

Luxembourg/Luxemburg
Biosimilar Collaborations Ireland Limited Tél/Tel:
0080008250910

Česká republika
Biocon Biologics Germany GmbH Tel:
0080008250910

Magyarország
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Danmark
Biocon Biologics Finland OY Tlf:
0080008250910

Malta
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Deutschland
Biocon Biologics Germany GmbH Tel:
0080008250910

Nederland
Biosimilar Collaborations Ireland Limited Tel:
0080008250910

Eesti

Biosimilar Collaborations Ireland Limited Tel:
0080008250910

Ελλάδα

Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ
Ι.Κ.Ε
Τηλ.: 0080008250910

España

Biocon Biologics Spain S.L. Tel: 0080008250910

France

Biocon Biologics France S.A.S Tel:
0080008250910

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH Tel:
0080008250910

Ireland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited Tel:
1800 777 794

Ísland

Biocon Biologics Finland OY Sími: +345 800
4316

Italia

Biocon Biologics Spain S.L. Tel: 0080008250910

Κύπρος

Biosimilar Collaborations Ireland Limited Τηλ:
0080008250910

Latvija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited Tel:
0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY Tlf: +47 800 62
671

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH Tel:
0080008250910

Polska

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L. Tel: 0080008250910

România

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH Tel:
0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige

Biocon Biologics Finland OY Tel:
0080008250910

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

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

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

Kif tipprepara u taghti Yesafili

Is-siringa mimlija għal-lest għandha tintuża biss **għat-trattament ta' għajn wahda**. Tiftaħx il-folja tas-siringa mimlija għal-lest sterili barra mill-kamra nadifa fejn se tingħata.

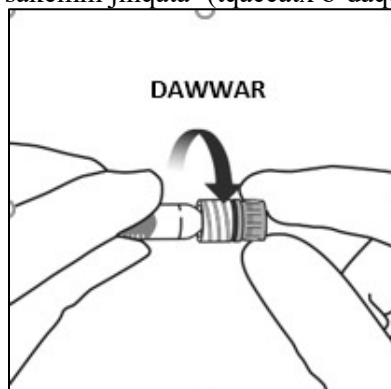
Is-siringa mimlija għal-lest fiha aktar mid-doża rakkomandata ta' 2 mg aflibercept (ekwivalenti għal 0.05 mL). Il-volum żejjed għandu jintrema qabel l-għoti.

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

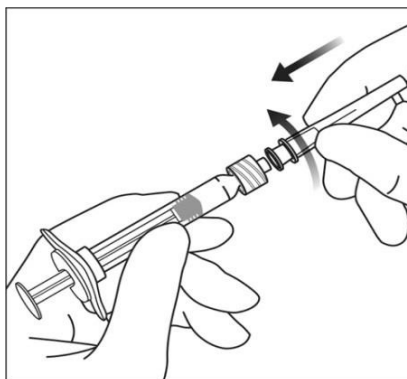
Il-folja mhux miftuħa tista' jinħażen barra mill-frigġ f'temperatura taht 25 °C sa 72 siegħa. Wara li tinfetħ il-folja, ipproċedi f'kondizzjonijiet aseptiċi. Għall-injezzjoni għol-vitriju għandha tintuża labra għall-injezzjoni ta' 30 G x ½ pulzier.

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

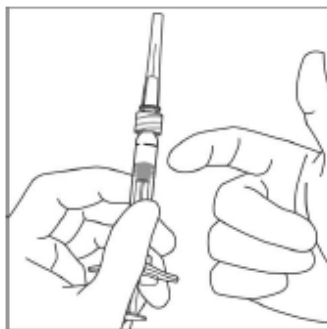
1. Meta lest għall-għoti ta' Yesafili, iftaħ il-kartuna u neħhi l-folja sterilizzata. B'attenzjoni iftaħ il-folja billi tqaxxar waqt li tiżgura l-isterilità tal-kontenut tagħha. Żomm is-siringa fit-trej sterili sakemm tkun lest għall-immuntar.
2. Bl-użu ta' teknika asettika, neħhi s-siringa mill-folja sterilizzata.
3. Biex tneħhi l-għatu tas-siringa, żomm is-siringa f'id wahda waqt li tuża' l-id l-oħra biex taqbad l-għatu tas-siringa bis-sebgha l-kbir u s-sebgha werrej. Jekk jogħġbok innota: Għandek tneħhi l-għatu tas-siringa billi ddawwru sakemm jinqata' (tqaċċatx b'daqqa ta' saba).



4. Biex tevita li tikkomprometti l-isterilità tal-prodott, tiġbidx il-plaġer lura.
5. Bl-użu ta' teknika asettika, ilwi b'mod sod il-labra tal-injezzjoni fuq il-ponta Luer-lock tas-siringa.

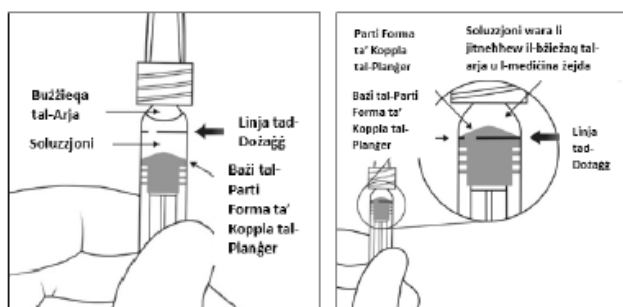


6. Waqt li żżomm is-siringa bil-labra tippona 'l fuq, iċċekkja s-siringa għall-bżieġaq. Jekk ikun hemm xi bżieġaq, tektek is-siringa bil-mod b'subgħajk sakemm il-bżieġaq jitilgħu 'l fuq.



- 7 Elimina l-bżieċaq kollha u **nehhi prodott mediċinali żejjed billi tghafas il-plunġer l-isfel bil-mod biex iġġib il-bażi tal-parti forma ta' koppla tal-plunġer (mhux il-ponta tal-parti forma ta' koppla) mal-linja tad-dożaġġ fuq is-siringa** (ekwivalenti għal 0.05 mL, jiġifieri 2 mg ta' aflibercept).

Nota: Dan it-tqegħid preċiż tal-plunġer huwa importanti ħafna, minħabba li tqegħid mhux tajjeb tal-plunġer jista' jwassal biex titwassal aktar jew inqas mid-doża ttikkettjata.



- 8 Injetta waqt li tagħfas il-plunġer b'attenzjoni u bi pressjoni kostanti. Tapplikax pressjoni addizzjonali ladarba l-plunġer ikun laħaq il-qiegħ tas-siringa. **Tagħtix is-soluzzjoni residwa osservata fis-siringa.**
- 9 Is-siringa mimlija għal-lest hija għall-użu ta' darba biss. L-estrazzjoni ta' dozi multipli minn siringa mimlija għal lest tista' żżid ir-riskju ta' kontaminazzjoni u ta' infezzjoni sussegwenti. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Yesafili 40 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni f'kunjett Aflibercept

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

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

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

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhum Yesafili u għalxiex jintuza

Yesafili huwa soluzzjoni li tiġi injettata fl-għajjn għat-trattament ta' kondizzjonijiet fl-għajjn fl-adulti msejja

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

Aflibercept, is-sustanza attiva f'Yesafili, twaqqaf l-attività ta' grupp ta' fatturi, magħrufa bħala fattur tat-tkabbir tal-endotelju vaskulari A (VEGF-A - *vascular endothelial growth factor A*) u fattur tat-tkabbir tal-plaċenta (PIGF - *placental growth factor*).

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

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

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

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

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

2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Yesafili

Mhux ser tingħata Yesafili

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tingħata Yesafili:

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

Barra dan, huwa importanti għalik li tkun taf li:

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

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

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

Hemm biss esperjenza limitata fit-trattament ta'

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

M'hemmx esperjenza fit-trattament ta'

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

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

Tfal u adolexxenti

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

Mediċini oħra u Yesafili

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

Tqala u treddigh

Nisa li jistgħu johorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament u għal mill-inqas tliet xhur oħra wara l-aħħar injezzjoni ta' Yesafili.

M'hemmx esperjenza bl-użu ta' aflibercept f'nisa tqal. Yesafili m'għandux jintuża waqt it-tqala sakemm il-benefiċċju potenzjali ma jkunx akbar mir-riskju potenzjali għat-tarbija fil-ġuf. Jekk inti tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, iddiskuti dan mat-tabib tiegħek qabel trattament b'Yesafili.

Ammonti żgħar ta' aflibercept jistgħu jgħaddu fil-halib tas-sider tal-bniedem. L-effetti fuq trabi tattwelid/trabi li jkun qegħid jigu mreda' mhumex magħrufa. Yesafili mhux rakkomandat waqt it-treddigh. Jekk inti mara li qed treda', iddiskuti dan mat-tabib tiegħek qabel it-trattament b'Yesafili.

Sewqan u thaddim ta' magni

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

Yesafili fih

- anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull unità ta' dożaġġ, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.
- 0.015 mg ta' polysorbate 20 f'kull doża ta' 0.05 ml li huwa ekwivalenti għal 0.3 mg/ml. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi. Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek xi allergija magħrufa.

3. Kif se tingħata Yesafili

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

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

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

AMD imxarrba

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Edima makulari dijabetika (DME - diabetic macular oedema)

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

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

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

CNV mijopika

Pazjenti b'CNV mijopika se jiġu ttrattati b'injezzjoni waħda. Inti se tirċievi aktar injezzjonijiet biss jekk l-eżaminazzjonijiet tat-tabib tiegħek jiżvelaw li l-kondizzjoni tiegħek ma tġibitx. L-intervall bejn żewġ injezzjonijiet m'għandux ikun iqsar minn xahar.

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

Jekk tinsa tiehu doża ta' Yesafili

Aghmel appuntament ġdid għal vista u injezzjoni.

Jekk twaqqaf it-trattament b'Yesafili

Kellem lit-tabib tiegħek qabel twaqqaf it-trattament.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

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

Bl-ghoti ta' aflibercept, jista' jkun hemm xi effetti sekondarji li jaffettwaw lill-ghajnejn li jseħħu minhabba l-proċedura tal-injezzjoni. Uħud minn dawn jistgħu jkunu **serji** u jinkludu **telf tal-vista, infezzjoni serja jew infjammazzjoni ġewwa l-ghajn** (endoftalmite), **qluġh, tiċrita jew fsada mis-saff sensittiv għad-dawl fin-naħa ta' wara tal-ghajn** (qluġh jew tiċrita tar-retina), **il-lenti tiċċajpar** (katarretta), **fsada ġewwa l-ghajn** (emorraġija fil-vitriju), **qluġh tas-sustanza li qisgħa ġell ġewwa l-ghajn minn mar-retina** (qluġh tal-vitriju), u **żieda tal-pressure ġewwa l-ghajn**, ara sezzjoni 2.

Dawn l-effetti sekondarji serji li jaffettwaw lill-ghajnejn seħħew f'inqas minn injezzjoni waħda f'1 900 injezzjoni fl-istudji kliniċi.

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

Lista ta' effetti sekondarji rrappurtati

Li ġejja hija lista tal-effetti sekondarji rrappurtati li jistgħu jkunu marbuta mal-proċedura tal-injezzjoni jew mal-medicina. Jekk jogħġbok t'allermax ruħek, jista' ma jkollok l-ebda wiehed minn dawn.

Dejjem iddiskuti kwalunkwe effett sekondarju suspettat mat-tabib tiegħek.

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

- deterjorament tal-vista
- fsada fil-parti ta' wara tal-ghajn (emorraġija fir-retina)
- ghajn ħamra ikkawżata minn fsada minn kanali żgħar tad-demem fis-saffi ta' barra tal-ghajn
- uġiġh fl-ghajn

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

- qluġh jew tiċrita ta' wiehed mis-saffi fin-naħa ta' wara tal-ghajn, li jwassal għal leħh ta' daww flimkien ma tikek li kultant javanzaw għal telf tal-vista (tiċrita*/qluġh tal-epitelju tal-pigment tar-retina, qluġh/tiċrita tar-retina)
- degenerazzjoni tar-retina (li tikkawża disturb fil-vista)
- fsada fl-ghajn (emorraġija fil-vitriju)
- ċertu forom ta' ċpar fil-lenti (katarretti)
- ħsara fis-saff ta' quddiem tal-boċċa tal-ghajn (il-kornea)

- zieda fil-pressurejoni għewwa l-għajnejn
- tikek li jiċċaqalqu fil-vista (tikek)
- qluġ tas-sustanza qisgħa ġel ta' ġol-għajnejn minn mar-retina (qluġ tal-vitriju, li jwassal għal leħħ ta' dawli flimkien ma tikek)
- sensazzjoni ta' xi haġa barranija fl-għajnejn
- zieda fid-dmugħ
- nefha tal-kappell tal-għajnejn
- fsada fis-sit tal-injezzjoni
- ħmura fl-għajnejn

* Kondizzjonijiet magħrufa li huma assoċjati ma' AMD imxarrba; osservati biss f'pazjenti b'AMD imxarrba.

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

- reazzjonijiet allergiċi (sensittività eċċessiva)**
- infjammazzjoni serja jew infezzjoni għewwa l-għajnejn (endoftalmite)
- infjammazzjoni tal-ħabba jew ta' partijiet oħra tal-għajnejn (irrite, uveite, iridociklite, leħħa fil-kompartiment anterjuri)
- sensazzjoni mhux normali fl-għajnejn
- irritazzjoni tal-kappell tal-għajnejn
- nefha tas-saff ta' quddiem tal-boċċa tal-għajnejn (il-kornea)

** Kienu rrapportati reazzjonijiet allergiċi bħal raxx, ħakk, ħorriqija (urtikarja), u ftit każijiet ta' reazzjonijiet ta' allergija severa (anafilattika/anafilattojda).

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

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

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

- infjammazzjoni tal-parti l-bajda tal-għajnejn assoċjata ma' ħmura u uġiġ (sklerite)

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

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

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Yesafili

- Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta wara JIS.

- Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Ahžen fi friġġ (2 °C – 8 °C). Tagħmlux fil-friża.
- Il-kunjett mhux miftuħ jista' jinħażen barra mill-friġġ f'temperatura taħt 25 °C sa 24 siegħa.
- Ahžen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.
- Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni

ohra X'fih Yesafili

- Is-sustanza attiva hi: aflibercept. Kunjett wiehed fih volum li jista' jista' jiġi estratt ta' mill-inqas 0.1 mL, ekwivalenti għal mill-inqas 4 mg aflibercept. Kunjett wiehed jagħti doża ta' 2 mg aflibercept f'0.05 mL.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma: histidine; histidine hydrochloride monohydrate; polysorbate 20 (E 432); trehalose dihydrate u ilma għall-injezzjonijiet.

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

Kif jidher Yesafili u l-kontenut tal-pakkett

Yesafili huwa soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni) f'kunjett. Is-soluzzjoni hija bla kulur sa isfar ċar. Yesafili jiġi f'pakketti li fihom kunjett wiehed u labra biex tiffiltra waħda jew f'pakketti li fihom kunjett wiehed, labra biex tiffiltra waħda, siringa waħda u labra tal-injezzjoni waħda.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13 DUBLIN
L-Irlanda D13 R20R

Manifattur

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Block B, The Crescent Building,
Santry Demesne Dublin
D09 C6X8
L-Irlanda

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

België/Belgique/Belgien Biocon Biologics
Belgium BV Tél/Tel: 0080008250910

Lietuva
Biosimilar Collaborations Ireland Limited Tel:
0080008250910

България
Biosimilar Collaborations Ireland Limited Тел:
0080008250910

Luxembourg/Luxemburg
Biosimilar Collaborations Ireland Limited Tél/Tel:
0080008250910

Česká republika
Biocon Biologics Germany GmbH Tel:
0080008250910

Magyarország
Biosimilar Collaborations Ireland Limited Tel.:
0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY Tlf:
0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH Tel:
0080008250910

Eesti

Biosimilar Collaborations Ireland Limited Tel:
0080008250910

Ελλάδα

Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ
Ι.Κ.Ε Τηλ.: 0080008250910

España

Biocon Biologics Spain S.L. Tel: 0080008250910

France

Biocon Biologics France S.A.S Tel:
0080008250910

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH Tel:
0080008250910

Ireland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited Tel:
1800 777 794

Ísland

Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Italia

Biocon Biologics Spain S.L. Tel: 0080008250910

Κύπρος

Biosimilar Collaborations Ireland Limited Τηλ:
0080008250910

Latvija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited Tel: 0080008250910

Malta

Biosimilar Collaborations Ireland Limited Tel.:
0080008250910

Nederland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited Tel:
0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY Tlf: +47 800 62
671

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH Tel:
0080008250910

Polska

Biosimilar Collaborations Ireland Limited Tel:
0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L. Tel: 0080008250910

România

Biosimilar Collaborations Ireland Limited Tel:
0080008250910

Slovenija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited Tel:
0080008250910

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH Tel:
0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY Puh/Tel:
99980008250910

Sverige

Biocon Biologics Finland OY Tel:
0080008250910

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: <http://www.ema.europa.eu>

It-taghrif li jmiss qed jinghata għall-professjonisti tal-kura tas-sahha biss

Il-kunjett għandu jintuża biss għat-trattament ta' għajn wahda.

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

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

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

Għall-injezzjoni ġol-vitriju għandha tintuża labra tal-injezzjoni 30 G × ½ pulzier.

Figura A: Daqs tal-pakkett ta' kunjett 1 + labra biex tiffiltra 1 + siringa 1 + labra tal-injezzjoni 1

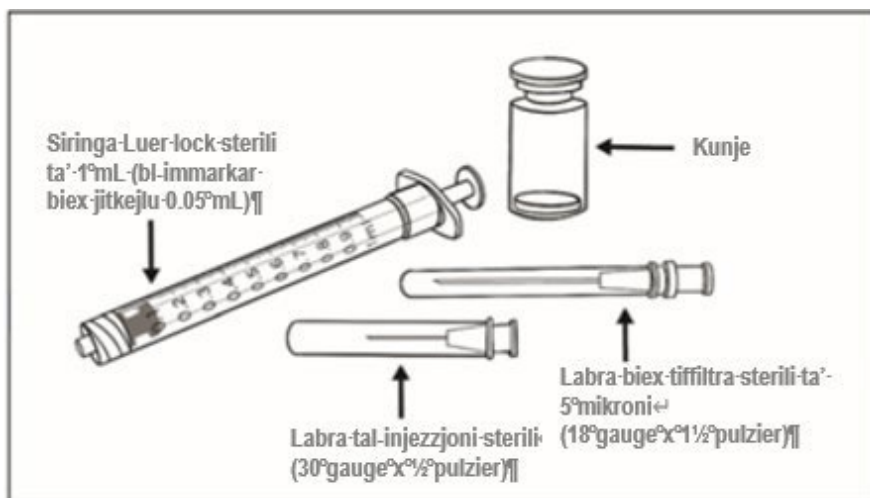
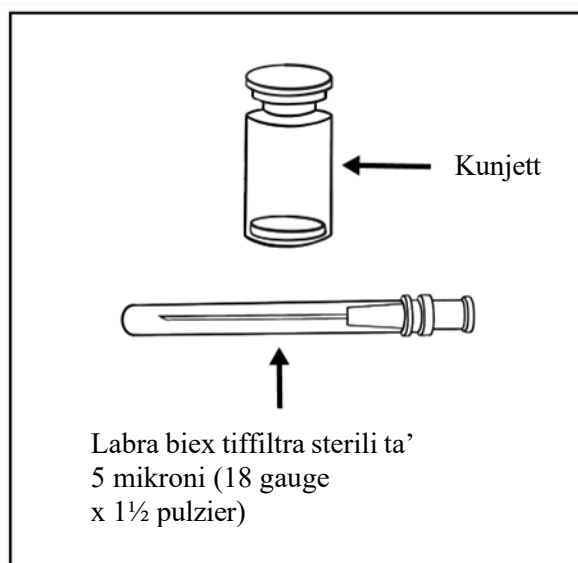
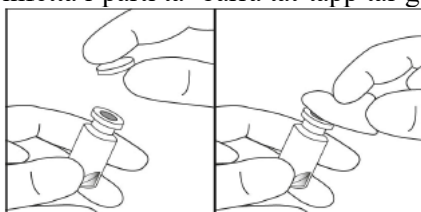


Figura B: Daqs tal-pakkett ta' kunjett 1 + labra biex tiffiltra 1



Istruzzjonijiet dwar l-użu

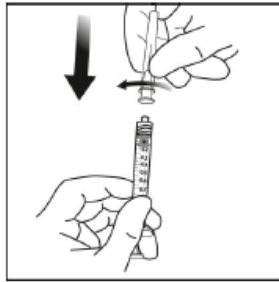
1. Neħhi l-għatu tal-plastik u ddisinfetta l-parti ta' barra tat-tapp tal-gomma tal-kunjett.



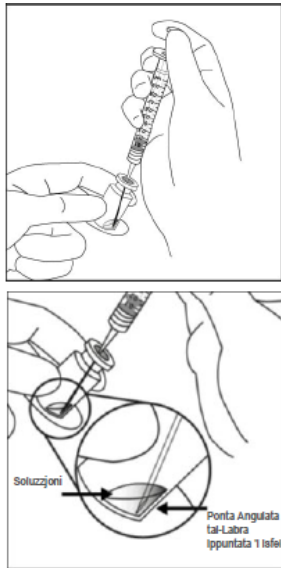
2. Il-labra biex tiffiltra 18-il G × 1½ pulzier u ta' 5 mikron tintuża biex tiġbed il-mediċina mill-

kunjett.

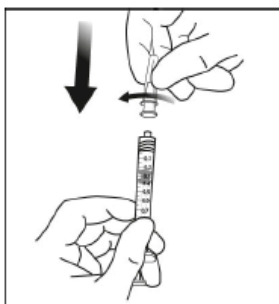
Nehhi l-labra biex tiffiltra 18-il G $\times$ 1½ pulzier u ta' 5 mikron u s-siringa ta' 1 mL mill-imballaġ tagħhom. Qabbad il-labra biex tiffiltra mas-siringa billi ddawwarha fuq il-ponta tas-siringa Luer Lock.



- 3 Imbotta l-labra biex tiffiltra fiċ-ċentru tat-tapp tal-kunjett sakemm il-labra tidhol kompletament fil-kunjett u t-tarf imiss il-qiegħ jew it-tarf tal-qiegħ tal-kunjett.
- 4 Bl-użu ta' teknika aseptika iġbed il-kontenut kollu tal-kunjett ta' Yesafili fis-siringa, waqt li żżomm il-kunjett wiċċu 'l fuq u kemmxejn immejjel biex tkun tista' tiġbed il-kontenut kollu b'mod aktar faċli. Biex tiskoraġġixxi l-introduzzjoni ta' arja, kun ċert li l-ponta angulata tal-labra biex tiffiltra tkun taħt il-wiċċ tal-likwidu. Kompli mejjel il-kunjett waqt li qed tiġbed u żomm il-ponta angulata tal-labra biex tiffiltra taħt il-wiċċ tal-likwidu.

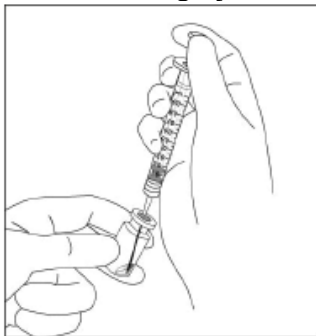


- 5 Kun żgur li l-bastun tal-plaġer ikun miġbud biżżejjed lura meta tkun qed tbattal il-kunjett biex tbattal il-labra biex tiffiltra kompletament.
- 6 Nehhi l-labra biex tiffiltra u armiha kif jixraq.
Nota: Il-labra biex tiffiltra m'għandhiex tintuża għall-injezzjoni ġol-vitriju.
- 7 Żgura li l-labra tal-injezzjoni 30 G $\times$ ½ pulzier tintuża għall-injezzjoni ġol-vitriju.
Nehhi l-labra tal-injezzjoni 30 G $\times$ ½ pulzier mill-imballaġ tagħha u qabbad il-labra tal-injezzjoni mas-siringa billi ddawwar sew il-labra tal-injezzjoni fuq il-ponta tas-siringa Luer lock.

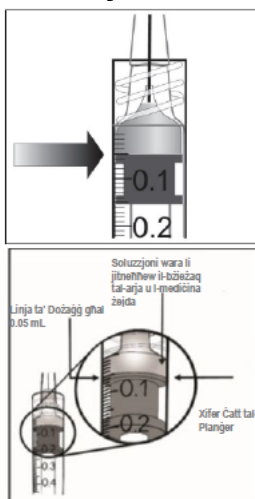


- 8 Meta tkun lest biex tagħtiha, nehhi l-protettur tal-labra tal-plastik minn mal-labra.

Waqf li żżomm is-siringa bil-labra tipponta 'l fuq, iċċekkja s-siringa għall-bżieżaq. Jekk ikun hemm xi bżieżaq, ttekk is-siringa bil-mod b' subgħajk sakemm il-bżieżaq jitolghu 'l fuq.



- 9 Elimina l-bżieżaq kollha u neħhi l-prodott mediċinali żejjed billi tagħfas il-plunġer l-isfel bil-mod biex iġġib it-tarf ta' tal-plunġer mal-linja li timmarka 0.05 mL fuq is-siringa.



- 10 Il-kunjett huwa għall-użu ta' darba biss. L-estrazzjoni ta' dozi multipli minn kunjett wiehed tista' żżid ir-riskju ta' kontaminazzjoni u infezzjoni sussegwenti.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.