

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Eylea 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' jista' jiġi 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 lil pazjenti adulti jew doża waħda ta' 0.01 mL li fiha 0.4 mg aflibercept lil trabi prematuri.

*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.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni)

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

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Eylea huwa indikat għall-adulti għat-trattament ta'

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

EYLEA huwa indikat fi trabi prematuri għat-trattament ta'

- retinopatija tal-prematurità (ROP, *retinopathy of prematurity*) b'marda ta' zona I (stadju 1+, 2+, 3 jew 3+), zona II (stadju 2+ jew 3+) jew marda AP-ROP (ROP posterjuri aggressiva).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Eylea huwa għall-injezzjoni ġol-vitriju biss.

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

Pozoloġija

AMD imxarrba

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Abbażi tal-ġudizzju tat-tabib ta' riżultati viżivi u/jew anatomiċi, l-intervall bejn trattament u ieħor jista' jinżamm ta' xahrejn jew jiġi individwalizzat, 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 anatomici tiddeterjoraw, l-intervall bejn it-trattament għandu jiġi mqassar skont il-bżonn. Intervalli ta' trattament ta' iqsar minn 4 ġimghat ma ġewx studjati (ara sezzjoni 5.1).

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

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

Neovaskularizzazzjoni korojdali mijopika

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

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

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

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

Retinopatija tal-prematurità (ROP, retinopathy of prematurity)

Id-doża rakkomandata għal Eylea hija ta' injezzjoni waħda ġol-vitriju ta' 0.4 mg aflibercept ekwivalenti għal 0.01 mL.

It-trattament ta' ROP jibda b'injezzjoni waħda għal kull għajn u jista' jingħata fiż-żewġ għajnejn fl-istess jum. B'kollox, jistgħu jingħataw sa 2 injezzjonijiet għal kull għajn fi żmien 6 xhur mill-bidu tat-trattament jekk ikun hemm sinjali ta' attività tal-marda. L-intervall tat-trattament bejn iż-2 doži injettati fl-istess għajn għandu jkun ta' mill-inqas 4 ġimghat.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment epatiku u/jew renali

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

Dejta disponibbli ma tissuggerixx il-bżonn ta' aġġustament fid-doża b'Eylea 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' Eylea fi tfal u adolexxenti b'età ta' inqas minn 18-il sena għal indikazzjonijiet ohra minbarra ROP ma ġewx determinati (ara sezzjoni 4.4). M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' Eylea 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 anestesija 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.

Immedjatement 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 adulti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jirrappurtaw kwalunkwe sintomi li jissuġġerixxu endoftalmite (eż. uġiġh fl-għajn, ħmura fl-għajn, fotofobija, vista mċajpra) mingħajr dewmien.

Pazjenti b'ROP għandhom jiġu osservati mill-professjonisti tal-kura tas-saħħa għal kwalunkwe sinjali li jissuġġerixxu endoftalmite (eż. ħmura/irritazzjoni tal-għajn, tnixxija mill-għajn, nefha tal-kappell tal-għajn, fotofobija).

Il-ġenituri u l-persuni li jieħdu ħsieb lill-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex josservaw u jirrappurtaw kwalunkwe sinjali li jissuġġerixxu endoftalmite mingħajr dewmien.

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

Adulti

Is-siringa mimlija għal-lest fiha aktar mid-doża rakkomandata ta' 2 mg aflibercept (ekwivalenti għal 0.05 mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni). Il-volum li jista' jiġi estratt tas-siringa huwa l-ammont li jista' jitneħħa mis-siringa u m'għandux jintuża kollu. Għas-siringa mimlija għal-lest ta' Eylea, 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 tneħħi l-bzieżaq tal-arja u l-prodott mediċinali żejjed, aghfas il-planger bil-mod **biex iġġib il-baži tal-parti forma ta' koppla tal-planger (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 tiddaħħal 3.5-4.0 mm wara l-limbus fil-ħofra 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.

Popolazzjoni pedjatrika

Għat-trattament ta' trabi prematuri, l-apparat tad-dożaġġ pedjatriku PICLEO flimkien mas-siringa mimlija għal-lest irid jintuża għall-għoti ta' doża waħda ta' 0.4 mg aflibercept (ekwivalenti għal 0.01 mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni) (ara sezzjoni 6.6).

Il-labra tal-injezzjoni għandha tiddaħħal fl-għajn 1.0 sa 2.0 mm mil-limbus bil-labra tipponta lejn in-nerv ottiku.

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

Pazjenti adulti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jirrappurtaw kwalunkwe sintomi li jissuġġerixxu endoftalmite jew kwalunkwe mill-avvenimenti msemmija hawn fuq mingħajr dewmien. Pazjenti b'ROP għandhom jiġu osservati minn professjonisti tal-kura tas-saħħa għal kwalunkwe sinjali li jissuġġerixxu endoftalmite (eż. ħmura/irritazzjoni tal-għajn, tnixxija mill-għajnejn, nefħa ta' tebqet il-għajn, fotofobija).

Il-ġenituri u l-persuni li jieħdu ħsieb lill-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex josservaw u jirrappurtaw kwalunkwe sinjali li jissuġġerixxu endoftalmite mingħajr dewmien.

Is-siringa mimlija għal-lest fiha aktar mid-doża rakkomandata ta' 2 mg aflibercept (ekwivalenti għal 0.05 mL) għal pazjenti adulti. Il-volum żejjed għandu jitneħħa qabel l-għoti (ara sezzjonijiet 4.2 u 6.6). Is-siringa mimlija għal-lest fiha aktar mid-doża rakkomandata ta' 0.4 mg (ekwivalenti għal 0.01 mL) għal trabi prematuri (ara sezzjoni 6.6). Is-siringa mimlija għal-lest għandha tintuża flimkien mal-apparat tad-dożaġġ pedjatriku PICLEO biex jiġi evitat volum oġhla minn dak rakkomandat li jista' jwassal għal żieda tal-pressjoni ġewwa l-għajn (ara sezzjonijiet 4.9 u 6.6).

Żidiet tal-pressjoni fl-għajn deheru fi żmien 60 minuta wara injezzjoni ġol-vitriju, inkluż wara injezzjoni b'Eylea (ara sezzjoni 4.8). Prekawzjoni speċjali hija meħtieġa f'pazjenti bi għawwara li ma tkunx ikkontrollata tajjeb (tinjettax Eylea waqt li l-pressjoni fl-għajn tkun ≥ 30 mmHg). Għalhekk fil-kazijiet 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'Eylea (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 rrapportati 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' attackki iskemiċi temporanji jew infart mijokardijaku fl-aħħar 6 xhur. Għandu jkun hemm attenzjoni meta jiġu kkurati pazjenti bħal dawn.

Oħrajn

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

- Is-sigurtà u l-effikaċja ta' terapija b'Eylea 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 oħra kontra VEGF (fattur tat-tkabbir tal-endotelju vaskulari) M'hemm l-ebda dejta disponibbli dwar l-użu ta' Eylea flimkien ma' prodotti mediċinali oħra kontra VEGF (sistemiċi jew fl-ghajnejn).
- 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'Eylea, għandu jkun hemm attenzjoni f'pazjenti b'dawn il-fatturi ta' riskju għal tiċrit tal-epitelju tal-pigment tar-retina.
- It-trattament għandu jinżamm milli tingħata f'pazjenti bi qluġ regmatogenuż tar-retina jew toqob fil-makula ta' stadju 3 jew 4.
- F'każ ta' tiċrita fir-retina id-doża għandha titwaqqaf u t-trattament m'għandux jitkompla qabel it-tiċrita tiġi mfejqa b'mod adegwat.
- Id-doża għandha tinzamm u t-trattament m'għandux jitkompla qabel it-trattament iprogrammat li jmiss f'każ ta':
 - tnaqqis fl-aħjar akutezza viżiva kkorreguta (BCVA - *best-corrected visual acuity*) ta' ≥ 30 ittra mqabbel mal-aħjar valutazzjoni tal-akutezza viżiva;
 - emorraġija taħt ir-retina li tinvolvi iċ-ċentru tal-fovea, jew, jekk id-daqs tal-emorraġija hija $\geq 50\%$, tal-erja totali tal-ferita.
- Id-doża għandha tinzamm għal 28 jum qabel jew wara f'każ ta' kirurġija imwettqa jew ipplanata fl-ghajnejn.
- Eylea 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-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.

Popolazzjoni pedjatrika

It-twissijiet u l-prekawzjonijiet għall-adulti japplikaw ukoll għal trabi prematuri b'ROP. Il-profil tas-sigurtà fit-tul fi trabi prematuri ma ġiex stabbilit.

Popolazzjonijiet b'data limitata

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

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

Informazzjoni dwar l-eċċipjenti

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull unità ta' dożaġġ, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

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

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni.

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

Popolazzjoni pedjatrika

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni.

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

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

Treddigh

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

Bħala miżura ta' prekawżjoni, it-treddigh mhux rakkomandat waqt l-użu ta' Eylea.

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

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

Reazzjonijiet avversi serji fl-għajnejn fl-għajn taht studju relatati mal-proċedura tal-injezzjoni seħħew f'inqas minn injezzjoni waħda minn 1,900 injezzjoni ta' Eylea 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-għajn (ara sezzjoni 4.4).

Ir-reazzjonijiet avversi osservati bl-aktar mod frekwenti (f'mill-inqas 5% tal-pazjenti kkurati b'Eylea) kienu emorraġija fil-konguntiva (25%), emorraġija fir-retina (11%), akutezza viżiva mnaqqsa (11%), uġiġh fl-għajn (10%), katarretta (8%), žieda fil-pressjoni ta' ġol-għajn (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' 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 $< 1/1,000$).

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

Tabella 1: Ir-reazzjonijiet avversi tal-medicina 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 imxarba, CRVO, BRVO, DME u CNV mijopika) jew waqt sorveljanza ta' wara t-tqeghid fis-suq

Klassi tas-Sistemi u tal-organi	Komuni ħafna	Komuni	Mhux komuni	Rari
Disturbi fis-sistema immuni			Sensittività eċċessiva***	
Disturbi fl-ghajnejn	Akutezza viżiva imnaqqsa, Emorragija fir-retina, Emorragija fil-konguntiva, Uġiġh fl-ghajn	Tiċrita fl-epitelju tal-pigment tar-retina*, Qlugh tal-epitelju tal-pigment tar-retina, Degenerazzjoni tar-retina, Emorragija fil-vitriju, Katarretta, Katarretta kortikali, Katarretta nukleari, Katarretta subkapsulari, Tahfir tal-kornea, Barxa fil-kornea, Żieda fil-pressjoni ta' ġol-ghajn, Vista mċajpra, Materjal fil-vitriju, Qlugh tal-vitriju, Uġiġh fis-sit tal-injezzjoni, Sensazzjoni ta' oġġett barrani fl-ghajnejn, Żieda fid-dmugh, Edima fil-kappell tal-ghajn, Emorragija fis-sit tal-injezzjoni, Keratite bil-ponot, Iperimija fil-konguntiva, Iperimija fl-ghajn	Endoftalmite**, Qlugh tar-retina, Tiċrita fir-retina, Irite, Uveite, Iridociklite, Nuqqas ta' lucidità tal-lenti, Difett fl-epitelju tal-kornea, Irritazzjoni fis-sit tal-injezzjoni, Sensazzjoni mhux normali fl-ghajn, Irritazzjoni tal-kappell tal-ghajn, Infjammazzjoni tal-kompartament anterjuri, Edima fil-kornea	Telf tal-vista, Katarretta trawmatika, Vitrite, Ipopijon

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

** Endoftalmite b'kultura pożittiva u b'kultura negattiva

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

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula

Fl-istudji ta' fażi III dwar AMD mxarrba, kien hemm żieda 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 Eylea.

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'Eylea 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'Eylea.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà ta' Eylea għat-ttrattament ta' ROP giet evalwata fi studju ta' fażi III li dam 6 xhur, li kien jinkludi 75 tarbija prematura ttrattati b'aflibercept 0.4 mg fil-linja bażi. Il-profil tas-sigurtà fit-tul fi trabi prematuri ma giex stabbilit.

Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati f'aktar minn pazjent wiehed ittrattat b'aflibercept 0.4 mg kienu qluġh tar-retina, emorraġija fir-retina, emorraġija fil-konguntiva, emorraġija fis-sit tal-injezzjoni, żieda fil-pressjoni ġewwa l-ġhajj u edima tal-kappell tal-ġhajj.

Ir-reazzjonijiet avversi stabbiliti għal indikazzjonijiet għall-adulti huma kkunsidrati applikabbli għal trabi prematuri b'ROP, għalkemm mhux kollha kienu osservati fl-istudju ta' fażi III.

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 imniżzla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

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

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Aflibercept huwa proteina rikombinanti magħmula permezz ta' fużjoni li tikkonsisti minn porzjonijiet ta' dominji ekstraċellulari 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 oġħla 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 anġioġeniċi 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. 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 korojċjali 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'Eylea (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-ttrattament, 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'gimġha 52 għall-gruppi ta' studju ta' Eylea 2 mg kull xahrejn u ranibizumab 0.5 mg kull xahar, rispettivament). Barra dan fil-punt ta' żmien ta' 52 gimġha, fl-istudju VIEW2 kien hemm tnaqqis medju f'CRT fuq OCT (-149 u -139 mikroni għall-gruppi ta' studju ta' Eylea 2 mg kull xahrejn, u ranibizumab 0.5 mg kull xahar, rispettivament). It-tnaqqis tad-daqs ta' CNV u t-tnaqqis f'CRT generalment kienu miżmuma fit-tieni sena tal-istudju.

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' Eylea 2 mg darba fix-xahar, segwiti minn injezzjoni waħda wara xahrejn ohra, u mbagħad komplew b'kors ta' ittratta u estendi b'intervalli bejn it-ttrattament varjabbli (aġġustamenti ta' gimagħtejn jew 4 gimġhat) sa intervall massimu ta' 16-il gimġha skont kriterji speċifikati minn qabel. Fil-gimġha 52, kien hemm tnaqqis medju fil-ħxuna tar-retina ċentrali (CRT - *central retinal thickness*) fuq OCT ta' -134.4 u -126.1 mikroni għall-grupp ta' aġġustament ta' gimagħtejn u l-grupp ta' aġġustament ta' 4 gimġhat, rispettivament. Il-proporzjon ta' pazjenti mingħajr fluwidu fuq OCT fil-gimġha 52 kien ta' 68.3% u 69.1% fil-gruppi ta' aġġustament ta' 2 u 4 gimġhat, rispettivament. It-tnaqqis fis-CRT generalment 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' Eylea 2 mg mibdi immedjatament wara l-ghoti 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 ġimgħa 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' Eylea 2 mg għal sitt xhur konsekuttivi, kien osservat rispons morfoloġiku konsistenti, rapidu u robust (kif imkejjel permezz ta' titjib f'CRT medja). F'ġimgħa 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 ġimgħa 100 f'COPERNICUS, ġimgħa 76 f'GALILEO, u ġimgħa 52 f'VIBRANT.

Edima makulari dijabetika

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

F'pazjenti kkurati b'Eylea, 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 ġimgħa 52 f'pazjenti ttrattati b'Eylea milli fil-grupp ta' kontroll li fih il-pazjenti rċevew il-lejżer, -192.4 u -183.1 mikroni għall-gruppi ta' Eylea 2Q8 u -66.2 u -73.3 mikroni għall-gruppi tal-kontroll, rispettivament. F'ġimgħa 100, it-tnaqqis inżamm b'-195.8 u -191.1 mikroni għall-gruppi ta' Eylea 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'ġimgħa 52, 27.7% u 29.1% tal-gruppi ta' Eylea 2Q8, u 7.5% u 14.3% tal-gruppi tal-kontroll, kellhom titjib ta' ≥ 2 passi fid-DRSS. F'ġimgħa 100, il-perċentwali rispettivi kienu ta' 32.6% u 37.1% tal-gruppi ta' Eylea 2Q8, u ta' 8.2% u 15.6% tal-gruppi tal-kontroll.

L-istudju VIOLET qabbel tliet korsijiet ta' dożaġġ differenti ta' Eylea 2 mg għat-trattament ta' DME wara mill-inqas sena ta' trattament f'intervalli fissi, fejn it-trattament inbeda b'5 dozi konsekuttivi ta' kull xahar segwiti b'dożaġġ kull xahrejn. F'ġimgħa 52 u ġimgħa 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'ġimgħa 52, u 2.3, -13.9 u -15.5 mikroni f'ġimgħa 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 Eylea 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 Eylea f'ġimgħa 24 (-79 mikroni u -4 mikroni għall-grupp ta' trattament ta' Eylea 2 mg u l-grupp ta' kontroll, rispettivament), li nżammet matul ġimgħa 48. Minbarra dan, id-daqs medju tal-leżjoni ta' CNV naqas.

Effikaċja klinika u sigurtà

AMD imxarrba

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Eylea 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'Eylea). 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'Eylea 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) Eylea mogħti b'doża ta' 2 mg kull 8 ġimgħat wara 3 dozi inizjali ta' darba kull xahar (Eylea 2Q8);
- 2) Eylea mogħti b'doża ta' 2 mg kull 4 ġimgħat (Eylea 2Q4);
- 3) Eylea mogħti b'doża ta' 0.5 mg kull 4 ġimgħat (Eylea 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.

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

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

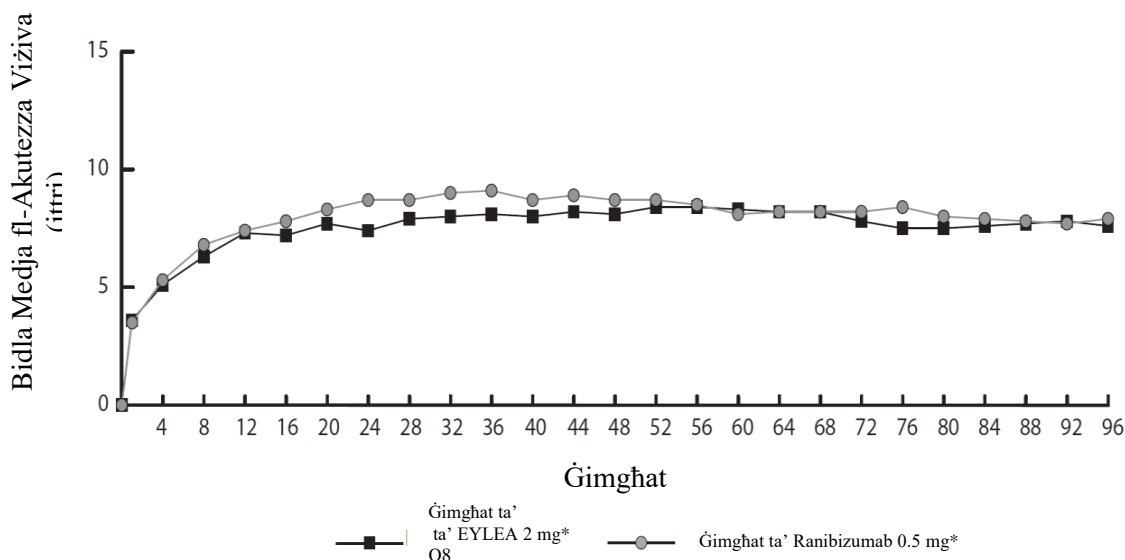
Riżultati dettaljati mill-analiżi kkombinata taż-żewġ studji huma muriġa f'Tabella 2 u Figura 1 hawn taht.

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

Riżultat tal-Effikaċja	Eylea 2Q8 ^{E)} (Eylea 2 mg kull 8 gimghat segwit minn 3 dozi inizjali ta' darba fix-xahar) (N = 607)		Ranibizumab 0.5Q4 (ranibizumab 0.5 mg kull 4 gimghat) (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'zieda 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' Eylea nieqes il-valur tal-grupp ta' ranibizumab. Valur pożittiv jiffavorixxi Eylea.
- ^{D)} Intervall ta' kunfidenza (CI - *confidence interval*) ikkalkulat b'approssimazzjoni normali
- ^{E)} Wara l-bidu tat-trattament bi tliet dozi ta' darba fix-xahar
- ^{F)} Intervall ta' kunfidenza li qiegħed sew 'l fuq minn -10% jindika nuqqas ta' inferjorità ta' Eylea għal ranibizumab

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



F'analisi ta' dejta kkombinata ta' VIEW1 u VIEW2, Eylea 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-istudju, l-effikaċja ġeneralment kienet miżmuma tul l-aħħar valutazzjoni f' ġimgħa 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-ttrattament ta' xahar wieħed biss.

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

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

ALTAIR kien studju ta' 96 ġimgħa 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' Eylea wara żewġ intervalli ta' aġġustament differenti (ġimgħtejn u 4 ġimgħat) ta' kors ta' dożaġġ ta' ittratta u estendi.

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

Il-punt primarju tal-effikaċja kien il-bidla medja fil-BCVA mil-linja bażi sa ġimgħa 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 ġimgħa 52.

F' ġimgħa 52, il-pazjenti fil-grupp ta' ittratta u estendi b'aġġustamenti ta' ġimgħtejn kisbu medja ta'

9.0 ittri mill-linja baži meta mqabbla ma' 8.4 ittri għal dawk fil-grupp ta' aġġustament ta' 4 ġimghat [differenza medja ta' LS f'ittri (CI ta' 95%): -0.4 (-3.8,3.0), ANCOVA]. Il-proporzjon ta' pazjenti li ma' tilfux ≥ 15 -il ittri fiż-żewġ gruppi ta' trattament kien simili (96.7% fil-grupp ta' aġġustament ta' ġimagħtejn u 95.9% f'dak ta' 4 ġimghat). Il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu ≥ 15 -il ittra f'ġimgha 52 kien ta' 32.5% fil-grupp ta' aġġustament ta' ġimagħtejn u 30.9% fil-grupp ta' aġġustament ta' 4 ġimghat. Il-proporzjon ta' pazjenti li estendew l-intervall ta' trattament tagħhom għal 12-il ġimgha jew aktar kien ta' 42.3% fil-grupp ta' aġġustament ta' ġimagħtejn u 49.6% fil-grupp ta' aġġustament ta' 4 ġimghat. Barra dan, fil-grupp ta' aġġustament ta' 4 ġimghat 40.7% tal-pazjenti ġew estizi 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 baži 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 irċievew medja ta' 3.6 u 3.7 injezzjonijiet, rispettivament. Matul il-perjodu ta' trattament ta' sentejn il-pazjenti rċievew medja ta' 10.4 injezzjonijiet.

Il-profil ta' sigurtà okulari u sistemici 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 doži 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 abbaži tad-deċiżjoni tal-investigatur. Mill-269 pazjent 62 pazjent irċievew dożaġġ aktar frekwenti mill-inqas darba matul il-kors tal-istudju. Dawn il-pazjenti baqgħu fl-istudju u rċievew 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 jerggħu jiġu estizi 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 baži 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' Eylea 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'Eylea). 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'Eylea kellhom età ta' 65 sena jew aktar, u madwar 18% (38/217) kellhom età ta' 75 sena jew aktar. Fiż-żewġ studji, il-pazjenti kienu assenjati b'mod *randomised* fi proporzjon ta' 3:2 biex jirċievu 2 mg Eylea kull 4 ġimghat (2Q4), jew għall-grupp ta' kontroll biex jirċievu injezzjonijiet mingħajr mediċina kull 4 ġimghat għal total ta' 6 injezzjonijiet.

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

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

Id-differenza bejn il-gruppi ta' trattament kienet statistikament sinifikanti favur Eylea 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 taht.

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

Riżultati tal-Effikaċja	COPERNICUS						GALILEO					
	Ġimgha 24		Ġimgha 52		Ġimgha 100		Ġimgha 24		Ġimgha 52		Ġimgha 76	
	Eylea 2 mg Q4 (N = 114)	Kontroll (N= 73)	Eylea 2 mg (N = 114)	Kontroll ^{E)} (N =73)	Eylea ^{F)} 2 mg (N= 114)	Kontroll ^{E,F)} (N=73)	Eylea 2 mg Q4 (N = 103)	Kontroll (N = 68)	Eylea 2 mg (N = 103)	Kontroll (N = 68)	Eylea ^{G)} 2 mg (N = 103)	Kontroll ^{G)} (N = 68)
Proporzjon ta' pazjenti b'zieda ta' ≥15-il ittra mil-linja bażi	56%	12%	55%	30%	49.1%	23.3%	60%	22%	60%	32%	57.3%	29.4%
Differenza miżuna ^{A,B,E)} (CI ta' 95%)	44.8% (33.0, 56.6)		25.9% (11.8, 40.1)		26.7% (13.1, 40.3)		38.3% (24.4, 52.1)		27.9% (13.0, 42.7)		28.0% (13.3, 42.6)	
valur p	p < 0.0001		p = 0.0006		p=0.0003		p < 0.0001		p = 0.0004		p=0.0004	
Bidla medja f'BCVA ^{C)} kif imkejjel mill-puntegġ 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%)	21.7 (17.4, 26.0)		12.7 (7.7, 17.7)		11.8 (6.7, 17.0)		14.7 (10.8, 18.7)		13.2 (8.2, 18.2)		7.6 (2.1, 13.1)	
valur p	p < 0.0001		p < 0.0001		p < 0.0001		p < 0.0001		p < 0.0001		p=0.0070	

A) Id-differenza hi Eylea 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) aġġustat għar-regjun (l-Amerika kontra l-bqija tad-dinja għal COPERNICUS u l-Ewropa kontra l-Asja/Pacifiku għal GALILEO) u għall-kategorija ta' BCVA fil-linja bażi (> 20/200 u ≤ 20/200)

C) BCVA - *Best Corrected Visual Acuity*: L-Ahjar Akutezza Viżiva Kkoreġuta

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

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

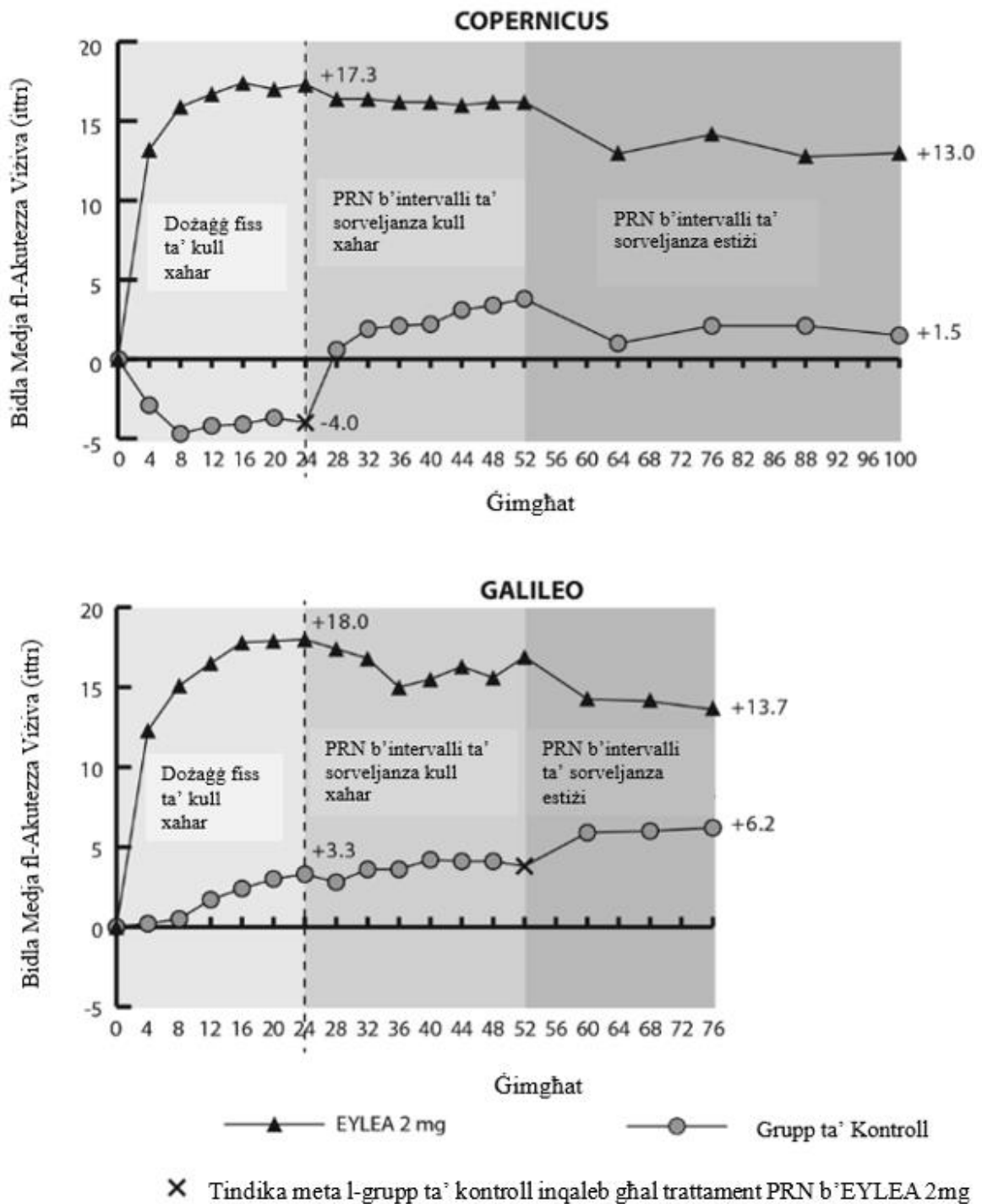
SD - *Standard deviation*: Devjazzjoni standard

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, regjun (l-Amerika kontra l-bqija tad-dinja għal COPERNICUS u l-Ewropa kontra l-Asja/Pacifiku għal GALILEO) u għall-kategorija ta' BCVA fil-linja bażi (> 20/200 u ≤ 20/200)

- E) Fl-istudju COPERNICUS, il-pazjenti tal-grupp ta' kontroll setgħu jirċievu Eylea fuq bażi skont il-bżonn bi frekwenza sa kull 4 ġimgħat matul ġimgħa 24 sa ġimgħa 52; il-pazjenti kellhom visti kull 4 ġimgħat.
- F) Fl-istudju COPERNICUS, il-pazjenti fil-grupp ta' kontroll kif ukoll dawk ta' Eylea 2 mg irċeview Eylea 2 mg fuq bażi skont il-bżonn bi frekwenza sa kull 4 ġimgħat li bdew minn ġimgħa 52 sa ġimgħa 96; il-pazjenti kellhom visti mandatorji kull 3 xhur iżda setgħu ġew invistati b'mod aktar frekwenti sa kull 4 ġimgħat jekk meħtieġ.
- G) Fl-istudju GALILEO, il-pazjenti fil-grupp ta' kontroll kif ukoll dawk ta' Eylea 2 mg irċeview Eylea 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 Viziva skont il-Grupp ta' Trattament għall-Istudji COPERNICUS u GALILEO (Sett ta' Analizi Shiha)



F'GALILEO, 86.4% (n=89) mill-grupp ta' Eylea 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' Eylea 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' Eylea u 84.0% (n=42) fil-grupp mingħajr medicina.

F'COPERNICUS, 67.5% (n = 77) mill-grupp ta' Eylea 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' Eylea u 58.6% (n = 34) fil-grupp mingħajr medicina. Dawn il-proporzjonijiet kienu miżmuma

f'gimgha 100 b'76.8% (n = 76) fil-grupp ta' Eylea u 78% (n = 39) fil-grupp minghajr medicina. Pazjenti fil-grupp minghajr medicina kienu eligibbli biex jirchievu Eylea minn gimgha 24.

L-effett ta' beneficcju ta' trattament b'Eylea fuq il-funzjoni viziva kien simili fis-sottogrupperi fil-linja bazi ta' pazjenti perfuži u mhux perfuži. Effetti tat-trattament f'sottogrupperi ohra li setghu jigu evalwati (eż. età, sess, razza, akutezza viziva fil-linja bazi, dewmien ta' CRVO) f'kull studju b'mod generali kienu konsistenti mar-rizultati fil-popolazzjonijiet globali.

Fl-analizi tad-dejta kkombinata ta' GALILEO u COPERNICUS, Eylea wera bidliet klinikament sinifikanti mil-linja bazi fil-punt finali sekondarju tal-effikacja specifikat minn qabel tal-Kwestjonarju tal-Funzjoni Viziva tal-Istitut Nazzjonali tal-Ghajnejn (NEI VFQ-25 - *National Eye Institute Visual Function Questionnaire*). Id-daqs ta' dawn il-bidliet kien simili ghal dak osservat fi studji ppubblikati, li jikkorrispondu ghal zieda ta' 15-il ittra fl-Ahjar Akutezza Viziva Kkoreguta (BCVA - *Best Corrected Visual Acuity*).

Edima makulari sekondarja ghal BRVO

Is-sigurtà u l-effikacja ta' Eylea kienu evalwati fi studju randomised, b'aktar minn centru wiehed, *double-masked* u kkontrollat b'mod attiv f'pazjenti b'edima makulari sekondarja ghal BRVO (VIBRANT) li kienet tinkludi Okkluzjoni tal-Vina Hemi tar-Retina. Kienu kkurati u setghu jigu evalwati għall-effikacja total ta' 181 pazjent (91 b'Eylea). 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 ghal trattament b'Eylea 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 kawwali fi proporzjon ta' 1:1 ghal 2 mg Eylea mogħti kull 8 gimghat wara 6 injezzjonijiet inizjali ta' darba kull xahar jew ghal fotokoagulazzjoni bil-lejżer mogħtija fil-linja bazi (grupp ta' kontroll li fih il-pazjenti rċevew il-lejżer). Pazjenti fil-grupp ta' kontroll li fih irċevew il-lejżer setghu jirċievu fotokoagulazzjoni bil-lejżer addizzjonali (imsejha 'trattament ta' salvatagġ bil-lejżer') b'bidu minn gimgha 12, b'intervall minimu ta' 12-il gimgha. Abbaži ta' kriterji specifikati minn qabel, pazjenti fil-grupp tal-lejżer setghu jirċievu trattament ta' salvatagġ b'Eylea 2 mg minn gimgha 24, mogħti kull 4 gimghat ghal 3 xhur segwit minn kull 8 gimghat.

Fl-istudju VIBRANT, il-punt finali primarju tal-effikacja kien il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu zieda ta' mill-inqas 15-il ittra fil-BCVA f'gimgha 24 meta mqabbel mal-linja bazi u l-grupp ta' Eylea kien superjuri għall-grupp ta' kontroll li fih il-pazjenti rċevew il-lejżer.

Punt finali sekondarju tal-effikacja kien bidla fl-akutezza viziva f'gimgha 24 meta mqabbel mal-linja bazi, li kienet statistikament sinifikanti favur Eylea 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 irċevew trattament ta' salvatagġ b'Eylea b'bidu f'gimgha 24 (grupp ta' Kontroll Aktiv/Eylea 2 mg), li wassal ghal titjib fl-akutezza viziva b'madwar 5 ittri minn gimgha 24 sa gimgha 52.

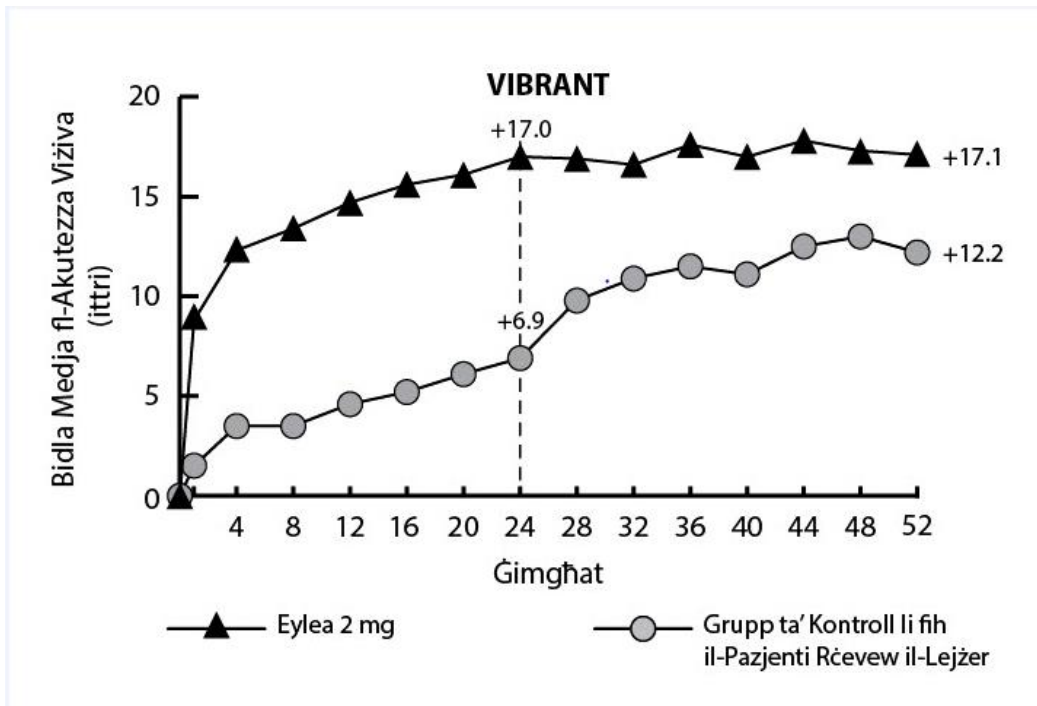
Rizultati dettaljati mill-analizi tal-istudju VIBRANT huma murija f'Tabella 4 u Figura 3 hawn taħt.

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

Riżultati tal-Effikaċja	VIBRANT			
	Ġimgha 24		Ġimgha 52	
	Eylea 2 mg Q4 (N = 91)	Kontroll Attiv (lejżer) (N = 90)	Eylea 2 mg Q8 (N = 91) ^{D)}	Kontroll Attiv (lejżer)/Eylea 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 imkejjel mill-punteġġ ta' ittri tal-ETDRS mil-Linja bażi (SD)	17.0 (11.9)	6.9 (12.9)	17.1 (13.1)	12.2 (11.9)
Differenza fil-medja ta' LS ^{A,C)} (CI ta' 95%) 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 Eylea 2 mg Q4 gimghat minghajr 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'Eylea 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 setghu jirċievu trattament ta' salvataġġ b'Eylea, jekk jilhqu għall-inqas kriterju ta' eligibilità wiehed speċifikat minn qabel. Total ta' 67 individwu f'dan il-grupp irċevew trattament ta' salvataġġ b'Eylea. Il-kors fiss għal trattament ta' salvataġġ b'Eylea kien ta' Eylea 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 Imkejgħla mill-Puntegħ ta' Ittri minn ETDRS mil-Linja Baži sa Ġimgha 52 fl-Istudju VIBRANT



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

Edima makulari dijabetika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Eylea 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'Eylea. 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'Eylea 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 wiehed minn 3 korsijiet ta' dożaġġ:

- 1) Eylea mogħti b'doża ta' 2 mg kull 8 ġimghat wara 5 injezzjonijiet inizjali ta' darba kull xahar (Eylea 2Q8);
- 2) Eylea mogħti b'doża ta' 2 mg kull 4 ġimghat (Eylea 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' Eylea setgħu jirċievu lejżer u pazjenti fil-grupp tal-kontroll setgħu jirċievu Eylea.

Fiz-żewġ studji, il-punt finali primarju tal-effikaċja kien il-bidla medja mil-linja baži f'BCVA f'ġimgha 52 u kemm il-grupp ta' Eylea 2Q8 kif ukoll dak ta' Eylea 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 taħt.

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

Rizultati tal-Effikaċja	VIVID ^{DME}						VISTA ^{DME}					
	Ġimgha 52			Ġimgha 100			Ġimgha 52			Ġimgha 100		
	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Eylea 2 mg Q4 (N = 136)	Kontroll Attiv (lejżer) (N = 132)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Eylea 2 mg Q4 (N = 136)	Kontroll Attiv (lejżer) (N = 132)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Eylea 2 mg Q4 (N = 154)	Kontroll Attiv (lejżer) (N = 154)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Eylea 2 mg Q4 (N = 154)	Kontroll Attiv (lejżer) (N = 154)
Bidla medja f'BCVA kif imkejjel mill-punteġġ ta' ittri minn ETDRS ^E mil-Linja bażi	10.7	10.5	1.2	9.4	11.4	0.7	10.7	12.5	0.2	11.1	11.5	0.9
Differenza fil-medja ta' LS ^{B,C,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 Aġġustata ^{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-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' Eylea 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 aġġustata skont ir-reġjun (Ewropa/Awstralja vs. il-Ġappun) għal VIVID^{DME} u storja medika ta' MI jew CVA għal VISTA^{DME}

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

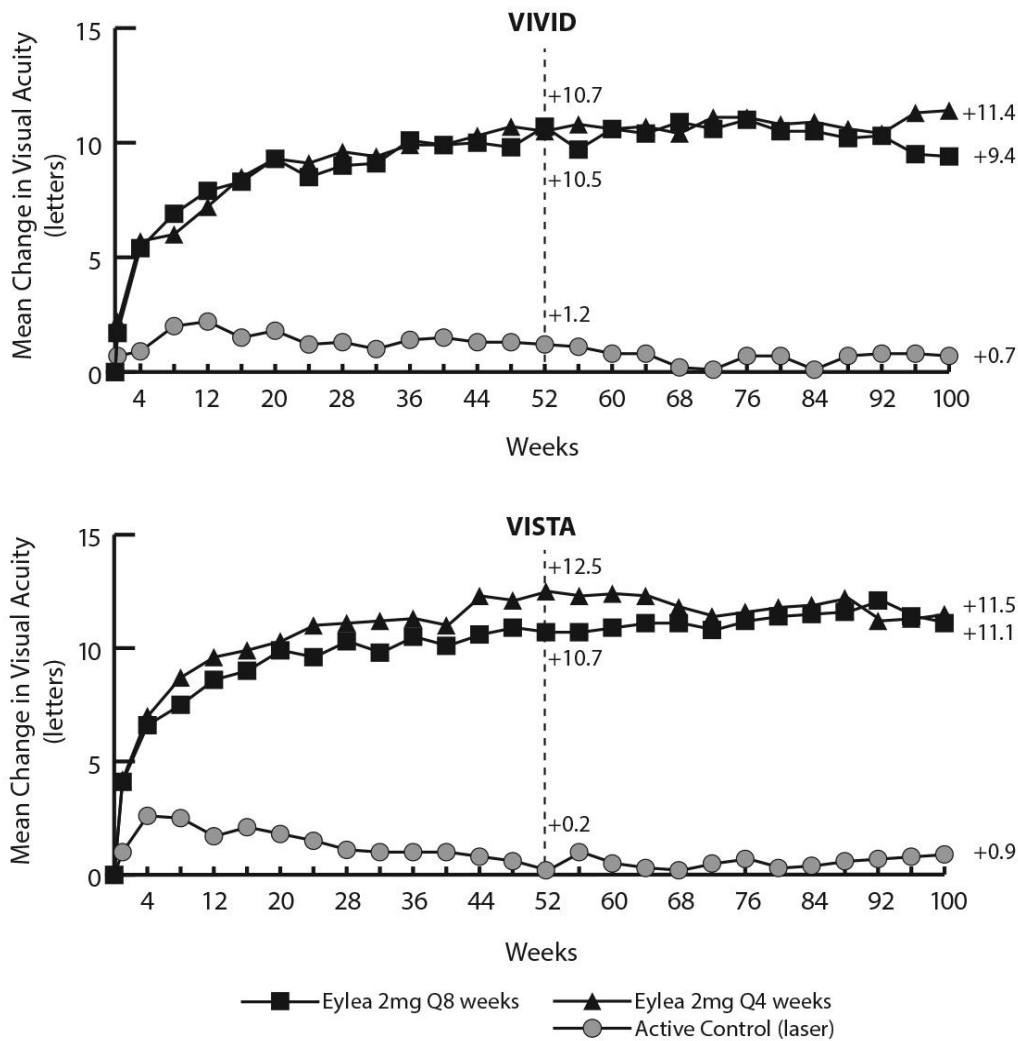
ETDRS - *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*: Studju dwar Trattament Bikri ta' Retinopatija Dijabetika

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

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

CI: Intervall ta' kunfidenza

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



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

Fl-istudji VIVID^{DME} u VISTA^{DME}, 36 (9%) u 197 (43%) pazjent irċevew terapija kontra VEGF qabel, rispettivament, b'perjodu ta' 3 xhur jew aktar fejn il-pazjenti ma hadux mediċina. 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 hadu inibitur ta' VEGF.

Pazjenti b'marda fiż-żewġ għajnejn kienu eliġibbli biex jirċievu trattament kontra VEGF fl-għajn l-oħra jekk stmat bħala meħtieġ mit-tabib. Fl-istudju VISTA^{DME}, 217 (70.7%) tal-pazjenti ta' Eylea rċevew injezzjonijiet ta' Eylea fiż-żewġ għajnejn sa ġimgħa 100; fl-istudju VIVID^{DME}, 97 (35.8%) tal-pazjenti ta' Eylea rċevew 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'ġimgħa 52, dan il-kors ta' trattament irriżulta f'pazjenti li rċevew medja ta' 9.2 injezzjonijiet, li huwa simili għan-numru ta' dozi mogħtija fil-grupp ta' Eylea 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' Eylea 2Q8 f'VIVID^{DME} u VISTA^{DME}. Fi Protokoll T kienet osservata zieda

medja ta' 13.3 ittri bi 42% tal-pazjenti jżidu mill-inqas 15-il ittra fil-vista mil-linja bażi. Ir-riżultati tas-sigurtà wrew li l-inċidenza globali ta' avvenimenti avversi fl-għajnejn u mhux fl-għajnejn (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 qabel tliet korsijiet ta' dożaġġ differenti ta' Eylea 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' Eylea 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 Eylea 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' Eylea 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 ($p < 0.0001$ għaż-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-profilu tas-sigurtà okulari u sistemiċi fit-3 gruppi ta' trattament kollha kienu simili għal dawk osservati fl-istudji pivitali 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' Eylea kienu evalwati fi studju *randomised*, b'aktar minn ċentru wiehed, *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'Eylea). 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'Eylea 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 Eylea 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' Eylea. 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 Eylea għall-punt finali primarju (bidla f'BCVA) u l-punt finali sekondarju konfermattiv tal-effikaċja (proporzjon ta' pazjenti li žiedu 15-il ittra f'BCVA) f'ġimgha 24 meta mqabbla mal-linja bażi. Differenzi għaż-żewġ punti finali inżammu tul ġimgha 48.

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

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

Riżultati tal-Effikaċja	MYRROR			
	Ġimgha 24		Ġimgha 48	
	Eylea 2 mg (N = 90)	Trattament minghajr mediċina (N = 31)	Eylea 2 mg (N = 90)	Trattament minghajr mediċina/ Eylea 2 mg (N = 31)
Bidla medja f' BCVA ^{B)} kif imkejjel 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' zieda 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

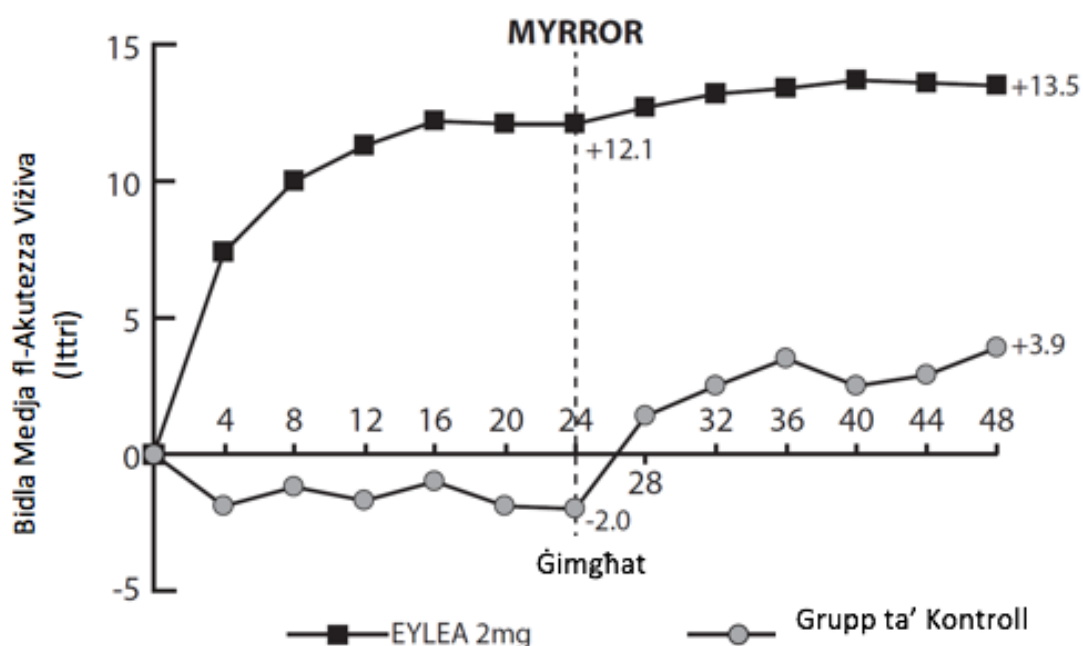
C) Medja ta' LS: Medja ta' least squares derivata minn mudell ANCOVA

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) aġġustat 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

Retinopatija tal-prematurità (ROP, retinopathy of prematurity)

L-effikaċja, is-sigurtà u t-tollerabilità ta' Eylea 0.4 mg għat-trattament ta' ROP fi trabi prematuri kienu evalwati abbażi tad-*data* ta' 6 xhur mill-istudju b'aktar minn ċentru wiehed, randomised, b'żewġ gruppi, *open-label* u bi grupp parallel FIREFLEYE, li ġie ddisinjat biex jiġi evalwat Eylea 0.4 mg mogħti bhala injezzjoni ġol-vitriju f'paragun mat-terapija tal-fotokoagulazzjoni bil-laser (laser). Pazjenti eliġibbli kellhom ROP li qatt ma rċevew trattament għaliha fil-passat ikklassifikata skont il-Klassifikazzjoni Internazzjonali għar-Retinopatija tal-Prematurità f'mill-inqas għajn waħda b'waħda mis-sejbiet fir-retina li ġejjin:

- ROP Żona I Stadju 1+, 2+, 3 jew 3+, jew
- ROP Żona II Stadju 2+ jew 3+, jew
- AP-ROP (ROP posterjuri aggressiva)

Il-pazjenti eliġibbli kellhom età tal-ġestazzjoni massima mat-twelid ta' 32 ġimġha jew piż tat-twelid massimu ta' 1,500 g. Il-pazjenti kienu jiżnu ≥ 800 g fil-jum tat-trattament.

Il-pazjenti kienu randomised fi proporzjon ta' 2:1 biex jirċievu Eylea 0.4 mg ġol-vitriju jew terapija bil-laser. Il-113-il pazjent ittrattati fil-linja bażi (Eylea 0.4 mg n=75; laser n=38) ġew evalwati għall-analiżi tal-effikaċja primarja.

Is-suċċess tat-trattament kien iddefinit bhala n-nuqqas ta' ROP attiva u riżultati strutturali mhux favorevoli fiż-żewġ għajnejn wara 24 ġimġha mill-bidu tat-trattament tal-istudju. Il-kriterju ta' suċċess (nuqqas ta' inferjorità ta' terapija b'Eylea 0.4 mg imqabbla ma' terapija konvenzjonali bil-laser) statistikament ma ntlahaqx, għalkemm is-suċċess tat-trattament kien numerikament kemmxejn oghla b'Eylea 0.4 mg (85.5%) meta mqabbel mal-laser (82.1%) wara 24 ġimġha. Madankollu, *data* disponibbli minn trabi b'età ta' sentejn fl-istudju ta' estensjoni FIREFLEYE NEXT (54 tarbija: 36 fil-grupp ta' Eylea 0.4 mg u 18 fil-grupp tal-laser) għandha tendenza li tikkonferma l-effikaċja fit-tul ta' Eylea 0.4 mg.

Il-magġoranza tal-pazjenti ttrattati b'Eylea 0.4 mg irċievew injezzjoni waħda f'kull għajn (78.7%) u kienu ttrattati fiż-żewġ għajnejn (94.7%). L-ebda pazjent ma rċieva aktar minn 2 injezzjonijiet f'kull għajn.

Tabella 7: Riżultati f'ġimġha 24 (FIREFLEYE)

Trattament	Suċċess tat-trattament		Paragun	Differenza fit-trattament ¹	CI ta' 90% ^{2,3}
	Probabbiltà stmata tar-rispons ¹	CI ta' 90% ²			
Eylea 0.4 mg (N=75)	85.5%	(78.0%, 91.3%)	Eylea 0.4 mg vs laser	3.4%	(-8%, 16.2%)
Laser (N=38)	82.1%	(70.5%, 90.8%)			

Ir-riżultati bbażati fuq analiżi Bayesian bl-użu ta' distribuzzjonijiet preċedenti mhux informattivi.

¹ Medjan ta' distribuzzjoni posterjuri

² CI: *Credible interval* (Intervall kredibbli)

³ Kriterju ta' suċċess: Limitu l-aktar baxx ta' CI ta' 90% 'il fuq minn -5%

Matul l-24 ġimġha tal-istudju, kien hemm proporzjon aktar baxx ta' pazjenti fil-grupp ta' Eylea 0.4 mg li qaleb għal modalità ta' trattament oħra minhabba nuqqas ta' rispons meta mqabbel mal-grupp tal-laser (10.7% vs. 13.2%).

Riżultati strutturali mhux favorevoli kienu rappurtati fi proporzjon simili ta' pazjenti fil-grupp ta' Eylea 0.4 mg (6 pazjenti, 8%) meta mqabbel mal-laser (3 pazjenti, 7.9%).

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat l-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'Eylea 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). Barra minn hekk, l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini rrinunzjat l-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'Eylea fil-gruppi tal-popolazzjoni pedjatrika li ġejjin f'ROP: trabi tat-twelid li twieldu fi żmienhom, trabi, tfal u adolexxenti.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

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

Assorbiment / Distribuzzjoni

Wara għoti ġol-vitriju Afibercept jiġi assorbit bil-mod mill-għajn fiċ-ċirkolazzjoni sistemika u fil-biċċa l-kbira huwa osservat fiċ-ċirkolazzjoni sistemika bhala kumpless inattiv u stabbli ma' VEGF; madankollu "afibercept 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' afibercept hieles (C_{max} sistemika) kienu baxxi, b'medja ta' madwar 0.02 mikrogrammi/mL (firxa 0 sa 0.054) fi żmien 1 sa 3 ijiem wara injezzjoni ġol-vitriju ta' 2 mg, u ma setgħux jiġu osservati ġimagħtejn wara d-dożaġġ fi kwazi l-pazjenti kollha. Afibercept ma jakkumulax fil-plażma meta jingħata ġol-vitriju kull 4 ġimgħat.

Il-konċentrazzjoni massima medja fil-plażma ta' afibercept hieles hija madwar 50 sa 500 darba inqas mill-konċentrazzjoni ta' afibercept 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' afibercept 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' afibercept hieles hija aktar minn 100 darba inqas mill-konċentrazzjoni ta' afibercept 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' afibercept hieles fil-plażma kienet simili b'valuri fil-firxa ta' 0.03 sa 0.05 mikrogrammi/mL u valuri individwali li ma qabzux 0.14-il mikrogramma/mL. Wara dan, il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' afibercept hieles naqsu għal valuri taħt jew qrib il-limitu l-aktar baxx ta' kwantifikazzjoni generalment fi żmien ġimgħa; konċentrazzjonijiet li ma setgħux jiġu osservati intlaħqu qabel l-għoti li jmiss wara 4 ġimgħat fil-pazjenti kollha.

Eliminazzjoni

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

Afibercept hieles jehel ma' VEGF biex jiffirma kumpless stabbli u inert. Bhal ma bi proteini kbar oħra, kemm afibercept hieles kif ukoll dak marbut huma mistennija li jitneħħew permezz ta' kataboliżmu proteolitiku.

Indeboliment renali

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

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

Il-proprietajiet farmakokinetiċi ta' aflibercept ġew evalwati fi trabi prematuri b'ROP b'doża ta' 0.4 mg aflibercept (għal kull għajn). Wara injezzjoni ġol-vitriju, il-konċentrazzjonijiet ta' aflibercept ħieles u marbut kienu oġġla minn dawk osservati f'pazjenti adulti b'AMD imxarrba li kienu qed jirċievu 2 mg (f'għajn waħda) iżda aktar baxxi minn wara għoti ġol-vini tad-doża massima ttollerata ta' 1 mg/kg f'pazjenti adulti. Il-konċentrazzjonijiet medji ta' aflibercept ħieles niżlu għal madwar 0.13 mikrogramma/mL f'gimġha 4 wara d-dożaġġ. Il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' aflibercept ħieles niżlu għal valuri taht jew qrib il-limitu l-aktar baxx tal-kwantifikazzjoni fi żmien madwar 8 gimġhat. Il-konċentrazzjonijiet medji ta' aflibercept marbut aġġustat żdiedu sa 1.34 mikrogramma/mL f'gimġha 4 u niżlu minn hemm 'il quddiem. Analizi PK/PD esploratorja wriet li m'hemm l-ebda relazzjoni bejn il-konċentrazzjonijiet sistemici ta' aflibercept u l-effetti farmakodinamiċi bħal bidliet fil-pressjoni tad-demem.

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 sistemici kkunsidrati sostanzjalment aktar mill-esponiment massimu fil-bniedem wara għoti ġol-vitriju ta' doża klinika intenzjonata u dan jindika rilevanza żgħira għall-użu kliniku.

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

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

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

Effetti fuq il-fertilità maskili u femminili kienu evalwati bħala parti minn studju ta' 6 xhur fix-xadini b'għoti ta' aflibercept fil-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 ħieles osservati bid-doża ta' 3 mg/kg fil-vini, l-esponimenti sistemici kienu madwar 4,900 darba u 1,500 darba oġġla, rispettivament, mill-esponiment osservat fil-bnedmin wara doża ġol-vitriju ta' 2 mg. Il-bidliet kollha kienu reversibbli.

6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Polysorbate 20 (E 432)

Sodium dihydrogen phosphate, monohydrate (għall-aġġustament tal-pH)

Disodium hydrogen phosphate, heptahydrate (għall-aġġustament tal-pH)

Sodium chloride

Sucrose

Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

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

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Ahžen fi friġġ (2 °C sa 8 °C).

Tagħmlux fil-friża.

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

Il-folja mhux miftuħa tista' tinħażen barra mill-friġġ f' temperatura taht 25 °C sa 24 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-planger (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 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Is-siringa mimlija għal-lest hija għall-użu ta' darba f'għajn waħda biss. L-estrazzjoni ta' dozi 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) għal pazjenti adulti u 0.4 mg aflibercept (ekwivalenti għal 0.01 mL) għal trabi prematuri. Ara s-sezzjonijiet li ġejjin "Użu fil-popolazzjoni adulta" u "Użu fil-popolazzjoni pedjatrika".

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:

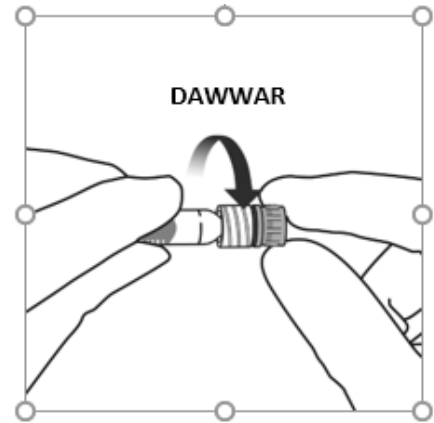
Użu fil-popolazzjoni pedjatrika

Biex tipprepara s-siringa mimlija għal-lest għall-ġhoti lil trabi prematuri, segwi l-passi 1 u 2 li ġejjin hawn taht, u mbagħad segwi l-istruzzjonijiet għall-użu inklużi fil-pakkett tal-apparat tad-dożaġġ pedjatriku PICLEO.

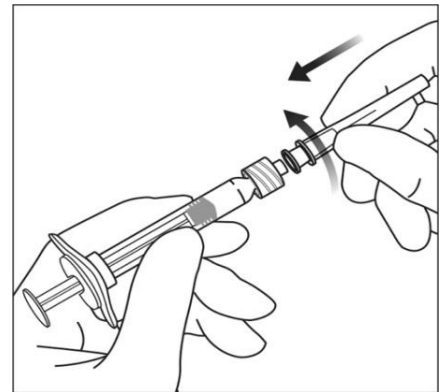
Użu fil-popolazzjoni adulta

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

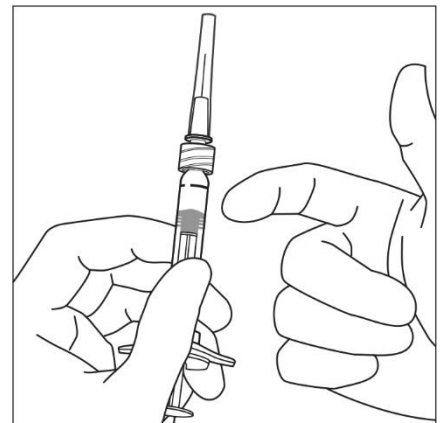
1. Meta lest għall-ghoti ta' Eylea, iftaħ il-kartuna u neħhi l-folja sterilizzata. B'attenzjoni iftaħ il-folja billi tqaxxar waqt li tiżgura l-isterilità tal-kontenut tagħha. Żomm is-siringa fit-trej sterili sakemm tkun lest għall-immuntar.
2. Bl-użu ta' teknika asettika, neħhi s-siringa mill-folja sterilizzata.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



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

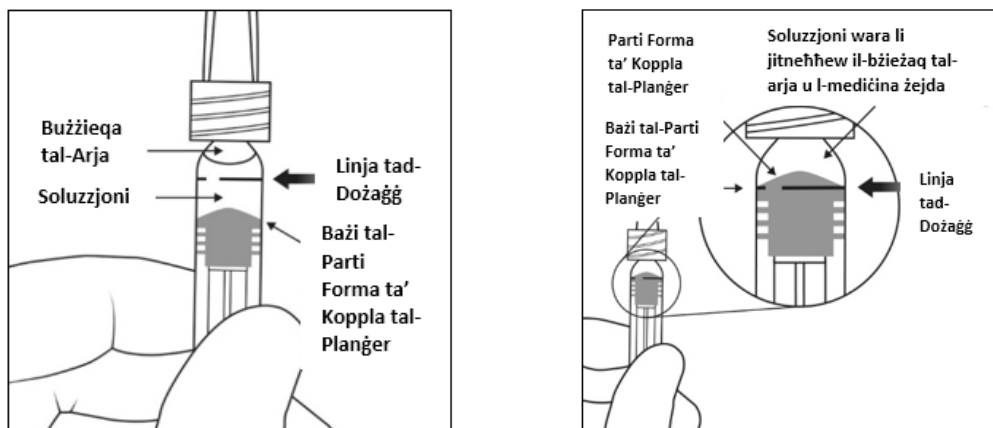


6. Waqt li żżomm is-siringa bil-labra tippona 'l fuq, iċċekkja s-siringa għall-bżieżaq. Jekk ikun hemm xi bżieżaq, tektek is-siringa bil-mod b'subgħajk sakemm il-bżieżaq jitilgħu 'l fuq.



7. Il-volum eċċessiv irid jintrema qabel l-għoti. Elimina l-bzieżaq kollha u **nehhi prodott mediċinali żejjed billi tgħafas il-planġer l-isfel bil-mod biex iġġib il-baži tal-parti forma ta' koppla tal-planġer (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-planġer huwa importanti ħafna, minħabba li tqegħid mhux tajjeb tal-planġer jista' jwassal biex titwassal aktar jew inqas mid-doża ttikkettjata.



8. Injetta waqt li tagħfas il-planġer b'attenzjoni u bi pressjoni kostanti. Tapplikax pressjoni addizzjonali ladarba l-planġer 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.

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

Bayer AG
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja

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

EU/1/12/797/001

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 22 ta' Novembru 2012
Data tal-aħħar tiġdid: 13 ta' Lulju 2017

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Eylea 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 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.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni)

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

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Eylea huwa indikat għall-adulti għat-trattament ta'

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Eylea huwa għall-injezzjoni ġol-vitriju biss.

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

Pożoloġija

AMD imxarrba

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

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

Abbaži 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 ġimġhat 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. Abbaži 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 ġimġhat 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' Eylea hija ta' 2 mg aflibercept ekwivalenti għal 0.05 mL. Wara l-injezzjoni tal-bidu, it-trattament jingħata kull xahar. L-intervall bejn żewġ dożi m'għandux ikun iqsar minn xahar.

Jekk riżultati viżivi u anatomiċi jindikaw li l-pazjent ma jkunx qed jibbenefika minn trattament kontinwu, Eylea 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 Eylea hija ta' 2 mg aflibercept ekwivalenti għal 0.05 mL.

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

Abbaži 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 ġimġhat 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, Eylea għandha jitwaqqaf.

Neovaskularizzazzjoni korojdali mijopika

Id-doża rakkomandata għal Eylea 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'Eylea f'pazjenti b'indeboliment epatiku u/jew renali.

Dejta disponibbli ma tissuggerixx il-bżonn ta' aġġustament fid-doża b'Eylea 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' Eylea ma ġewx determinati fi tfal u adolexxenti. M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' Eylea 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 spettu 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 tiddaħhal 3.5-4.0 mm wara l-limbus fil-hofra tal-vitriju, waqt li wiehed jevita il-meridjan orizzontali u jimmira lejn iċ-ċentru tal-globu. Wara jingħata volum ta' injezzjoni ta' 0.05 mL; għandha tintuża sit sklerali differenti għall-injezzjonijiet sussegwenti.

Immedjatament wara l-injezzjoni ġol-vitriju, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għall-żieda tal-pressjoni fl-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 jirrapportaw 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' doži multipli minn kunjett wiehed 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' Eylea, il-volum li jista' jiġi estratt huwa mill-

inqas 0.1 mL. **Il-volum żejjed irid jitnehha qabel ma tiġi injettata d-doża rakkomandata** (ara sezzjoni 6.6).

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

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

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

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

Infezzjoni attiva jew issuspettata fl-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'Eylea, 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 Eylea 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 jitnehha qabel l-għoti (ara sezzjonijiet 4.2 u 6.6).

Židiet tal-pessjoni fl-għajn deheru fi żmien 60 minuta wara injezzjoni ġol-vitriju, inkluż wara injezzjoni b'Eylea (ara sezzjoni 4.8). Prekawzjoni speċjali hija meħtieġa f'pazjenti bi għawwara li ma tkunx ikkontrollata tajjeb (tinjettax Eylea waqt li l-pessjoni fl-għajn tkun ≥ 30 mmHg). Għalhekk fil-każijiet kollha kemm il-pessjoni 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'Eylea (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 rrapportati 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' attakki iskemiċi temporanji jew infart mijokardjaku fl-aħħar 6 xhur. Għandu jkun hemm attenzjoni meta jiġu kkurati pazjenti bħal dawn.

Ohrajn

Bhal 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'Eylea 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 oħra kontra VEGF (fattur tat-tkabbir tal-endotelju vaskulari) M'hemm l-ebda dejta disponibbli dwar l-użu ta' Eylea 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'Eylea, għandu jkun hemm attenzjoni f'pazjenti b'dawn il-fatturi ta' riskju għal tiċrit tal-epitelju tal-pigment tar-retina.
- It-trattament għandu jinżamm milli tingħata f'pazjenti bi qluġ regmatogenuż tar-retina jew toqob fil-makula ta' stadju 3 jew 4.
- F'każ ta' tiċrita fir-retina id-doża għandha titwaqqaf u t-trattament m'għandux jitkompla qabel it-tiċrita tiġi mfejqa b'mod adegwat.
- Id-doża għandha tinżamm u t-trattament m'għandux jitkompla qabel it-trattament iprogrammat li jmiss f'każ ta':
 - tnaqqis fl-aħjar akutezza viżiva kkoreġuta (BCVA - *best-corrected visual acuity*) ta' ≥ 30 ittra mqabbel mal-aħjar valutazzjoni tal-akutezza viżiva;
 - emorraġija taħt ir-retina li tinvolvi iċ-ċentru tal-fovea, jew, jekk id-daqs tal-emorraġija hija $\geq 50\%$, tal-erja totali tal-ferita.
- Id-doża għandha tinżamm għal 28 jum qabel jew wara f'każ ta' kirurġija imwettqa jew ippjanata fl-għajn.
- Eylea 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-aħjar injezzjoni ġol-vitriju ta' aflibercept (ara sezzjoni 4.6).
- Hemm esperjenza limitata ta' trattament ta' pazjenti b'CRVO iskemika u BRVO. F'pazjenti li jkollhom sinjali klinici ta' telf irriversibbli iskemiku tal-funzjoni visiva, it-trattament mhux rakkomandat.

Popolazzjonijiet b'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. Eylea ma ġiex studjat f'pazjenti b'infjezzjonijiet 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'Eylea f'pazjenti dijabetiċi bi pressjoni għolja mhux ikkontrollata. Dan in-nuqqas ta' informazzjoni għandu jiġi kkunsidrat mit-tabib meta jiġu kkurati pazjenti bhal dawn.

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

Informazzjoni dwar l-eċċipjenti

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull unità ta' dożaġġ, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

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 Eylea 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 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-għajn huwa baxx ħafna, Eylea m'għandux jintuża waqt it-tqala sakemm il-benefiċċju potenzjali ma jkunx akbar mir-riskju potenzjali għall-fetu.

Treddigh

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

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

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Injezzjoni b'Eylea għandha effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni minħabba l-possibbiltà ta' disturbi temporanji fil-vista assoċjati mal-injezzjoni jew mal-eżaminazzjoni tal-għajnejn. Il-pazjenti m'għandhomx isuqu jew 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 seħħew f'inqas minn injezzjoni waħda minn 1,900 injezzjoni ta' Eylea fil-vitriju u kienu jinkludu telf tal-vista, endoftalmite, qluġh tar-retina, katarretta trawmatika, katarretta, emorraġija fil-vitriju, qluġh tal-vitriju, u zieda fil-pressure ta' ġol-għajn (ara sezzjoni 4.4).

Ir-reazzjonijiet avversi osservati bl-aktar mod frekwenti (f'mill-inqas 5% tal-pazjenti kkurati b'Eylea) kienu emorraġija fil-konguntiva (25%), emorraġija fir-retina (11%), akutezza viżiva mnaqqsa (11%), uġiġh fl-għajn (10%), katarretta (8%), zieda fil-pressure ta' ġol-għajn (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 hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$).

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' 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-tqegħid fis-suq

Klassi tas-Sistemi u tal-organi	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari
Disturbi fis-sistema immuni			Sensittività eċċessiva***	
Disturbi fl-ghajnejn	Akutezza viżiva imnaqqa, Emorraġija fir-retina, Emorraġija fil-konguntiva, Uġiġh fl-ghajjn	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' ġol-ghajjn, Vista mċajpra, Materjal fil-vitriju, Qlugh tal-vitriju, Uġiġh fis-sit tal-injezzjoni, Sensazzjoni ta' oġġett barrani fl-ghajnejn, Żieda fid-dmugh, Edima fil-kappell tal-ghajjn, Emorraġija fis-sit tal-injezzjoni, Keratite bil-ponot, Iperimija fil-konguntiva, Iperimija fl-ghajjn	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-ghajjn, Irritazzjoni tal-kappell tal-ghajjn, Infjammazzjoni tal-kompartament anterjuri, Edima fil-kornea	Telf tal-vista, Katarretta trawmatika, Vitrite, Ipopijon

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

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

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula

Fl-istudji ta' fażi III dwar AMD mxarriba, kien hemm żieda 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 Eylea.

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'Eylea 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.

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

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 imniżżla f' [Appendiċi V](#)**.

4.9 Doża eċċessiva

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

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

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

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

Aflibercept jaġixxi bħala riċettur ta' distrazzjoni solubbli li jeħel ma' VEGF-A u PlGF b'affinità oġhla mir-riċetturi naturali tagħhom, u b'hekk jista' jinibixxi l-irbit u l-attivazzjoni ta' dawn ir-riċetturi ta' VEGF li 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 anġioġeniċi li jistgħu jaġixxu bħala fatturi ta' permeabilità vaskulari, mitoġeniċi u kimotatiċi potenti għaċ-ċelluli tal-endotelju. VEGF jaġixxi permezz ta' tyrosine kinases b'żewġ riċetturi; VEGFR-1 u VEGFR-2, li huma preżenti fuq is-superfiċje ta' ċelluli tal-endotelju. PlGF jehel ma' VEGFR-1 biss, li huwa preżenti wkoll fuq is-superfiċje ta' lewkoċiti. Attivazzjoni eċċessiva ta' dawn ir-riċetturi minn VEGF-A tista' tirriżulta f'neovaskularizzazzjoni patoloġika u permeabilità vaskulari eċċessiva. PlGF jista' jaħdem flimkien ma' VEGF-A f'dawn il-proċessi, u huwa magħruf ukoll li jippromwovi infiltrazzjoni tal-lewkoċiti u infjammazzjoni vaskulari.

Effetti farmakodinamiċi

AMD imxarrba

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

F'pazjenti kkurati b'Eylea (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'gimġha 52 għall-gruppi ta' studju ta' Eylea 2 mg kull xahrejn u ranibizumab 0.5 mg kull xahar, rispettivament). Barra dan fil-punt ta' żmien ta' 52 gimġha, fl-istudju VIEW2 kien hemm tnaqqis medju f'CRT fuq OCT (-149 u -139 mikroni għall-gruppi ta' studju ta' Eylea 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' Eylea 2 mg darba fix-xahar, segwiti minn injezzjoni waħda wara xahrejn oħra, u mbagħad komplew b'kors ta' ittratta u estendi b'intervalli bejn it-trattament varjabbli (aġġustamenti ta' gimmagħtejn jew 4 gimġhat) sa intervall massimu ta' 16-il gimġha skont kriterji speċifikati minn qabel. Fil-gimġha 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' gimmagħtejn u l-grupp ta' aġġustament ta' 4 gimġhat, rispettivament. Il-proporzjon ta' pazjenti mingħajr fluwidu fuq OCT fil-gimġha 52 kien ta' 68.3% u 69.1% fil-gruppi ta' aġġustament ta' 2 u 4 gimġhat, 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' Eylea 2 mg mibdi immedjatament wara l-ghoti 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 gimġha 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' Eylea 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'Eylea, 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'Eylea milli fil-grupp ta' kontroll li fih il-pazjenti rċevew il-lejżer, -192.4 u -183.1 mikroni għall-gruppi ta' Eylea 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' Eylea 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' Eylea 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' Eylea 2Q8, u ta' 8.2% u 15.6% tal-gruppi tal-kontroll.

L-istudju VIOLET qabbel tliet korsijiet ta' dożaġġ differenti ta' Eylea 2 mg għat-trattament ta' DME wara mill-inqas sena ta' trattament f'intervalli fissi, fejn it-trattament inbeda b'5 dozi konsekuttivi ta' kull xahar segwiti b'dożaġġ kull xahrejn. F'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 korojddali mijopika

Neovaskularizzazzjoni korojddali 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 Eylea 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 Eylea f'gimgha 24 (-79 mikroni u -4 mikroni għall-grupp ta' trattament ta' Eylea 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' Eylea 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'Eylea). 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'Eylea 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) Eylea mogħti b'doża ta' 2 mg kull 8 ġimgħat wara 3 doži inizjali ta' darba kull xahar (Eylea 2Q8);
- 2) Eylea mogħti b'doża ta' 2 mg kull 4 ġimgħat (Eylea 2Q4);
- 3) Eylea mogħti b'doża ta' 0.5 mg kull 4 ġimgħat (Eylea 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 żammew il-vista, jiġifieri li tilfu inqas minn 15-il ittra ta' akutezza viżiva f'ġimgħa 52 mil-linja bażi.

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

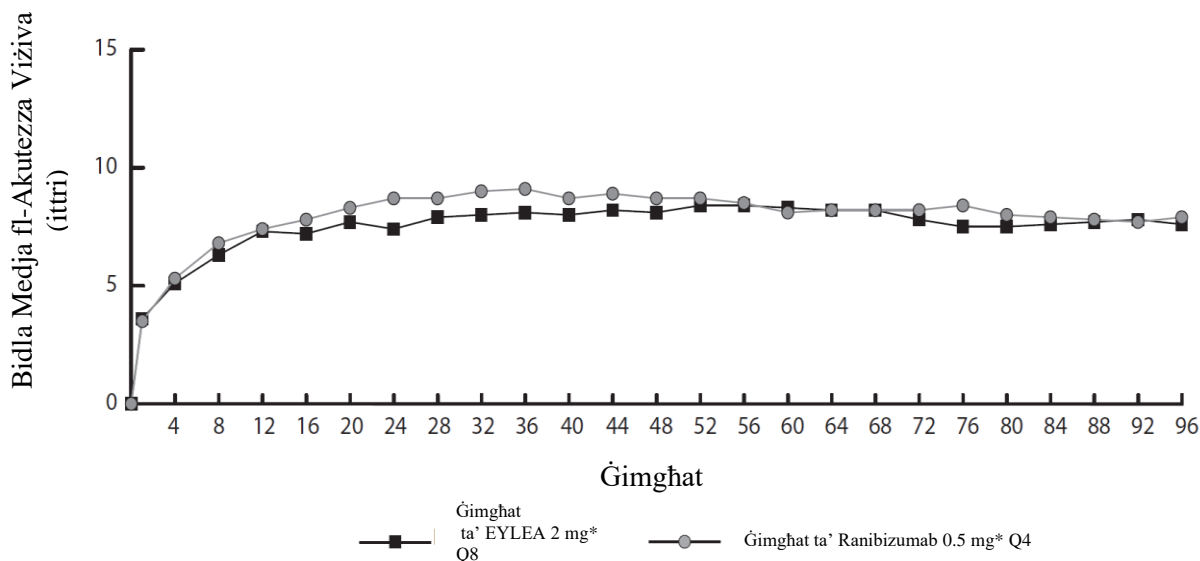
Riżultati dettaljati mill-analiżi kkombinata taż-żewġ studji huma muriġa f'Tabella 2 u Figura 1 hawn taht.

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

Riżultat tal-Effikaċja	Eylea 2Q8 ^{E)} (Eylea 2 mg kull 8 gimghat segwit minn 3 dozi inizjali ta' darba fix-xahar) (N = 607)		Ranibizumab 0.5Q4 (ranibizumab 0.5 mg kull 4 gimghat) (N = 595)	
	Ġimgha 52	Ġimgha 96	Ġimgha 52	Ġimgha 96
Numru medju ta' injezzjonijiet mil-linja bażi	7.6	11.2	12.3	16.5
Numru medju ta' injezzjonijiet minn Ġimgha 52 sa 96		4.2		4.7
Proporzjon ta' pazjenti b'telf ta' < 15-il ittra mil-linja bażi (PPS ^{A)})	95.33% ^{B)}	92.42%	94.42% ^{B)}	91.60%
Differenza ^{C)} (CI ta' 95%) ^{D)}	0.9% (-1.7, 3.5) ^{F)}	0.8% (-1.7, 3.8) ^{F)}		
Bidla medja f'BCVA kif imkejjel mill-puntegġ ta' ittri minn ETDRS ^{A)} mil-linja bażi	8.40	7.62	8.74	7.89
Differenza fil-bidla medja f'LS ^{A)} (ittri minn ETDRS) ^{C)} (CI ta' 95%) ^{D)}	123.7 ± 1.23	123.7 ± 1.49		
Proporzjon ta' pazjenti b'zieda 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' Eylea nieqes il-valur tal-grupp ta' ranibizumab. Valur pożittiv jiffavorixxi Eylea.
- ^{D)} Intervall ta' kunfidenza (CI - *confidence interval*) ikkalkulat b'approssimazzjoni normali
- ^{E)} Wara l-bidu tat-trattament bi tliet dozi ta' darba fix-xahar
- ^{F)} Intervall ta' kunfidenza li qiegħed sew 'l fuq minn -10% jindika nuqqas ta' inferjorità ta' Eylea għal ranibizumab

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



F'analisi ta' dejta kkombinata ta' VIEW1 u VIEW2, Eylea 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-istudju, l-effikaċja ġeneralment kienet miżmuma tul l-aħħar valutazzjoni f' ġimgha 96, u 2-4% tal-pazjenti kellhom bżonn l-injezzjonijiet kollha fuq bażi ta' kull xahar, u terz tal-pazjenti kellhom bżonn mill-inqas injezzjoni waħda b'intervall bejn it-trattament ta' xahar wieħed biss.

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

Riżultati tal-effikaċja fis-sottogruppi kollha li setgħu jiġu evalwati (eż. età, sess, razza, akutezza viżiva fil-linja bażi, it-tip ta' leżjoni, id-daqs tal-ferita) f'kull studju u fl-analiżi 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 imxarbra li qatt ma rċevew trattament qabel, maħsub biex jevalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' Eylea wara żewġ intervalli ta' aġġustament differenti (ġimagħtejn u 4 ġimghat) ta' kors ta' dożaġġ ta' ittratta u estendi.

Il-pazjenti kollha rċevew doži ta' kull xahar ta' Eylea 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) Eylea ittratta u estendi b'aġġustamenti ta' ġimagħtejn u 2) Eylea ittratta u estendi b'aġġustamenti ta' 4 ġimghat. L-estensjoni jew it-tqassir tal-intervall bejn it-trattament kien deciz abbazi ta' kriterji viżivi u/jew anatomici definiti mill-protokoll b'intervall massimu bejn it-trattament ta' 16-il ġimgha għaž-żewġ gruppi.

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

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

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

Fit-tieni sena tal-istudju, l-effikaċja ġeneralment kienet miżmuma sa u inkluz l-aħħar valutazzjoni f'ġimgha 96, b'zieda 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 irċievew medja ta' 3.6 u 3.7 injezzjonijiet, rispettivament. Matul il-perjodu ta' trattament ta' sentejn il-pazjenti rċievew 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 irċievew dożaġġ aktar frekwenti mill-inqas darba matul il-kors tal-istudju. Dawn il-pazjenti baqgħu fl-istudju u rċievew 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 jerggħu 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-tmjem 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' Eylea kienu evalwati f'żewġ studji *randomised*, b'aktar minn ċentru wiehed, *double-masked* u kkontrollati b'kura mingħajr mediċina f'pazjenti b'edima makulari sekondarja għal CRVO (COPERNICUS u GALILEO) b'total ta' 358 pazjent ikkurati u li setgħu jiġu evalwati għall-effikaċja (217 b'Eylea). 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'Eylea kellhom età ta' 65 sena jew aktar, u madwar 18% (38/217) kellhom età ta' 75 sena jew aktar. Fiż-żewġ studji, il-pazjenti kienu assenjati b'mod *randomised* fi proporzjon ta' 3:2 biex jirċievu 2 mg Eylea kull 4 ġimghat (2Q4), jew għall-grupp ta' kontroll biex jirċievu injezzjonijiet mingħajr mediċina kull 4 ġimghat għal total ta' 6 injezzjonijiet.

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

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

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

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

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

Riżultati tal-Effikaċja	COPERNICUS						GALILEO					
	Ġimgha 24		Ġimgha 52		Ġimgha 100		Ġimgha 24		Ġimgha 52		Ġimgha 76	
	Eylea 2 mg Q4 (N = 114)	Kontroll (N= 73)	Eylea 2 mg (N = 114)	Kontroll ^{E)} (N =73)	Eylea ^{F)} 2 mg (N= 114)	Kontroll ^{E,F)} (N=73)	Eylea 2 mg Q4 (N = 103)	Kontroll (N = 68)	Eylea 2 mg (N = 103)	Kontroll (N = 68)	Eylea ^{G)} 2 mg (N = 103)	Kontroll ^{G)} (N = 68)
Proporzjon ta' pazjenti b'zieda ta' ≥15-il ittra mil-linja bażi	56%	12%	55%	30%	49.1%	23.3%	60%	22%	60%	32%	57.3%	29.4%
Differenza miżuna ^{A,B,E)} (CI ta' 95%)	44.8% (33.0, 56.6)		25.9% (11.8, 40.1)		26.7% (13.1, 40.3)		38.3% (24.4, 52.1)		27.9% (13.0, 42.7)		28.0% (13.3, 42.6)	
valur p	p < 0.0001		p = 0.0006		p=0.0003		p < 0.0001		p = 0.0004		p=0.0004	
Bidla medja f'BCVA ^{C)} kif imkejjel mill-puntegġ 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%)	21.7 (17.4, 26.0)		12.7 (7.7, 17.7)		11.8 (6.7, 17.0)		14.7 (10.8, 18.7)		13.2 (8.2, 18.2)		7.6 (2.1, 13.1)	
valur p	p < 0.0001		p < 0.0001		p < 0.0001		p < 0.0001		p < 0.0001		p=0.0070	

A) Id-differenza hi Eylea 2 mg Q4 gimghat minghajn 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 COPERNICUS u l-Ewropa kontra l-Asja/Pacifiku għal GALILEO) u għall-kategorija ta' BCVA fil-linja bażi (> 20/200 u ≤ 20/200)

C) BCVA - *Best Corrected Visual Acuity*: L-Ahjar Akutezza Viżiva Kkoreġuta

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

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

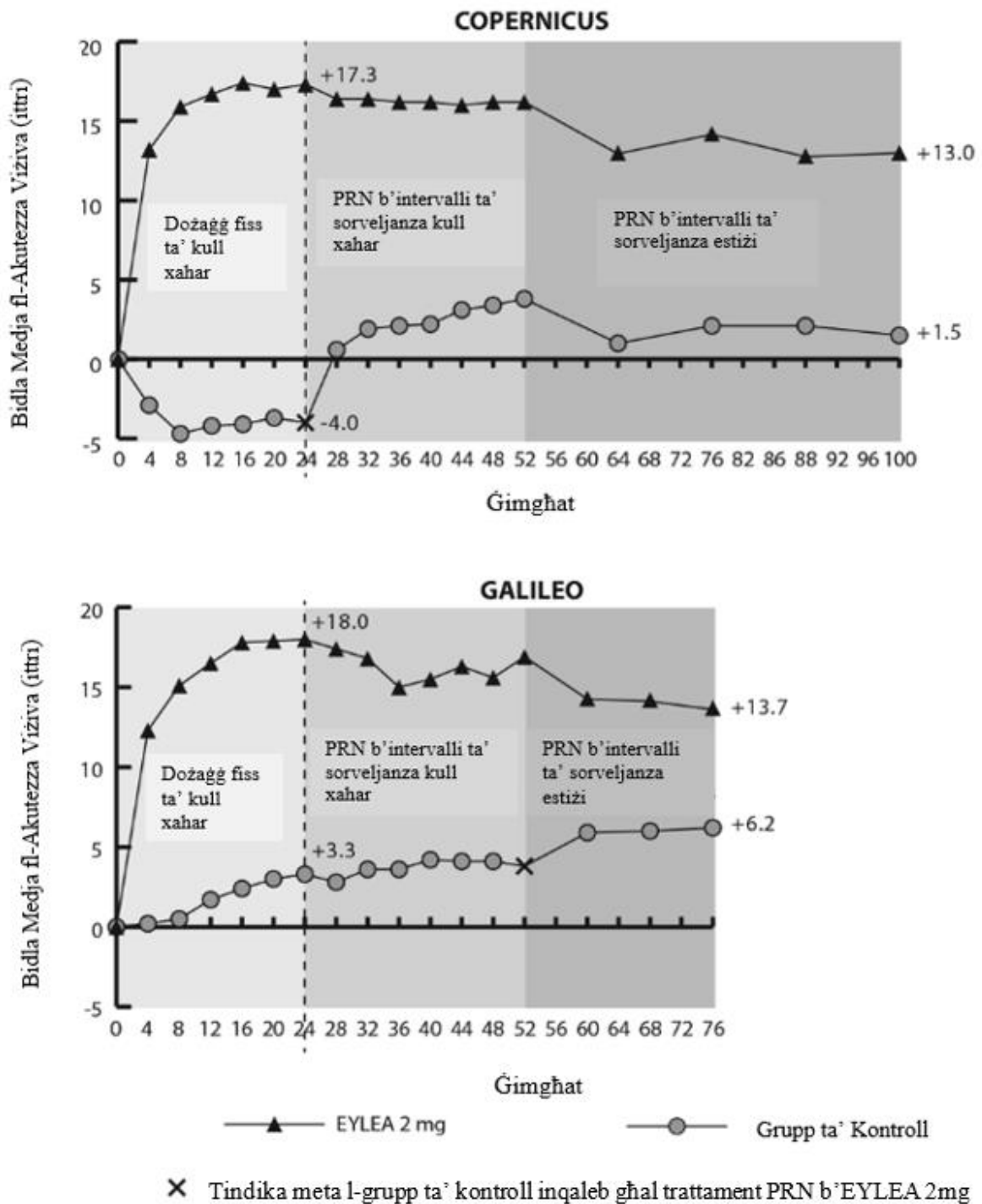
SD - *Standard deviation*: Devjazzjoni standard

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, regjun (l-Amerika kontra l-bqija tad-dinja għal COPERNICUS u l-Ewropa kontra l-Asja/Pacifiku għal GALILEO) u għall-kategorija ta' BCVA fil-linja bażi (> 20/200 u ≤ 20/200)

- E) Fl-istudju COPERNICUS, il-pazjenti tal-grupp ta' kontroll setgħu jirċievu Eylea fuq bażi skont il-bżonn bi frekwenza sa kull 4 ġimgħat matul ġimgħa 24 sa ġimgħa 52; il-pazjenti kellhom visti kull 4 ġimgħat.
- F) Fl-istudju COPERNICUS, il-pazjenti fil-grupp ta' kontroll kif ukoll dawk ta' Eylea 2 mg irċeview Eylea 2 mg fuq bażi skont il-bżonn bi frekwenza sa kull 4 ġimgħat li bdew minn ġimgħa 52 sa ġimgħa 96; il-pazjenti kellhom visti mandatorji kull 3 xhur iżda setgħu ġew invistati b'mod aktar frekwenti sa kull 4 ġimgħat jekk meħtieġ.
- G) Fl-istudju GALILEO, il-pazjenti fil-grupp ta' kontroll kif ukoll dawk ta' Eylea 2 mg irċeview Eylea 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 Ġimġha 76/100 fl-Akutezza Viziva skont il-Grupp ta' Trattament għall-Istudji COPERNICUS u GALILEO (Sett ta' Analizi Shiġha)



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

F'COPERNICUS, 67.5% (n = 77) mill-grupp ta' Eylea u 68.5% (n = 50) mill-grupp mingħajr medicina kellhom CRVO perfuża fil-linja bażi. F'ġimġha 24, dan kien 87.4% (n = 90) fil-grupp ta' Eylea u 58.6% (n = 34) fil-grupp mingħajr medicina. Dawn il-proporzjonijiet kienu miżmuma

f'gimgha 100 b'76.8% (n = 76) fil-grupp ta' Eylea u 78% (n = 39) fil-grupp minghajr medicina. Pazjenti fil-grupp minghajr medicina kienu eligibbli biex jirchievu Eylea minn gimgha 24.

L-effett ta' beneficcju ta' trattament b'Eylea fuq il-funzjoni viziva kien simili fis-sottogrupperi fil-linja bazi ta' pazjenti perfuži u mhux perfuži. Effetti tat-trattament f'sottogrupperi ohra li setghu jigu evalwati (eż. età, sess, razza, akutezza viziva fil-linja bazi, dewmien ta' CRVO) f'kull studju b'mod generali kienu konsistenti mar-rizultati fil-popolazzjonijiet globali.

Fl-analizi tad-dejta kkombinata ta' GALILEO u COPERNICUS, Eylea wera bidliet klinikament sinifikanti mil-linja bazi fil-punt finali sekondarju tal-effikacja specifikat minn qabel tal-Kwestjonarju tal-Funzjoni Viziva tal-Istitut Nazzjonali tal-Ghajnejn (NEI VFQ-25 - *National Eye Institute Visual Function Questionnaire*). Id-daqs ta' dawn il-bidliet kien simili ghal dak osservat fi studji ppubblikati, li jikkorrispondu ghal zieda ta' 15-il ittra fl-Ahjar Akutezza Viziva Kkoreguta (BCVA - *Best Corrected Visual Acuity*).

Edima makulari sekondarja ghal BRVO

Is-sigurtà u l-effikacja ta' Eylea kienu evalwati fi studju randomised, b'aktar minn centru wiehed, *double-masked* u kkontrollat b'mod attiv f'pazjenti b'edima makulari sekondarja ghal BRVO (VIBRANT) li kienet tinkludi Okkluzjoni tal-Vina Hemi tar-Retina. Kienu kkurati u setghu jigu evalwati ghall-effikacja total ta' 181 pazjent (91 b'Eylea). 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 ghal trattament b'Eylea 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 kawwali fi proporzjon ta' 1:1 ghal 2 mg Eylea moghti kull 8 gimghat wara 6 injezzjonijiet inizjali ta' darba kull xahar jew ghal fotokoagulazzjoni bil-lejzer moghtija fil-linja bazi (grupp ta' kontroll li fih il-pazjenti rcevev il-lejzer). Pazjenti fil-grupp ta' kontroll li fih ircevev il-lejzer setghu jirchievu fotokoagulazzjoni bil-lejzer addizzjonali (imsejha 'trattament ta' salvatagg bil-lejzer') b'bidu minn gimgha 12, b'intervall minimu ta' 12-il gimgha. Abbaži ta' kriterji specifikati minn qabel, pazjenti fil-grupp tal-lejzer setghu jirchievu trattament ta' salvatagg b'Eylea 2 mg minn gimgha 24, moghti kull 4 gimghat ghal 3 xhur segwit minn kull 8 gimghat.

Fl-istudju VIBRANT, il-punt finali primarju tal-effikacja kien il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu zieda ta' mill-inqas 15-il ittra fil-BCVA f'gimgha 24 meta mqabbel mal-linja bazi u l-grupp ta' Eylea kien superjuri ghall-grupp ta' kontroll li fih il-pazjenti rcevev il-lejzer.

Punt finali sekondarju tal-effikacja kien bidla fl-akutezza viziva f'gimgha 24 meta mqabbel mal-linja bazi, li kienet statistikament sinifikanti favur Eylea 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-lejzer 67 pazjent ircevev trattament ta' salvatagg b'Eylea b'bidu f'gimgha 24 (grupp ta' Kontroll Aktiv/Eylea 2 mg), li wassal ghal titjib fl-akutezza viziva b'madwar 5 ittri minn gimgha 24 sa gimgha 52.

Rizultati dettaljati mill-analizi tal-istudju VIBRANT huma murija f'Tabella 4 u Figura 3 hawn taht.

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

Riżultati tal-Effikaċja	VIBRANT			
	Ġimgha 24		Ġimgha 52	
	Eylea 2 mg Q4 (N = 91)	Kontroll Attiv (lejżer) (N = 90)	Eylea 2 mg Q8 (N = 91) ^{D)}	Kontroll Attiv (lejżer)/Eylea 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 imkejjel mill-punteġġ ta' ittri tal-ETDRS mil-Linja bażi (SD)	17.0 (11.9)	6.9 (12.9)	17.1 (13.1)	12.2 (11.9)
Differenza fil-medja ta' LS ^{A,C)} (CI ta' 95%) valur p	10.5 (7.1, 14.0) p<0.0001		5.2 (1.7, 8.7) p=0.0035 ^{F)}	

G) Id-differenza hi Eylea 2 mg Q4 gimghat minghajr il-Kontroll fejn il-pazjenti rċevew il-Lejżer

H) 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 ≤ 20/200)

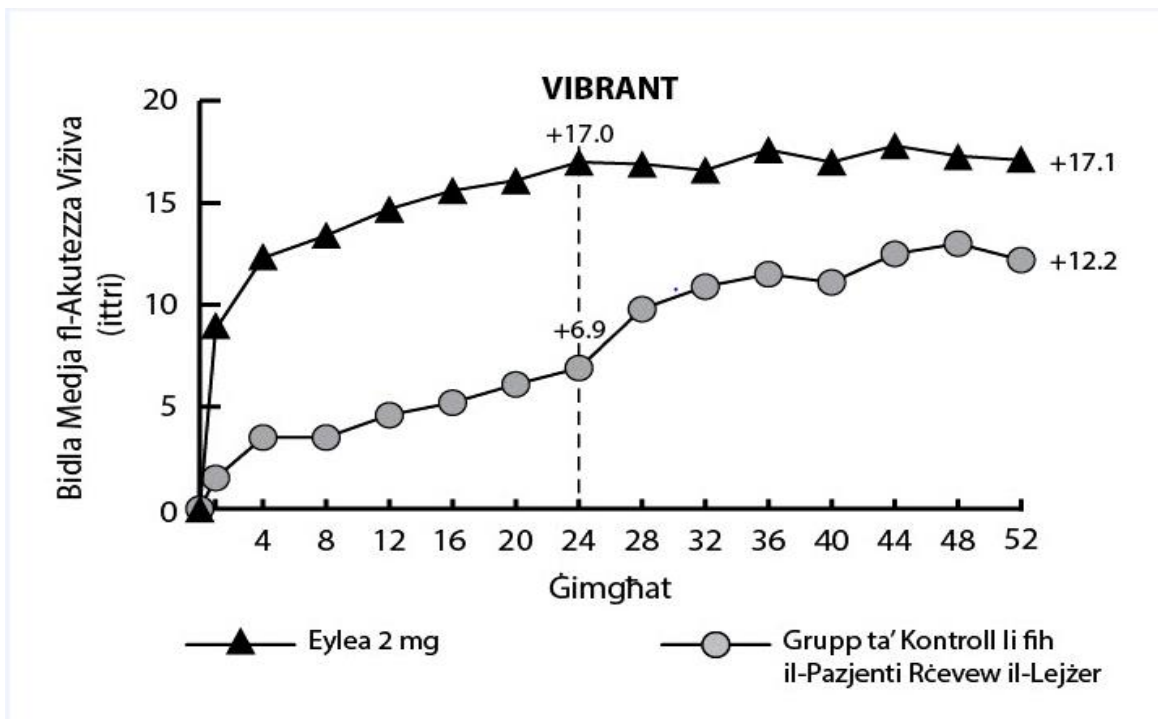
I) Differenza medja ta' LS u CI ta' 95% ibbażati fuq mudell ANCOVA bil-grupp ta' trattament, kategorija ta' BCVA fil-linja bażi (> 20/200 u ≤ 20/200) u r-regjun (Amerika ta' Fuq vs. il-Ġappun) bhala effetti fissi, u BCVA fil-linja bażi bhala kovarjabbli.

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

K) B'bidu f'gimgha 24 individwi fil-grupp ta' trattament bil-lejżer setghu jirċievu trattament ta' salvataġġ b'Eylea, jekk jilhqu għall-inqas kriterju ta' eligibilità wiehed speċifikat minn qabel. Total ta' 67 individwu f'dan il-grupp irċevew trattament ta' salvataġġ b'Eylea. Il-kors fiss għal trattament ta' salvataġġ b'Eylea kien ta' Eylea 2 mg kull 4 gimghat għal tliet darbiet segwit minn injezzjonijiet kull 8 gimghat.

L) Valur p nominali

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



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

Edima makulari dijabetika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Eylea 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 jigu evalwati għall-effikaċja, 576 b'Eylea. 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'Eylea 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 wiehed minn 3 korsijiet ta' dożaġġ:

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

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

Fiz-żewġ studji, il-punt finali primarju tal-effikaċja kien il-bidla medja mil-linja bażi f'BCVA f'ġimġha 52 u kemm il-grupp ta' Eylea 2Q8 kif ukoll dak ta' Eylea 2Q4 urew sinifikanza statistika u kienu superjuri għall-grupp ta' kontroll. Dan il-benefiċċju nżamm tul ġimġha 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		
	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Eylea 2 mg Q4 (N = 136)	Kontrol 1 Aktiv (lejżer) (N = 132)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Eylea 2 mg Q4 (N = 136)	Kontrol 1 Aktiv (lejżer) (N = 132)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Eylea 2 mg Q4 (N = 154)	Kontrol 1 Aktiv (lejżer) (N = 154)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Eylea 2 mg Q4 (N = 154)	Kontrol 1 Aktiv (lejżer) (N = 154)
Bidla medja f'BCVA kif imkejjel 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' LS ^{B,C,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 Aġġustata ^{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}

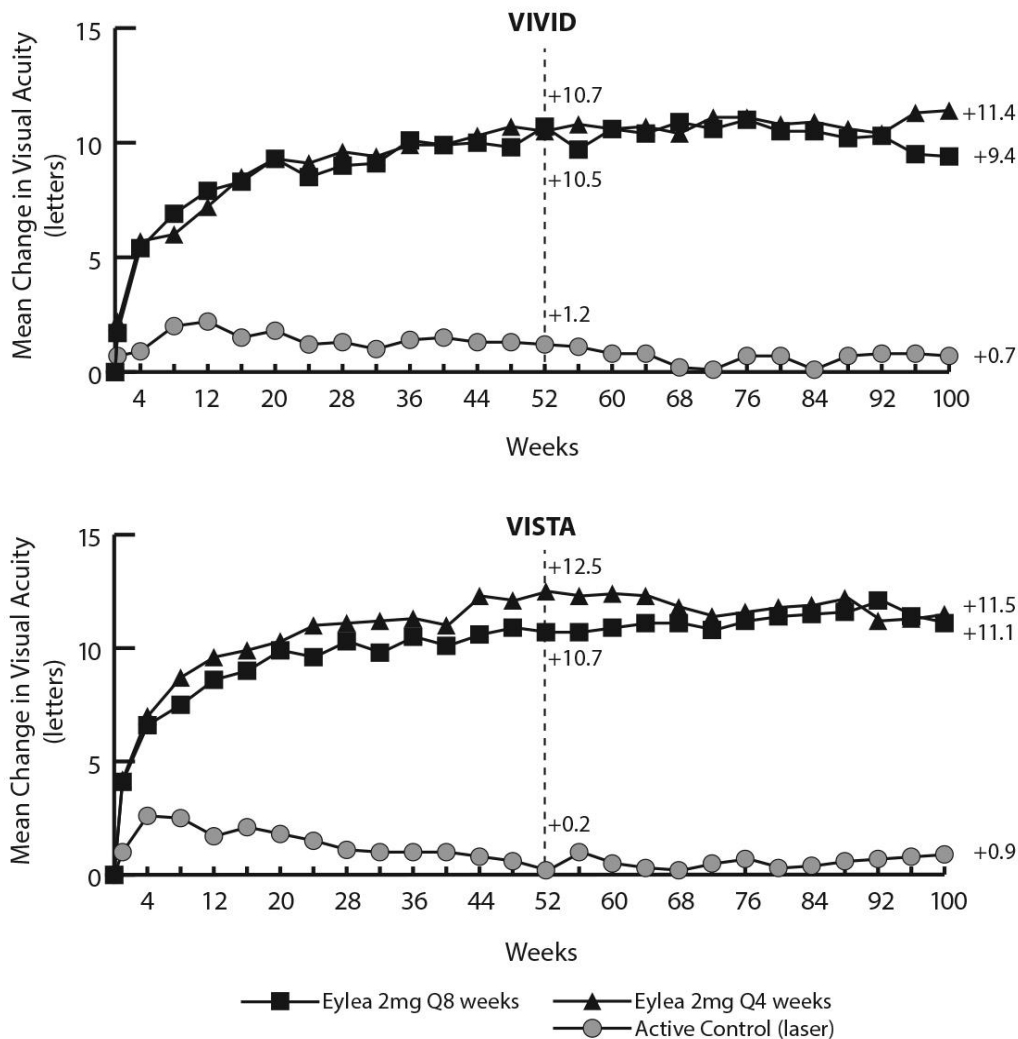
^C Id-differenza hi l-grupp ta' Eylea mingħajr il-grupp ta' kontroll attiv (lejżer)

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

ETDRS - *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*: Studju dwar Trattament Bikri ta' Retinopatija Dijabetika
LOCF - *Last Observation Carried Forward*: L-Aħħar Osservazzjoni Trasferita 'l quddiem
LS: Medja ta' *least squares* derivata minn ANCOVA
CI: Intervall ta' kunfidenza

Figura 4: Bidla Medja f'BCVA kif Imkejgħla mill-Puntegħ ta' Itri minn ETDRS mil-Linja Baži sa Ġimgħa 100 fl-Istudji VIVID^{DME} u VISTA^{DME}



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

Fl-istudji VIVID^{DME} u VISTA^{DME}, 36 (9%) u 197 (43%) pazjent irċevew terapija kontra VEGF qabel, rispettivament, b'perjodu ta' 3 xhur jew aktar fejn il-pazjenti ma hadux mediċina. 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 hadu inibitur ta' VEGF.

Pazjenti b'marda fiż-żewġ għajnejn kienu eliġibbli biex jirċievu trattament kontra VEGF fl-għajn l-oħra jekk stmat bħala meħtieġ mit-tabib. Fl-istudju VISTA^{DME}, 217 (70.7%) tal-pazjenti ta' Eylea rċevew injezzjonijiet ta' Eylea fiż-żewġ għajnejn sa ġimgħa 100; fl-istudju VIVID^{DME}, 97 (35.8%) tal-pazjenti ta' Eylea rċevew 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'ġimgħa 52, dan il-kors ta' trattament irriżulta f'pazjenti li rċevew medja ta' 9.2 injezzjonijiet, li huwa simili għan-numru ta' dozi mogħtija fil-grupp ta' Eylea 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' Eylea 2Q8 f'VIVID^{DME} u VISTA^{DME}. Fi Protokoll T kienet osservata zieda

medja ta' 13.3 ittri bi 42% tal-pazjenti jżidu mill-inqas 15-il ittra fil-vista mil-linja bażi. Ir-riżultati tas-sigurtà wrew li l-inċidenza globali ta' avvenimenti avversi fl-għajnejn u mhux fl-għajnejn (inklużi ATEs) kienu komparabbli fil-gruppi tat-trattament kollha f'kull studju u bejn l-istudji.

VIOLET, studju li dam 100 ġimġha, b'aktar minn ċentru wiehed, *randomised, open-label*, ikkontrollat b'sustanza attiva f'pazjenti b'DME qabel tliet korsijiet ta' dożaġġ differenti ta' Eylea 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' Eylea 2 mg iddożat skont kors ta' ittratta u estendi (2T&E fejn l-intervalli bejn l-injezzjonijiet inżammu għal minimu ta' 8 ġimġhat u ġew estiżi gradwalment abbażi ta' riżultati kliniċi u anatomiċi) u Eylea 2 mg iddożat kif meħtieġ (2PRN fejn il-pazjenti ġew osservati kull 4 ġimġhat u injettati meta meħtieġ abbażi ta' riżultati kliniċi u anatomiċi), imqabbla ma' Eylea 2 mg iddożat kull 8 ġimġhat (2Q8) għat-tieni u t-tielet sena ta' trattament.

Il-punt finali primarju tal-effikaċja (bidla fil-BCVA mil-linja bażi sa ġimġha 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 ($p < 0.0001$ għaż-żewġ paraguni; margni NI 4 ittri). Il-bidliet fil-BCVA mil-linja bażi sa ġimġha 100 kienu konsistenti mar-riżultati ta' ġimġha 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 ġimġha kien ta' 12.3, 10.0 u 11.5 għal 2Q8fix, 2T&E u 2PRN, rispettivament.

Il-profili 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' Eylea kienu evalwati fi studju *randomised*, b'aktar minn ċentru wiehed, *double-masked*, ikkontrollat bi trattament mingħajr mediċina, f'pazjenti Asjatiċi li qatt ma ħadu trattament qabel b'CNV mijopika. Total ta' 121 pazjent kien ttrattati u setgħu jiġu evalwati għall-effikaċja (90 b'Eylea). 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'Eylea 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 Eylea 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 ġimġha 24, meta l-punt finali primarju kien evalwat. F'ġimġha 24, pazjenti li inizjalment kienu *randomised* għal trattament mingħajr mediċina kienu eliġibbli biex jirċievu l-ewwel doża ta' Eylea. 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 Eylea għall-punt finali primarju (bidla f'BCVA) u l-punt finali sekondarju konfermattiv tal-effikaċja (proporzjon ta' pazjenti li żiedu 15-il ittra f'BCVA) f'ġimġha 24 meta mqabbla mal-linja bażi. Differenzi għaż-żewġ punti finali inżammu tul ġimġha 48.

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

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

Riżultati tal-Effikaċja	MYRROR			
	Ġimgha 24		Ġimgha 48	
	Eylea 2 mg (N = 90)	Trattament minghajr mediċina (N = 31)	Eylea 2 mg (N = 90)	Trattament minghajr mediċina/ Eylea 2 mg (N = 31)
Bidla medja f' BCVA ^{B)} kif imkejjel 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' zieda ta' ≥15-il ittra mil-linja bażi	38.9%	9.7%	50.0%	29.0%
Differenza miżuna ^{D, F)} (CI ta' 95%)	29.2% (14.4, 44.0)		21.0% (1.9, 40.1)	

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

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

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

SD - Standard deviation: Devjazzjoni standard

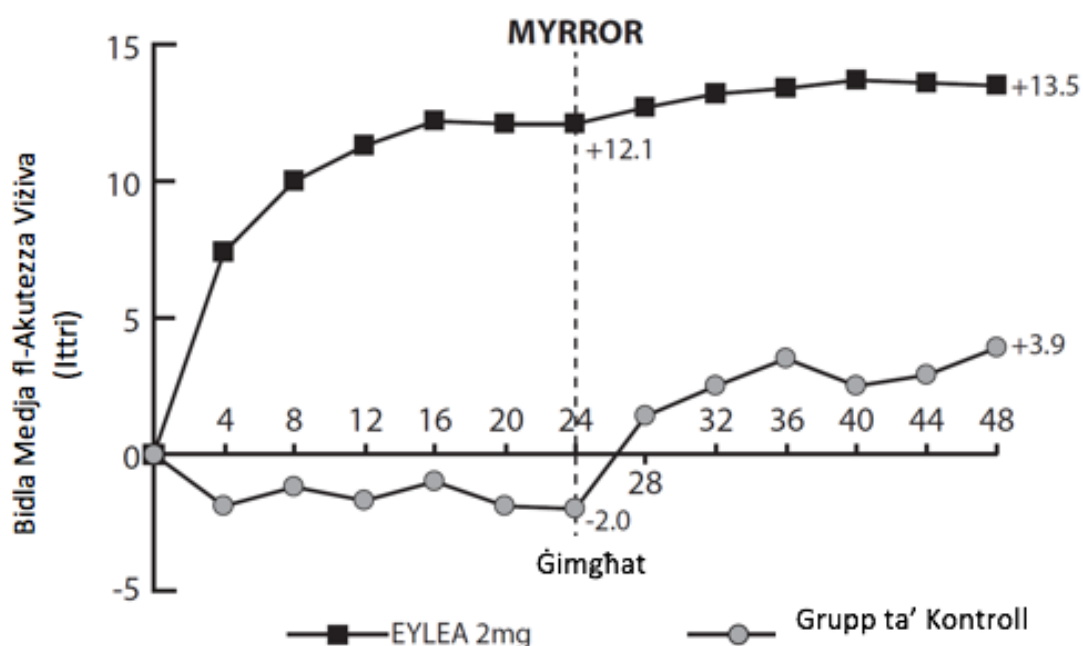
I) Medja ta' LS: Medja ta' least squares derivata minn mudell ANCOVA

J) CI - Confidence Interval: Intervall ta' Kunfidenza

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

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

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



Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat l-obbligu li jiġu pprezentati r-risultati tal-istudji b'Eylea 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

Eylea 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 ġimgħtejn wara d-dożagġ 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 generalment fi żmien ġimgħa; konċentrazzjonijiet li ma setgħux jiġu osservati intlaħqu qabel l-għoti li jmiss wara 4 ġimgħat fil-pazjenti kollha.

Eliminazzjoni

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

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

Indeboliment renali

Ma sarux studji speċjali b'Eylea 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-mediċina attiva wara għoti ġol-vitriju kull 4 jew 8 ġimgħat.

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

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

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

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

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

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

Effetti fuq il-fertilità maskili u femminili kienu evalwati bħala parti minn studju ta' 6 xhur fix-xadini b'għoti ta' aflibercept fil-vinib'dozi li varjaw minn 3 sa 30 mg/kg. 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 ħieles 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 ġol-vitriju ta' 2 mg. Il-bidliet kollha kienu reversibbli.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Polysorbate 20 (E 432)

Sodium dihydrogen phosphate, monohydrate (għall-aġġustament tal-pH)

Disodium hydrogen phosphate, heptahydrate (għall-aġġustament tal-pH)

Sodium chloride

Sucrose

Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibiltajiet

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

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Aħżen fi frigg (2 °C sa 8 °C).

Tagħmlux fil-friza.

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

Il-kunjett mhux miftuħ jista' jinħażen barra mill-frigġ 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 ġo fih

Soluzzjoni f' kunjett (ħgieġ tat-tip I) b'tapp (lasktu elastomeriku) u labra 18 G biex tiffiltra. Kull kunjett fih volum li jista' jiġi estratt ta' mill-inqas 0.1 mL. Daqs tal-pakket ta' kunjett wieħed + labra biex tiffiltra waħda.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

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

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

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

Labra biex tiffiltra:

Labra BD Spuntata biex Tiffiltra (Timla), mhux għall-injezzjoni tal-ġilda.

Tpoġġix il-Labra BD Spuntata biex Tiffiltra (Timla) fl-*autoclave*.

Il-labra biex tiffiltra mhix piroġenika. Tużahiex jekk l-ippakkjar individwali jkollu l-ħsara.

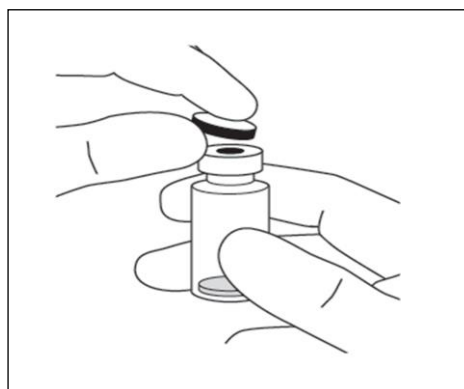
Armi l-Labra BD Spuntata biex Tiffiltra (Timla) użata f' kontenitur approvat biex fih jingabru oġġetti li jaqtgħu jew bil-ponta.

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

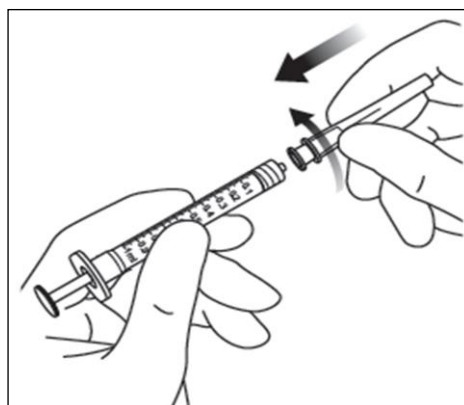
Għall-injezzjoni ġol-vitriju għandha tintuża labra tal-injezzjoni ta' 30 G x ½ pulzier.

Istruzzjonijiet dwar l-użu tal-kunjett:

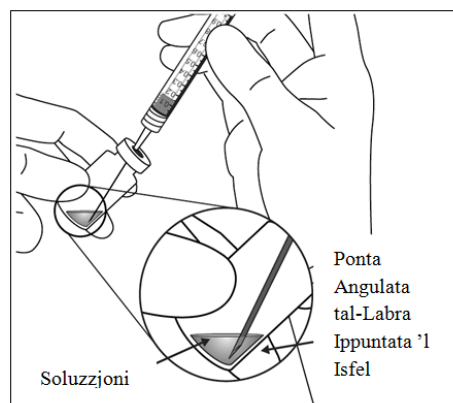
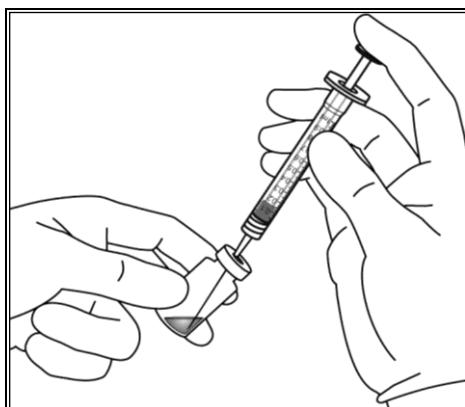
1. Neħhi l-għatu tal-plastik u ddisinfetta l-parti ta' barra tat-tapp tal-gomma tal-kunjett.



2. Waħħal il-labra 18 G biex tiffiltra ta' 5 mikroni fornuta fil-kartuna mas-siringa Luer lock sterili ta' 1 mL.

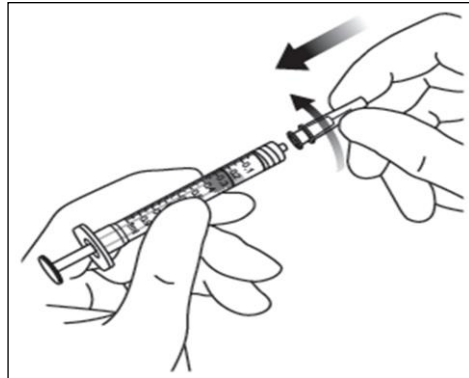


3. Imbotta l-labra biex tiffiltra fiċ-ċentru tat-tapp tal-kunjett sakemm il-labra tidhol kompletament fil-kunjett u t-tarf imiss il-qiegh jew it-tarf tal-qiegh tal-kunjett.
4. Bl-użu ta' teknika asettika iġbed il-kontenut kollu tal-kunjett ta' Eylea fis-siringa, waqt li żżomm il-kunjett wiċċu 'l fuq 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.

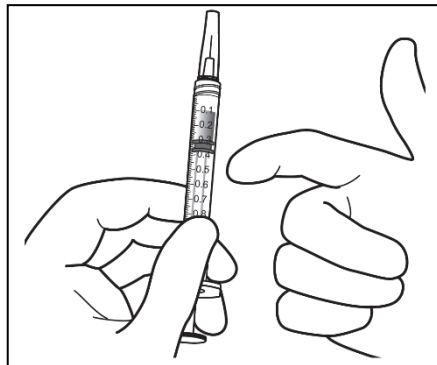


5. Kun żgur li l-bastun tal-planger ikun miġbud biżżejjed lura meta tkun qed tbattal il-kunjett biex tbattal il-labra biex tiffiltra kompletament.

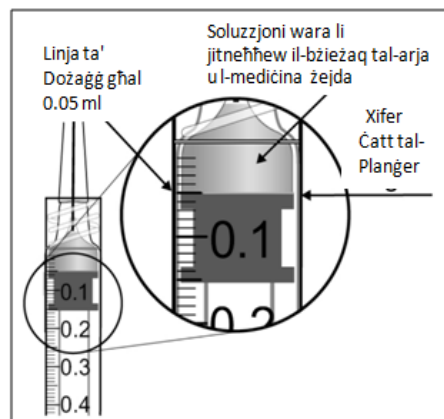
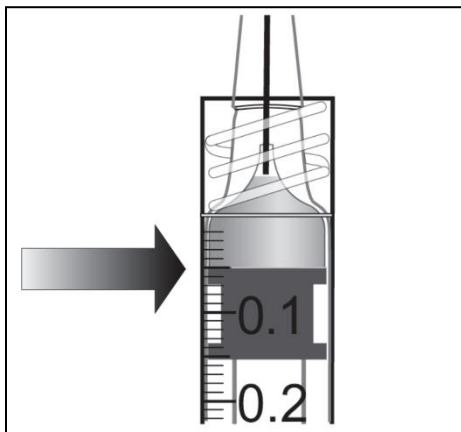
6. Neħhi l-labra biex tiffiltra u armaha kif jixraq.
Nota: Il-labra biex tiffiltra m'għandhiex tintuża għall-injezzjoni ġol-vitriju.
7. Bl-użu ta' teknika asettika, ilwi b'mod sod il-labra 30 G x ½ pulzier tal-injezzjoni fuq il-ponta Luer-lock tas-siringa



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



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



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

Bayer AG
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja

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

EU/1/12/797/002

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 22 ta' Novembru 2012

Data tal-aħhar tiġdid: 13 ta' Lulju 2017

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>.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Eylea 114.3 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

1 mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni fih 114.3 mg aflibercept*.

Kull kunjett fih 30.1 mg aflibercept f' soluzzjoni ta' 0.263 mL. Dan jipprovdi ammont li jista' jintuża biex tingħata doża waħda ta' 0.07 mL li fiha 8 mg aflibercept.

* Aflibercept huwa proteina magħmula permezz ta' fużjoni li tikkonsisti minn porzjonijiet tad-dominji ekstraċellulari tar-riċetturi ta' VEGF (*vascular endothelial growth factor* - 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.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni)

Soluzzjoni ċara għal kemxejn opalexxenti, bla kulur għal safra ċara, iso-osmotika, pH 5.8.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Eylea huwa indikat f'adulti għat-trattament ta'

- deġenerazzjoni makulari relatata mal-età neovaskulari (imxarrba) (nAMD - *neovascular (wet) age-related macular degeneration*) (ara sezzjoni 5.1)
- indeboliment fil-vista kkawżat minn edima makulari dijabetika (DME - *diabetic macular oedema*) (ara sezzjoni 5.1),

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Eylea għandu jingħata biss minn tabib ikkwalifikat b'esperjenza ta' injezzjonijiet ġol-vitriju.

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata hija ta' 8 mg aflibercept, ekwivalenti għal soluzzjoni ta' 0.07 mL. Il-pożoloġija għall-indikazzjonijiet ta' nAMD u DME hija l-istess. Id-doża ta' 8 mg teħtieġ l-użu tal-kunjett ta' Eylea 114.3 mg/mL.

It-trattament b'Eylea jinbeda b'injezzjoni waħda fix-xahar għal 3 doži konsekuttivi. L-intervalli bejn injezzjoni u oħra mbaġħad jistgħu jiġu estiżi għal perjodu sa kull 4 xhur abbażi tal-ġudizzju tat-tabib dwar ir-riżultati viżivi u/jew anatomiċi. Sussegwentement, l-intervalli bejn trattament u ieħor jistgħu jiġu estiżi aktar għal perjodu sa 5 xhur, bħal b'kors ta' dożaġġ ta' ittratta u estendi, filwaqt li jinżammu r-riżultati viżivi u/jew anatomiċi stabbli (ara sezzjoni 5.1).

Jekk ir-riżultati viżivi u/jew anatomiċi jiddeterjoraw, l-intervall bejn it-trattament għandu jiġi mqassar skont il-bżonn ibbażat fuq id-diskrezzjoni tat-tabib. L-iqsar intervall bejn 2 injezzjonijiet huwa ta' xahrejn fil-faži ta' manteniment.

Eylea b'doži ta' kull xahar ta' 8 mg ma ġiex studjat għal aktar minn 3 doži konsekuttivi.

Il-frekwenza tal-visti ta' monitoraġġ għandha tkun ibbażata fuq l-istatus tal-pazjent u skont id-diskrezzjoni tat-tabib. Għal avvenimenti li fihom it-trattament għandu jitwaqqaf ara sezzjoni 4.4.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment renali jew epatiku

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

Data disponibbli ma tissuggerixxix il-bżonn ta' aġġustament fid-doża b'Eylea f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 5.2).

Anzjani

Data disponibbli ma tissuggerixxix il-hteġa ta' aġġustament fid-doża t'Eylea f'dawn il-pazjenti.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Eylea 114.3 mg/mL fi tfal u adolexxenti b'età ta' inqas minn 18-il sena ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' Eylea 114.3 mg/mL fil-popolazzjoni pedjatrika għall-indikazzjonijiet ta' nAMD u DME.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Eylea huwa għall-injezzjoni ġol-vitriju biss.

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-superfċje tal-għajn). Disinfezzjoni kirurgika tal-idejn, ingwanti sterili, għata sterili, u spekulum sterili tal-kappell tal-għajn (jew ekwivalenti) huma rakkomandati.

Il-labra tal-injezzjoni għandha tiddaħhal 3.5 sa 4.0 mm wara l-limbus fil-hofra tal-vitriju, waqt li wiehed jevita il-meridjan orizzontali u jimmira lejn iċ-ċentru tal-globu. Wara jingħata volum ta' injezzjoni ta' 0.07 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.

Wara l-injezzjoni, armi kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew materjal ta' skart skont ir-rekwiżiti lokali.

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 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, inklużi dawk b'Eylea, kienu assoċjati ma' endoftalmiti, infjammazzjoni ġewwa l-għajjn, qluġ tar-retina, tiċrita tar-retina u katarretti trawmatiċi (ara sezzjoni 4.8). Meta jinghata Eylea dejjem għandhom jintużaw tekniki asemiċi xierqa għall-injezzjoni. Il-pazjenti għandhom jinghataw istruzzjonijiet biex jirrapportaw kwalunkwe sintomi li jissuġġerixxu endoftalmiti jew kwalunkwe mill-avvenimenti msemmija hawn fuq mingħajr dewmien u għandhom jiġu mmaniġġati b'mod xieraq.

Żieda tal-pressjoni fl-għajjn

Żidiet temporanji tal-pressjoni fl-għajjn deheru fi żmien 60 minuta wara injezzjoni ġol-vitriju, inkluż wara injezzjoni b'Eylea (ara sezzjoni 4.8). Għalhekk kemm il-pressjoni fl-għajjn kif ukoll il-perfużjoni tar-ras tan-nerv ottiku għandhom ikunu ssorveljati u mmaniġġati b'mod xieraq. Prekawzjoni speċjali hija meħtieġa f'pazjenti bi glawkoma li ma tkunx ikkontrollata tajjeb (tinjettax Eylea waqt li l-pressjoni fl-għajjn tkun ≥ 30 mmHg).

Immunogeniċità

Peress li din hija proteina terapewtika, hemm potenzjal ta' immunogeniċità b'aflibercept (ara sezzjoni 5.1). Il-pazjenti għandhom jinghataw istruzzjonijiet biex jirrapportaw kwalunkwe sinjali jew sintomi ta' infjammazzjoni fl-għajjn, eż. uġiġ, 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 tromboemboliċi arterjali kienu rrapportati wara injezzjoni ġol-vitriju ta' inibituri ta' VEGF u hemm riskju teoretiku li dawn jistgħu jkunu konnessi ma' inibizzjoni ta' VEGF (ara sezzjoni 4.8). Hemm *data* limitata dwar is-sigurtà fit-trattament ta' pazjenti b'nAMD u DME bi storja ta' puplesija, attacchi iskemiċi temporanji jew infart mijokardjaku fl-aħħar 6 xhur. Għandu jkun hemm attenzjoni meta jiġu ttrattati pazjenti bħal dawn.

Trattament fiż-żewġ għajnejn

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' trattament fiż-żewġ għajnejn b'Eylea 114.3 mg/mL f'kull għajjn ma kinux studjati (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 avversi sistemici.

Użu flimkien ma' sustanza oħra kontra VEGF

Hemm *data* limitata disponibbli dwar l-użu ta' Eylea flimkien ma' prodotti mediċinali oħra kontra VEGF (sistemici jew fl-għajnejn).

Twaqqif tat-trattament

It-trattament għandu jitwaqqaf f'każ ta':

- tnaqqis fl-aħjar akutezza viżiva kkoreġuta (BCVA - *best-corrected visual acuity*) ta' ≥ 30 ittra mqabbel mal-aħħar valutazzjoni tal-akutezza viżiva
- qluġ regmatogenuż tar-retina jew toqob fil-makula ta' stadju 3 jew 4

- tiċrita fir-retina
- emorraġija taħt ir-retina li tinvolvi iċ-ċentru tal-fovea, jew, jekk id-daqs tal-emorraġija huwa ta' $\geq 50\%$, tal-erġa totali tal-ferita
- kirurġija imwettqa jew ippjanata fl-għajn fi żmien it-28 jum ta' qabel jew ta' wara

Tiċrita tal-epitelju tal-pigment tar-retina

Fatturi ta' riskju assoċjati mal-iżvilupp ta' tiċrita tal-epitelju tal-pigment tar-retina wara terapija kontra VEGF għal nAMD, 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.

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament u għal mill-inqas 4 xhur wara l-aħħar injezzjoni ġol-vitriju ta' Eylea 114.3 mg/ml (ara sezzjoni 4.6).

Popolazzjonijiet b' data limitata

Hemm biss esperjenza limitata bit-trattament ta' Eylea f' pazjenti diabetiċi b' HbA1c ta' aktar minn 12 % jew b' retinopatija diabetika proliferattiva.

Eylea ma ġiex studjat f' pazjenti b' infezzjonijiet sistemici attivi jew f' pazjenti b' kondizzjonijiet oħra fl-istess waqt fl-għajnejn bħal qluġ tar-retina jew toqba fil-makula. Ma hemm l-ebda esperjenza ta' trattament b' Eylea f' pazjenti diabetiċi bi pressjoni għolja mhux ikkontrollata. Dan in-nuqqas ta' informazzjoni għandu jiġi kkunsidrat mit-tabib meta jiġu ttrattati pazjenti bħal dawn.

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

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni.

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 4 xhur wara l-aħħar injezzjoni ġol-vitriju ta' Eylea 114.3 mg/mL.

Tqala

Hemm *data* limitata dwar l-użu ta' aflibercept f' nisa tqal.

Studji f' annimali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Eylea 114.3 mg/mL m'għandux jintuża waqt it-tqala sakemm il-benefiċċju potenzjali ma jkunx akbar mir-riskju potenzjali għall-fetu.

Treddigh

Abbażi ta' *data* limitata hafna mill-bnedmin, aflibercept jista' jiġi eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem f' livelli baxxi. Aflibercept huwa molekula ta' proteina kbira u l-ammont ta' medikazzjoni assorbit mit-tarbija huwa mistenni li jkun minimu. L-effett ta' aflibercept fuq tarbija tat-twelid/tarbija li qed tiġi mredda' mhux magħruf.

Bħala miżura ta' prekawzjoni, it-treddigh mhux rakkomandat waqt l-użu ta' Eylea 114.3 mg/mL.

Fertilità

M'hemm l-ebda *data* dwar il-fertilità fil-bnedmin. Riżultati minn studji fl-annimali b' esponiment sistemiku għoli jindikaw li aflibercept jista' jtellef il-fertilità maskili u femminili (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Injezzjoni b'Eylea għandha effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni minhabba l-possibbiltà ta' disturb temporanju fil-vista assoċjat mal-injezzjoni jew mal-eżaminazzjoni tal-ghajnejn. Il-pazjenti m'għandhomx isuq jew ihaddmu magni qabel il-funzjoni viżiva tagħhom tirkupra b'mod suffiċjenti.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Reazzjonijiet avversi serji kienu katarretta (4.0%), emorraġija fir-retina (2.6%), žieda fil-pressjoni ta' ġol-ghajn (2.4%), emorraġija fil-vitriju (1.0%), katarretta subkapsulari (0.5%), qluġh tar-retina (0.4%), u tiċrita tar-retina (0.3%).

Ir-reazzjonijiet avversi osservati bl-aktar mod frekwenti f'pazjenti ttrattati b'Eylea 114.3 mg/mL kienu katarretta (4.0%), materjal fil-vitriju (3.5%), akutezza viżiva mnaqqsa (3.2%), emorraġija fil-konguntiva (3.1%), qluġh tal-vitriju (2.9%), emorraġija fir-retina (2.6%), u žieda fil-pressjoni ta' ġol-ghajn (2.4%).

Il-profil tas-sigurtà osservat fit-3 studji kliniċi kien simili f'pazjenti ttrattati b'Eylea 114.3 mg/mL (N=1 217) u Eylea 40 mg/mL (N=556), u f'pazjenti b'nAMD u DME.

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Total ta' 1 217-il pazjent ittrattati b'Eylea 114.3 mg/mL kienu jikkostitwixxu l-popolazzjoni tas-sigurtà fi 3 studji kliniċi ta' fażi II/III (CANDELA, PULSAR, PHOTON).

Id-*data* dwar is-sigurtà deskritta hawn taħt tinkludi r-reazzjonijiet avversi kollha b'possibbiltà raġonevoli li huma kkawżati mill-proċedura ta' injezzjoni jew mill-prodott mediċinali rrapportati.

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 $< 1/1,000$).

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

Tabella 1: Ir-reazzjonijiet avversi kollha li dehru waqt it-trattament irrappurtati f'pazjenti b'nAMD jew DME ittrattati b'Eylea 114.3 mg/mL fi studji ta' fażi II/III

Klassi tas-sistemi u tal-organi	Komuni	Mhux komuni	Rari
Disturbi fis-sistema immuni		Sensittività eċċessiva*	
Disturbi fl-ghajnejn	Katarretta, Żieda fil-pessjoni ta' ġol-ghajn, Materjal fil-vitriju, Qluġ tal-vitriju, Emorraġija fil-vitriju, Emorraġija fir-retina, Akutezza viziva imnaqqa, Uġiġh fl-ghajn, Emorraġija fil-konguntiva, Keratite bil-ponot	Qluġ tar-retina, Tiċrita fir-retina, Tiċrita fl-epitelju tal-pigment tar-retina, Qluġ tal-epitelju tal-pigment tar-retina, Irite, Iridoċiklite, Vitrite, Katarretta kortikali, Katarretta nukleari, Katarretta subkapsulari, Taħfir tal-kornea, Barxa fil-kornea, Vista mċajpra, Uġiġh fis-sit tal-injezzjoni, Sensazzjoni ta' oġġett barrani fl-ghajnejn, Żieda fid-dmuġh, Emorraġija fis-sit tal-injezzjoni, Iperimija fil-konguntiva	Telf tal-vista, Uveite, Edima fil-kappell tal-ghajn, Irritazzjoni fis-sit tal-injezzjoni, Edima fil-kornea

* Rapporti ta' sensittività eċċessiva kienu jinkludu raxx, ħakk, urtikarja.

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin ta' Eylea 40 mg/mL huma kkunsidrati wkoll bħala mistennija b'Eylea 114.3 mg/mL iżda ma ġewx irrappurtati fl-istudji kliniċi b'Eylea 114.3 mg/mL: iperimija fl-ghajn, deġenerazzjoni tar-retina, sensazzjoni mhux normali fl-ghajn, nuqqas ta' luċidità tal-lenti, difett fl-epitelju tal-kornea, leħħa fil-kompartament anterjuri, irritazzjoni tal-kappell tal-ghajn, endoftalmite, katarretti trawmatiċi, ipopijon, reazzjonijiet anafilattiċi/anafilattojdi severi.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Reazzjonijiet avversi relatati mal-klassi tal-prodott

Avvenimenti tromboemboliċi fl-arterji (ATEs - arterial thromboembolic events) huma reazzjonijiet avversi potenzjalment relatati mal-inibizzjoni sistemika ta' VEGF. Hemm riskju teoretiku ta' ATEs, inklużi puplesija u infart mijokardijaku, wara l-użu ta' inibituri ta' VEGF ġol-vitriju. Kienet osservata rata baxxa ta' incidenza ta' ATEs fl-istudji kliniċi b'aflibercept f'pazjenti b'nAMD u DME. Tul l-indikazzjonijiet, ma kienet osservata l-ebda differenza notevoli bejn il-gruppi ttrattati b'Eylea 114.3 mg/mL u l-gruppi ta' paragon ittrattati b'Eylea 40 mg/mL.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

Doża eċċessiva b'volum ta' injezzjoni akbar tista' żżid il-pessjoni fl-ghajn. Għalhekk, f'każ ta' doża eċċessiva, il-pessjoni fl-ghajn għandha tiġi mmonitorjata u jekk meqjus meħtieġ mit-tabib li qed jagħti t-trattament, għandu jinbeda trattament adegwat (ara sezzjonijiet 4.4 u 6.6).

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Aflibercept huwa proteina rikombinanti magħmula permezz ta' fużjoni li tikkonsisti minn porzjonijiet ta' dominji ekstraċellulari 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.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Il-fattur A tat-tkabbir tal-endotelju vaskulari (VEGF-A - *vascular endothelial growth factor-A*) u l-fattur tat-tkabbir tal-plaċenta (PlGF - *placental growth factor*) huma membri tal-familja ta' VEGF ta' fatturi anġjoġeniċi li jistgħu jaġixxu bħala fatturi ta' permeabilità vaskulari, mitoġeniċi u kimotatiċi potenti għaċ-ċelluli tal-endotelju. VEGF jaġixxi permezz ta' tyrosine kinases b'żewġ riċetturi, VEGFR-1 u VEGFR-2, li huma preżenti fuq is-superfiċje ta' ċelluli tal-endotelju. PlGF jehel ma' VEGFR-1 biss, li huwa preżenti wkoll fuq is-superfiċje ta' lewkoċiti. Attivazzjoni eċċessiva ta' dawn ir-riċetturi minn VEGF-A tista' tirriżulta f'neovaskularizzazzjoni patoloġika u permeabilità vaskulari eċċessiva. PlGF jista' jaġixxi b' mod indipendenti biex jattiva lil VEGFR-1 biex jippromwovi rispons infjammatorju fir-retina, u huwa magħruf li jiżdied fi stati patoloġiċi bħal nAMD, retinopatija dijabetika (DR - *diabetic retinopathy*), DME, u okkluzjoni tal-vini tar-retina (RVO - *retinal vein occlusion*).

Effetti farmakodinamiċi

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

Fi studji fuq l-annimali, aflibercept jista' jipprevjeni neovaskularizzazzjoni patoloġika u tnixxija vaskulari f'numru ta' mudelli ta' mard tal-għajnejn differenti.

nAMD

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

L-effetti farmakodinamiċi ta' aflibercept 114.3 mg/ml mogħti kull 12 (8Q12) u kull 16-il ġimgħa (8Q16) huma deskritti meta mqabbla ma' aflibercept 40 mg/ml mogħti kull 8 ġimgħat (2Q8) għall-indikazzjoni ta' nAMD. Dawn l-effetti huma murija bħala l-bidla fid-daqs tas-CNV mil-linja bażi sa ġimgħa 12; bidla fl-erja totali tal-leżjoni mil-linja bażi sa ġimgħat 48 u 60; u bidla mil-linja bażi fil-ħxuna tar-retina ċentrali (CRT - *central retinal thickness*).

Fil-grupp ta' pazjenti miġbura f'daqqa ttrattati b'8Q12 jew 8Q16, it-tnaqqis fid-daqs tas-CNV (medja ta' LS, ibbażata fuq mudell imħallat għal kejl ripetut [MMRM - *mixed model for repeated measurements*]) f' ġimgħa 12 kien ta' -1.63 mm² meta mqabbel ma' -1.17 mm² għal pazjenti ttrattati b'2Q8.

Tabella 2: Parametru farmakodinamiku (sett ta' analizi shiha) fl-istudju PULSAR

Riżultati tal-effikaċja	Ġimgha	Eylea 8Q12 (N = 335)	Eylea 8Q16 (N = 338)	Eylea 2Q8 (N = 336)
Bidla fl-erja totali tal-leżjoni mil-linja bażi [mm²]				
Medja ta' LS ^A	12	-0.55		-0.30
Medja aritmetika (SD), osservata	48	-0.4 (2.9)	-0.2 (3.1)	0.1 (3.6)
Medja ta' LS (SE) ^A		-0.46 (0.19)	-0.35 (0.20)	0.09 (0.22)
Differenza fil-medji ta' LS (CI ta' 95%) ^{A,B}		-0.55 (-1.04, -0.06)	-0.44 (-0.94, -0.06)	
Medja aritmetika (SD), osservata	60	-0.5 (2.8)	-0.4 (3.2)	-0.3 (3.2)
Medja ta' LS (SE) ^A		-0.48 (0.20)	-0.54 (0.21)	-0.24 (0.20)
Differenza fil-medji ta' LS (CI ta' 95%) ^{A,B}		-0.24 (-0.72, 0.24)	-0.29 (-0.79, 0.20)	

^A Il-medja ta' LS, is-CI u l-valur p ibbażati fuq MMRM b'kejl tal-ahjar akutezza viżiva kkoreġuta (BCVA - *best-corrected visual acuity*) fil-linja bażi bhala kovarjat, il-grupp ta' trattament bhala fattur, iż-żjara u varjabbli ta' stratifikazzjoni użati għar-randomisation (reġjun ġeografiku, BCVA kategorika fil-linja bażi) bhala fatturi fissi kif ukoll bhala termini għall-interazzjoni bejn il-BCVA fil-linja bażi u ż-żjara u għall-interazzjoni bejn it-trattament u ż-żjara.

^B Id-differenza assoluta hija l-gruppi 2Q8 imnaqqsa mill-gruppi ta' Eylea 8Q12 jew 8Q16, rispettivament.

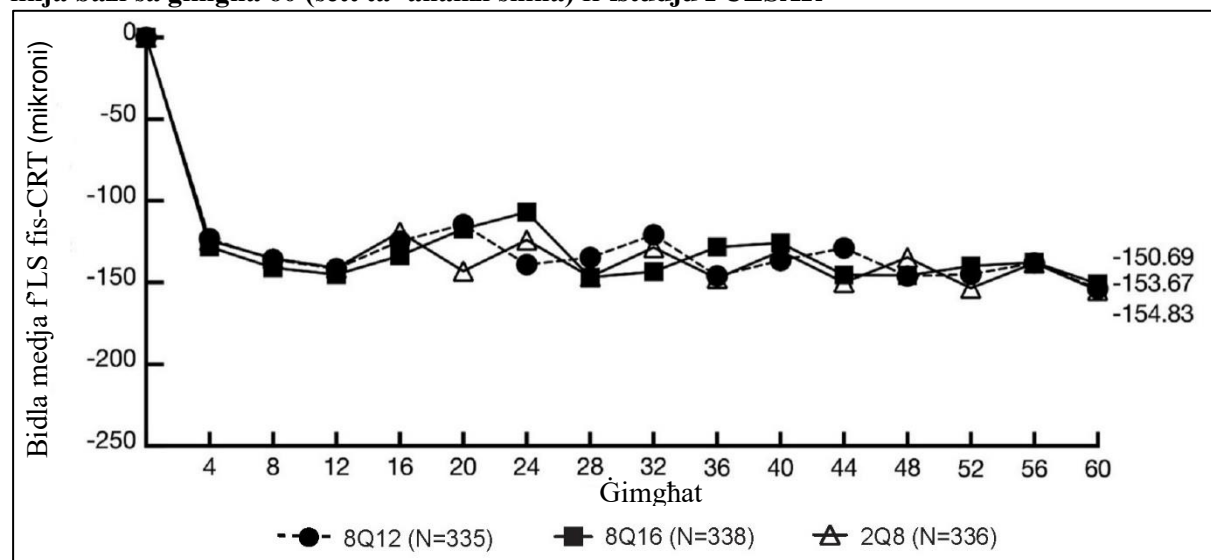
CI: *Confidence interval* (Intervall ta' kunfidenza)

LS: *Least square*

SD: *Standard deviation* (Devjazzjoni standard)

SE: *Standard error* (Żball standard)

Figura 1: Bidla fil-medja f'LS fil-hxuna tar-retina ċentrali (CRT - *central retinal thickness*) mil-linja bażi sa ġimgha 60 (sett ta' analizi shiha) fl-istudju PULSAR



DME

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

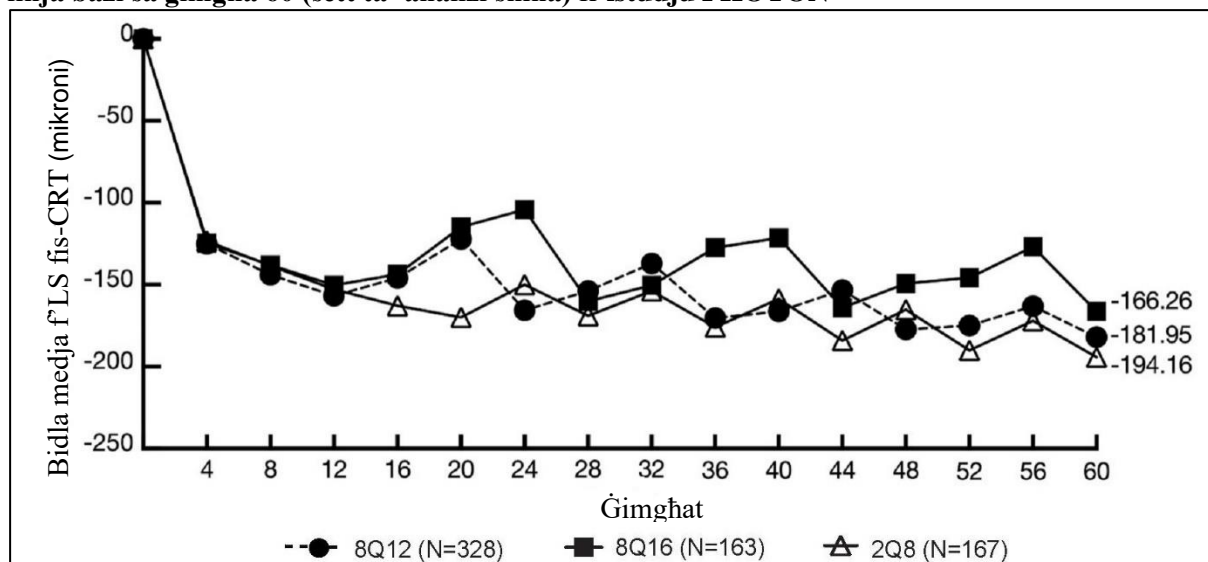
L-effetti farmakodinamici ta' aflibercept 114.3 mg/ml mogħti kull 12 (8Q12) u kull 16-il ġimgha (8Q16) huma deskritti meta mqabbla ma' aflibercept 40 mg/ml mogħti kull 8 ġimghat (2Q8) għall-indikazzjoni ta' DME. Dawn l-effetti huma murija bhala bidla fl-erja tat-tnixxija mil-linja bażi sa ġimghat 48 u 60.

Tabella 3: Parametru farmakodinamiku (sett ta' analizi shiha) fl-istudju PHOTON

Riżultati tal-Effikaċja	Ġimgha	Eylea 8Q12 (N = 328)	Eylea 8Q16 (N = 163)	Eylea 2Q8 (N = 167)
Bidla fl-erja tat-tnixxija mil-linja bażi [mm²]				
Medja aritmetika (SD), osservata	48	-13.9 (13.91)	-9.4 (11.50)	-9.2 (12.11)
	60	-13.9 (13.54)	-12.0 (13.26)	-14.4 (12.89)

SD: Standard deviation (Devjazzjoni standard)

Figura 2: Bidla medja f'LS fil-ħxuna tar-retina ċentrali (CRT - central retinal thickness) mil-linja bażi sa ġimgha 60 (sett ta' analizi shiha) fl-istudju PHOTON



Immunogeniċità

Wara dożaġġ b'Eylea 114.3 mg/mL għal perjodu sa 48 ġimgha, antikorpi għal Eylea 114.3 mg/mL li tfaċċaw mat-trattament kienu osservati f' 1.2% sa 3.8% tal-pazjenti ttrattati għal DME u nAMD. Ma kienet osservat l-ebda evidenza ta' impatt ta' antikorpi kontra l-medicina fuq il-farmakokinetika, l-effikaċja jew is-sigurtà.

Effikaċja klinika u sigurtà

nAMD

Għanijiet tal-istudju

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Eylea 114.3 mg/mL kienu evalwati fi studju randomised, b'aktar minn ċentru wiehed, *double-masked* u kkontrollati b'mod attiv (PULSAR) f'pazjenti b'nAMD li qatt ma rreew trattament qabel.

L-għan primarju kien li jiġi determinat jekk trattament b'Eylea 114.3 mg/mL f'intervalli ta' 12 (8Q12) jew 16-il ġimgha (8Q16) jipprovdi bidla mhux inferjuri fl-aħjar akutezza viziva kkoreġuta (BCVA - *best corrected visual acuity*) meta mqabbel ma' Eylea 40 mg/mL kull 8 ġimghat f'pazjenti b'nAMD. L-għanijiet sekondarji kienu li jiġi determinat l-effett ta' Eylea 114.3 mg/mL imqabbel ma' Eylea 40 mg/mL fuq kejl anatomiku u viżiv ieħor tar-rispons, u li jiġu evalwati s-sigurtà, l-immunogeniċità, u l-farmakokinetika ta' aflibercept.

Il-punt finali primarju tal-effikaċja kien il-bidla mil-linja bażi (BCVA) imkejla mill-punteġġ tal-ittri tal-istudju dwar it-trattament bikri ta' retinopatija diabetika (ETDRS - *early treatment diabetic retinopathy study*) f'ġimgha 48.

Il-punti finali sekondarji ewlenin kienu l-bidla fil-BCVA mil-linja bażi f'ġimgha 60 u l-proporzjon ta' pazjenti mingħajr fluwidu ġewwa r-retina (IRF- *intraretinal fluid*) u mingħajr fluwidu taħt ir-retina (SRF - *subretinal fluid*) fis-sottokamp ċentrali f'ġimgha 16.

Punti finali sekondarji oħra kienu l-proporzjon ta' pazjenti li kisbu mill-inqas 15-il ittra f'BCVA mil-linja bażi f'gimgha 48, il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu puntegg ta' ittra ETDRS ta' mill-inqas 69 (ekwivalenti ta' Snellen ta' madwar 20/40) f'gimgha 48, u l-bidla mil-linja bażi fil-puntegg totali tal-Kwestjonarju 25 tal-Funzjoni Viżiva tal-Istitut Nazzjonali tal-Għajnejn (NEI-VFQ-25 - *National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25*) f'gimgha 48, fost l-oħrajn.

Fl-istudju PULSAR ġew ittrattati total ta' 1 009 pazjenti. Il-pazjenti ġew assenjati fi proporzjon ta' 1:1:1 għal 1 minn 3 gruppi ta' trattament paralleli:

1. Eylea 114.3 mg/mL mogħti kull 12-il gimgha (8Q12)
2. Eylea 114.3 mg/mL mogħti kull 16-il gimgha (8Q16)
3. Eylea 40 mg/mL mogħti kull 8 gimghat (2Q8)

Il-pazjenti kollha rċewew 3 injezzjonijiet inizjali tad-doża assenjata b'intervalli ta' 4 gimghat. Skont il-protokoll tal-istudju, l-intervall tal-gruppi ta' 8Q12 u 8Q16 kellu jitqassar jekk iż-żewġ kriterji li ġejjin kienu sodisfatti:

1. telf ta' >5 ittri fil-BCVA minn gimgha 12 'il quddiem, u
2. zieda ta' >25 mikron fis-CRT minn gimgha 12 jew emorragija foveali ġdida jew neovaskularizzazzjoni foveali ġdida.

Irrispettivament minn jekk l-intervalli tal-pazjenti nżammux jew tqassrux fis-sena 1, skont il-protokoll tal-istudju il-pazjenti kollha fil-gruppi ta' 8Q12 u 8Q16 kienu eliġibbli għall-estensjoni tal-intervall (b'zidiet ta' 4 gimghat), li tibda minn gimgha 52, jekk kienu sodisfatti l-kriterji li ġejjin:

1. telf ta' <5 ittri fil-BCVA minn gimgha 12 'il quddiem, u
2. l-ebda fluwidu fis-sottokamp ċentrali fuq tomografija ta' koerenza ottika (OCT- *optical coherence tomography*), u
3. l-ebda bidu ġdid ta' emorragija foveali jew neovaskularizzazzjoni foveali.

Għall-pazjenti li ma laħqux il-kriterji għat-tqassir jew l-estensjoni tal-intervall, l-intervall tad-dożaġġ inżamm. L-intervall minimu bejn l-injezzjonijiet kien ta' 8 gimghat fil-gruppi kollha. Pazjenti b'marda bilaterali kienu eliġibbli biex jirċievu trattament ta' Eylea 40 mg/mL jew prodott mediċinali ieħor kontra VEGF fl-għajn l-oħra.

Karatteristiċi tal-pazjenti fil-linja bażi

L-etajiet tal-pazjenti varjaw minn 50 sa 96 sena b'medja ta' 74.5 snin.

Madwar 92% (309/335) u 87% (295/338) tal-pazjenti randomised għall-gruppi ta' 8Q12 u 8Q16, rispettivament, kellhom età ta' 65 sena jew aktar u madwar 51% (172/335) u 51% (171/338) kellhom età ta' 75 sena jew aktar.

Riżultati

Pazjenti fil-gruppi ta' 8Q12, 8Q16 u 2Q8 li lestew gimgha 48 irċewew medjan (medja) ta' 6.0 (6.1), 5.0 (5.2) u 7.0 (6.9) injezzjonijiet, rispettivament.

F'gimgha 48, fil-grupp ta' 8Q12, 79.4% tal-pazjenti żammew intervalli ta' Q12 filwaqt li fil-grupp ta' 8Q16 76.6% tal-pazjenti żammew intervalli ta' Q16.

Pazjenti fil-gruppi ta' 8Q12, 8Q16 u 2Q8 li lestew gimgha 60 irċewew medjan (medja) ta' 7.0 (7.1), 6.0 (6.2) u 9.0 (8.8) injezzjonijiet, rispettivament.

F'gimgha 60, 43.1% tal-pazjenti fil-grupp ta' 8Q12 ġew estiżi għal intervall ta' dożaġġ ta' 16-il gimgha, u 38.5% tal-pazjenti fil-grupp ta' 8Q16 ġew estiżi għal intervall ta' dożaġġ ta' 20 gimgha.

It-trattament b'8Q12 u 8Q16 intwera li mhux inferjuri u klinikament ekwivalenti għal trattament b'2Q8 f'termini tal-punt finali primarju tal-effikaċja 'bidla medja fil-BCVA f'gimgha 48' u l-punt finali sekondarju ewlieni tal-effikaċja 'bidla medja fil-BCVA f'gimgha 60'.

Barra minn hekk, it-trattament b'Eylea (gruppi 8Q12 u 8Q16 miġbura flimkien) intwera li huwa superjuri għat-trattament b'2Q8 f'termini tal-punt finali sekondarju ewlieni tal-effikaċja 'proporzjon ta' pazjenti mingħajr fluwidu ġewwa r-retina (IRF - *intraretinal fluid*) u mingħajr fluwidu taħt ir-retina (SRF - *subretinal fluid*) fis-sottokamp ċentrali f'gimgha 16 (ara tabella 4).

Tabella 4: Rizultati tal-effikaċja mill-istudju PULSAR

Rizultati tal-effikaċja	Ġimgha	Eylea 8Q12 (N = 335)	Eylea 8Q16 (N = 338)	Eylea 2Q8 (N = 336)
Bidla fil-BCVA mil-linja bażi kif imkejjel mill-punteġġ ta' ittri tal-ETDRS^D				
Medja aritmetika (SD), osservata	48	6.7 (12.6)	6.2 (11.7)	7.6 (12.2)
Medja ta' LS (SE) ^A		6.06 (0.77)	5.89 (0.72)	7.03 (0.74)
Differenza fil-medji ta' LS (CI ta' 95%) ^{A,B}		-0.97 (-2.87, 0.92)	-1.14 (-2.97, 0.69)	
valur p (test ta' nuqqas ta' inferjorità fuq naħa waħda f' margni ta' 4 ittri) ^{A,B}		0.0009	0.0011	
Medja aritmetika (SD), osservata	60	6.6 (13.6)	6.6 (11.7)	7.8 (12.6)
Medja ta' LS (SE) ^A		6.37 (0.74)	6.31 (0.66)	7.23 (0.68)
Differenza fil-medji ta' LS (CI ta' 95%) ^{A,B}		-0.86 (-2.57, 0.84)	-0.92 (-2.51, 0.66)	
valur p (test ta' nuqqas ta' inferjorità fuq naħa waħda f' margni ta' 4 ittri) ^{A,B}		0.0002	<0.0001	
Pazjenti mingħajr IRF u mingħajr SRF fis-sottokamp ċentrali^D				
Proporzjon (LOCF)	16	63.3%		51.6%
Differenza aġġustata fil-proporzjon (CI ta' 95%) ^{B,C}		11.7% (5.3%, 18.2%)		
valur p (test ta' superjorità fuq naħa waħda) ^{B,C}		0.0002		
Proporzjon (LOCF)	48	71.1%	66.8%	59.4%
Differenza aġġustata fil-proporzjon (CI ta' 95%) ^{B,C}		11.7% (4.5%, 18.9%)	7.5% (0.1%, 14.8%)	
Proporzjon (LOCF)	60	74.6%	72.2%	74.6%
Differenza aġġustata fil-proporzjon (CI ta' 95%) ^{B,C}		0.0% (-6.6%, 6.7%)	-2.2% (-8.9%, 4.4%)	
Pazjenti li kisbu punteġġ ta' ittra ETDRS ta' mill-inqas 69 (ekwivalenti ta' Snellen ta' madwar 20/40)^D				
Proporzjon (LOCF)	48	56.9%	54.3%	57.9%
Differenza aġġustata fil-proporzjon (CI ta' 95%) ^{B,C}		-0.2% (-6.6%, 6.2%)	-2.2% (-8.4%, 4.0%)	
Proporzjon (LOCF)	60	56.3%	54.6%	58.2%
Differenza aġġustata fil-proporzjon (CI ta' 95%) ^{B,C}		-1.1% (-7.5%, 5.3%)	-2.3% (-8.7%, 4.1%)	
Pazjenti li kisbu zieda ta' mill-inqas 15-il ittra fil-BCVA mil-linja bażi^D				
Proporzjon (LOCF)	48	20.7%	21.7%	22.1%
Differenza aġġustata fil-proporzjon (CI ta' 95%) ^{B,C}		-1.7% (-7.8%, 4.3%)	-0.9% (-7.0%, 5.1%)	
Proporzjon (LOCF)	60	23.7%	23.1%	23.3%
Differenza aġġustata fil-proporzjon (CI ta' 95%) ^{B,C}		0.1% (-6.2%, 6.3%)	-0.7% (-6.9%, 5.5%)	

^A Il-medja ta' LS, is-CI u l-valur p ibbażati fuq MMRM b'kejl tal-aħjar akutezza viżiva kkoreġuta (BCVA - *best-corrected visual acuity*) fil-linja bażi bħala kovarjat, il-grupp ta' trattament bħala fattur, iż-żjara u varjabbli ta' stratifikazzjoni użati għar-randomisation (reġjun ġeografiku, BCVA kategorika fil-linja bażi) bħala fatturi fissi kif ukoll bħala termini għall-interazzjoni bejn il-BCVA fil-linja bażi u iż-żjara u għall-interazzjoni bejn it-ttrattament u iż-żjara.

^B Id-differenza assoluta hija l-gruppi 2Q8 imnaqqsa mill-gruppi ta' Eylea 8Q12 jew 8Q16, rispettivament.

^C Differenza fit-ttrattament ppeżata skont Mantel-Haenszel b'varjabbli ta' stratifikazzjoni użati għar-randomisation (reġjun ġeografiku, BCVA kategorika fil-linja bażi) u CI kkalkulat bl-użu ta' approssimazzjoni normali.

^D Sett ta' analizi sħiħa

CI: *Confidence interval* (Intervall ta' kunfidenza)

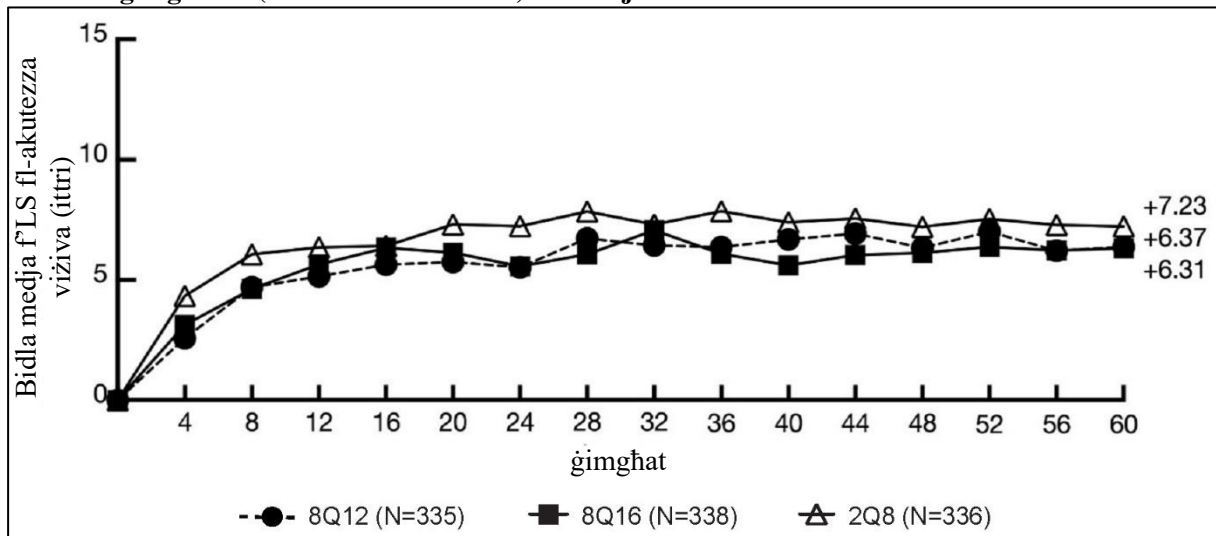
LOCF: L-Aħħar osservazzjoni trasferita 'l quddiem

LS: *Least square*

SD: *Standard deviation* (Devjazzjoni standard)

SE: *Standard error* (Żball standard)

Figura 3: Bidla medja f'LS fil-BCVA kif imkejla mill-puntegġ ta' ittri tal-ETDRS mil-linja bażi sa matul ġimgha 60 (sett ta' analiżi shiha) fl-istudju PULSAR



Aflibercept fid-dożi kollha (8Q12, 8Q16, 2Q8) wera żieda sinifikanti mil-linja bażi fil-punt finali sekondarju tal-effikaċja speċifikat minn qabel tal-kwestjonarju tal-funzjoni viżiva tal-istitut nazzjonali tal-ġhajnejn (NEI VFQ-25 - *National Eye Institute Visual Function Questionnaire*). Ma nstabu l-ebda differenzi klinikament sinifikanti bejn il-gruppi 8Q12, 8Q16 u 2Q8 fil-bidliet tal-puntegġ totali tan-NEI VFQ-25 f'ġimgha 48 mil-linja bażi.

Ir-riżultati tal-effikaċja f'sottogruppi li setgħu jiġu evalwati għall-età, is-sess tal-persuna, ir-reġjun ġeografiku, l-etniċità, ir-razza, il-BCVA fil-linja bażi, u t-tip ta' lezjoni kienu konsistenti mar-riżultati fil-popolazzjoni globali. L-effikaċja ġeneralment inżammet sa matul ġimgha 60.

DME

Għanijiet tal-istudju

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Eylea 114.3 mg/mL kienu evalwati fi studju randomised, b'aktar minn ċentru wiehed, *double-masked* u kkontrollati b'mod attiv (PHOTON) f'pazjenti b'DME.

L-għan primarju kien li jiġi determinat jekk trattament b'Eylea 114.3 mg/mL f'intervalli ta' 12 (8Q12) jew 16-il ġimgha (8Q16) jipprovdi bidla mhux inferjuri fil-BCVA meta mqabbel ma' Eylea 40 mg/mL kull 8 ġimghat.

L-għanijiet sekondarji kienu li jiġi determinat l-effett ta' Eylea 114.3 mg/mL imqabbel ma' Eylea 40 mg/mL fuq kejl anatomiku u viżiv ieħor tar-rispons, u li jiġu evalwati s-sigurtà, l-immunogeniċità, u l-farmakokinetika ta' aflibercept.

Il-punt finali primarju tal-effikaċja kien il-bidla mil-linja bażi fil-BCVA imkejla mill-puntegġ tal-ittri tal-istudju dwar it-trattament bikri ta' retinopatija dijabetika (ETDRS - *early treatment diabetic retinopathy study*) f'ġimgha 48.

Punt finali sekondarju ewlieni wiehed kien il-bidla fil-BCVA mil-linja bażi f'ġimgha 60.

Punti finali sekondarji oħra kienu l-proporzjon ta' pazjenti li kisbu mill-inqas 15-il ittra f'BCVA mil-linja bażi f'ġimgha 48, il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu puntegġ ta' ittra ETDRS ta' mill-inqas 69 (ekwivalenti ta' Snellen ta' madwar 20/40) f'ġimgha 48, u l-bidla mil-linja bażi fil-puntegġ totali tal-Kwestjonarju 25 tal-Funzjoni Viżiva tal-Istitut Nazzjonali tal-Ġhajnejn (NEI-VFQ-25 - *National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25*) f'ġimgha 48, fost l-oħrajn.

Fl-istudju PHOTON ġew ittrattati total ta' 658 pazjenti. Il-pazjenti ġew assenjati fi proporzjon ta' 1:1:1 għal 1 minn 3 gruppi ta' trattament paralleli:

1. Eylea 114.3 mg/mL mogħti kull 12-il ġimgha (8Q12)

2. Eylea 114.3 mg/mL mogħti kull 16-il ġimgħa (8Q16)
3. Eylea 40 mg/mL mogħti kull 8 ġimgħat (2Q8)

Il-pazjenti kollha fil-gruppi 8Q12 u 8Q16 irċevew 3 injezzjonijiet inizjali u l-pazjenti kollha fil-grupp 2Q8 irċevew 5 injezzjonijiet inizjali f'intervalli ta' 4 ġimgħat

Skont il-protokoll tal-istudju, l-intervall tal-gruppi 8Q12 u 8Q16 kellu jitqassar jekk iż-żewġ kriterji li ġejjin kienu sodisfatti:

1. telf ta' >10 ittri fil-BCVA minn ġimgħa 12 f'assoċjazzjoni ma' DME persistenti jew li tmur għall-aġġar, u
2. żieda ta' >50 mikron fis-CRT minn ġimgħa 12.

Irrispettivament minn jekk l-intervalli tal-pazjenti nżammux jew tqassrux fis-sena 1, skont il-protokoll tal-istudju il-pazjenti kollha fil-gruppi ta' 8Q12 u 8Q16 kienu eliġibbli għall-estensjoni tal-intervall (b'żidiet ta' 4 ġimgħat), li tibda minn ġimgħa 52, jekk kienu sodisfatti l-kriterji li ġejjin:

1. telf ta' <5 ittri fil-BCVA minn ġimgħa 12 'il quddiem, u
2. CRT <300 mikron fuq SD-OCT (jew <320 mikron jekk imkejla inkluz RPE)

Għall-pazjenti li ma laħqux il-kriterji għat-tqassir jew l-estensjoni tal-intervall, l-intervall tad-dożagġ inżamm. L-intervall minimu bejn l-injezzjonijiet kien ta' 8 ġimgħat fil-gruppi kollha. Pazjenti b'marda bilaterali kienu eliġibbli biex jirċievu trattament ta' Eylea 40 mg/mL fl-għajjn l-oħra.

Karatteristiċi tal-pazjenti fil-linja bazi

L-etajiet tal-pazjenti varjaw minn 24 sa 90 sena b'medja ta' 62.3 snin.

Madwar 44% (143/328) u 44% (71/163) tal-pazjenti randomised għall-gruppi ta' 8Q12 u 8Q16, rispettivament, kellhom età ta' 65 sena jew aktar u madwar 11% (36/328) u 14% (14/163) kellhom età ta' 75 sena jew aktar.

Il-proporzjon ta' pazjenti li kienu ttrattati qabel għal DME kien ibbilanċjat bejn il-gruppi ta' trattament (43.6% fil-grupp ta' 8Q12, 43.6% f'dak ta' 8Q16, 44.3% fil-grupp ta' 2Q8).

Riżultati

Pazjenti fil-gruppi ta' 8Q12, 8Q16 u 2Q8 li lestew ġimgħa 48 irċevew medjan (medja) ta' 6.0 (6.0), 5.0 (5.0) u 8.0 (7.9) injezzjonijiet, rispettivament.

Fil-ġimgħa 48, fil-grupp ta' 8Q12, 91.0% tal-pazjenti żammew intervalli ta' Q12 filwaqt li fil-grupp ta' 8Q16 89.1% tal-pazjenti żammew intervalli ta' Q16.

Pazjenti fil-gruppi ta' 8Q12, 8Q16 u 2Q8 li lestew ġimgħa 60 irċevew medjan (medja) ta' 7.0 (7.0), 6.0 (6.0) u 10.0 (9.8) injezzjonijiet, rispettivament. Fil-ġimgħa 60, 42.6% tal-pazjenti fil-grupp ta' 8Q12 ġew estiżi għal intervall ta' dożagġ ta' 16-il ġimgħa, u 34.2% tal-pazjenti fil-grupp ta' 8Q16 ġew estiżi għal intervall ta' dożagġ ta' 20 ġimgħa.

It-trattament b'Eylea (kemm il-grupp ta' 8Q12 kif ukoll dak ta' 8Q16) intwera li mhux inferjuri u klinikament ekwivalenti għal trattament b'2Q8 f'termini tal-punt finali primarju tal-effikaċja 'bidla medja fil-BCVA f'ġimgħa 48' u l-punt finali sekondarju ewlieni tal-effikaċja 'bidla medja fil-BCVA f'ġimgħa 60'.

Tabella 5: Rizultati tal-effikaċja mill-istudju PHOTON

Rizultati tal-effikaċja	Ġimgha	Eylea 8Q12 (N = 328)	Eylea 8Q16 (N = 163)	Eylea 2Q8 (N = 167)
Bidla fil-BCVA mil-linja bażi kif imkejje mill-punteġġ ta' ittri tal-ETDRS^D				
Medja aritmetika (SD), osservata	48	8.77 (8.95)	7.86 (8.38)	9.21 (8.99)
Medja ta' LS (SE) ^A		8.10 (0.61)	7.23 (0.71)	8.67 (0.73)
Differenza fil-medji ta' LS (CI ta' 95%) ^{A,B}		-0.57 (-2.26, 1.13)	-1.44 (-3.27, 0.39)	
valur p (test ta' nuqqas ta' inferjorità fuq naħa waħda f' margni ta' 4 ittri) ^{A,B}		<0.0001	0.0031	
Medja aritmetika (SD), osservata	60	9.05 (9.27)	7.96 (9.14)	9.62 (9.58)
Medja ta' LS (SE) ^A		8.52 (0.63)	7.64 (0.75)	9.40 (0.77)
Differenza fil-medji ta' LS (CI ta' 95%) ^{A,B}		-0.88 (-2.67, 0.91)	-1.76 (-3.71, 0.19)	
valur p (test ta' nuqqas ta' inferjorità fuq naħa waħda f' margni ta' 4 ittri) ^{A,B}		0.0003	0.0122	
Pazjenti li kisbu punteġġ ta' ittra ETDRS ta' mill-inqas 69 (ekwivalenti ta' Snellen ta' madwar 20/40)^D				
Proporzjon (LOCF)	48	65.3%	62.6%	63.0%
Differenza aġġustata fil-proporzjon (CI ta' 95%) ^{B,C}		2.45% (-6.47%, 11.36%)	-0.67% (-11.16%, 9.82%)	
Proporzjon (LOCF)	60	64.7%	62.0%	60.6%
Differenza aġġustata fil-proporzjon (CI ta' 95%) ^{B,C}		4.34% (-4.72%, 13.40%)	1.63% (-8.91%, 12.17%)	
Pazjenti li kisbu żieda ta' mill-inqas 15-il ittra fil-BCVA mil-linja bażi^D				
Proporzjon (LOCF)	48	18.7%	16.6%	23.0%
Differenza aġġustata fil-proporzjon (CI ta' 95%) ^{B,C}		-4.64% (-12.30%, 3.02%)	-7.14% (-15.45%, 1.17%)	
Proporzjon (LOCF)	60	21.5%	16.0%	26.1%
Differenza aġġustata fil-proporzjon (CI ta' 95%) ^{B,C}		-5.01% (-13.04%, 3.02%)	-10.78% (-19.27%, -2.29%)	

^A Il-medja ta' LS, is-CI u l-valur p ibbażati fuq MMRM b'kejl tal-aħjar akutezza viżiva kkoreġuta (BCVA - *best-corrected visual acuity*) fil-linja bażi bħala kovarjat, il-grupp ta' trattament bħala fattur, iż-żjara u varjabbli ta' stratifikazzjoni użati għar-randomisation (reġjun ġeografiku, BCVA kategorika fil-linja bażi) bħala fatturi fissi kif ukoll bħala termini għall-interazzjoni bejn il-BCVA fil-linja bażi u iż-żjara u għall-interazzjoni bejn it-trattament u iż-żjara.

^B Id-differenza assoluta hija l-gruppi 2Q8 imnaqqsa mill-gruppi ta' Eylea 8Q12 jew 8Q16, rispettivament.

^C Differenza fit-trattament ppeżata skont Mantel-Haenszel b'varjabbli ta' stratifikazzjoni użati għar-randomisation (reġjun ġeografiku, BCVA kategorika fil-linja bażi) u CI kkalkulat bl-użu ta' approssimazzjoni normali.

^D Sett ta' analiżi shiħa

CI: *Confidence interval* (Intervall ta' kunfidenza)

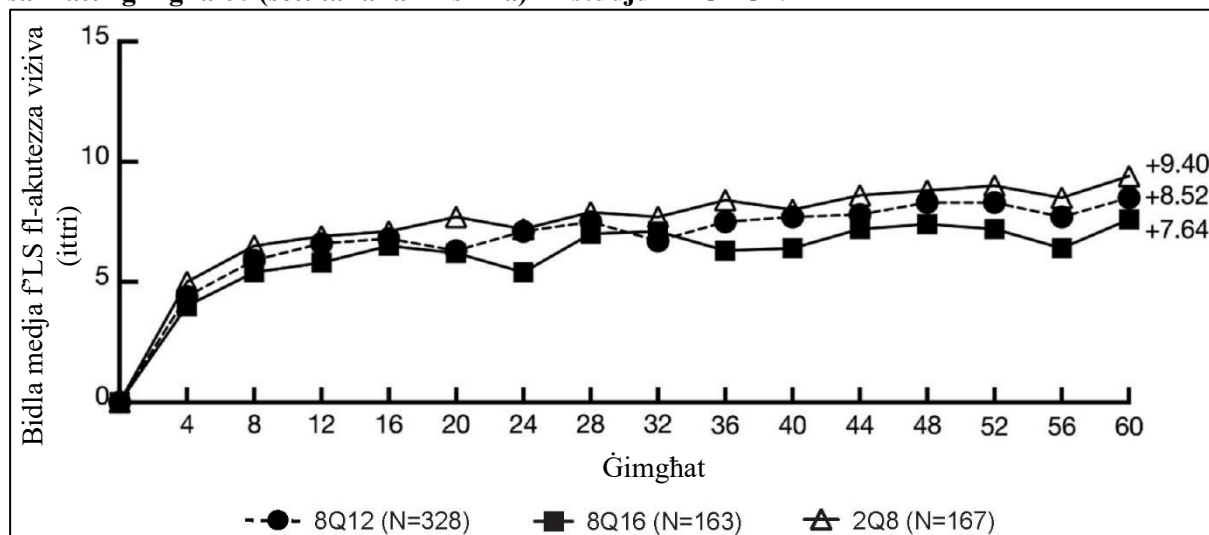
LOCF: L-aħħar osservazzjoni trasferita 'l quddiem

LS: *Least square*

SD: *Standard deviation* (Devjazzjoni standard)

SE: *Standard error* (Żball standard)

Figura 4: Bidla medja f'LS fil-BCVA kif imkejla mill-puntegġ ta' ittri tal-ETDRS mil-linja bażi sa matul ġimgha 60 (sett ta' analiżi shiħa) fl-istudju PHOTON



Eylea fid-dożi kollha (8Q12, 8Q16, 2Q8) wera żieda sinifikanti mil-linja bażi fil-punt finali sekondarju tal-effikaċja speċifikat minn qabel tal-kwestjonarju tal-funzjoni viżiva tal-istitut nazzjonali tal-ġhajnejn (NEI VFQ-25 - *National Eye Institute Visual Function Questionnaire*). Ma nstabu l-ebda differenzi klinikament sinifikanti bejn il-gruppi 8Q12, 8Q16 u 2Q8 fil-bidliet tal-puntegġ totali tan-NEI VFQ-25 f' ġimgha 48 mil-linja bażi.

Ir-riżultati tal-effikaċja f'sottogruppi li setgħu jiġu evalwati għall-età, is-sess tal-persuna, ir-reġjun ġeografiku, l-etniċità, ir-razza, il-BCVA fil-linja bażi u s-CRT fil-linja bażi u trattament preċedenti għal DME kienu konsistenti mar-riżultati fil-popolazzjoni globali. L-effikaċja ġeneralment inżammet sa matul ġimgha 60.

L-effetti tat-trattament fis-sottogrupp ta' pazjenti li kienu ttrattati minn qabel kienu simili għal dawk osservati f' pazjenti li qatt ma kienu rċevew trattament.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji b' aflibercept f' kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika f' nAMD u DME (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment / Distribuzzjoni

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

Wara għoti unilaterali ġol-vitriju ta' 8 mg aflibercept, is- C_{max} medja (SD) ta' aflibercept ħieles fil-plażma kienet ta' 0.25 (0.21) mg/L, u ż-żmien medjan sal-koncentrazzjoni massima fil-plażma kien ta' jum wieħed fil-popolazzjoni kkombinata ta' nAMD u DME. L-akkumulazzjoni ta' aflibercept ħieles fil-plażma wara 3 dożi inizjali ta' kull xahar kienet minima. Sussegwentement, ma gietx osservata aktar akkumulazzjoni. Din id-*data* hija appoġġjata wkoll minn analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni.

Eliminazzjoni

Aflibercept huwa terapewtiku fuq bażi ta' proteina u ma sarux studji dwar il-metaboliżmu.

Aflibercept huwa mistenni li jgħaddi minn eliminazzjoni kemm permezz ta' dispożizzjoni medjata mill-mira permezz tat-twaħħil ma' VEGF endoġenu hieles kif ukoll permezz tal-metaboliżmu permezz tal-proteolisi. Iż-żmien medjan biex tintlahaq l-aħħar koncentrazzjoni li tista' tiġi kwantifikata ta' aflibercept hieles fil-plażma għal 8 mg mogħtija ġol-vitriju kien ta' 3 ġimghat.

Indeboliment renali jew epatiku

Ma sarux studji speċjali b'Eylea 114.3 mg/mL f'pazjenti b'indeboliment renali jew epatiku.

L-esponimenti sistemici għal aflibercept f'pazjenti b'indeboliment renali minn ħafif sa sever kienu simili għal dawk b'funzjoni renali normali. *Data* limitata disponibbli f'pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif ma tindika l-ebda influwenza fuq l-esponimenti sistemici għal aflibercept meta mqabbel ma' pazjenti b'funzjoni epatika normali.

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

Thaffir u ulċerazzjonijiet tal-epitelju respiratorju fit-turbinati tal-immieher f'xadini ttrattati b'aflibercept ġol-vitriju kienu osservati b'esponimenti sistemici li jaqbu l-esponiment massimu fil-bniedem. L-esponiment sistemiku għal aflibercept hieles kien madwar 26 u 33 darba aktar, abbażi tas- C_{max} u l-AUC, meta mqabbel mal-valuri korrispondenti f'pazjenti adulti wara doża ġol-vitriju ta' 8 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 5.2 u 3.3 darbiet oġhla bbażat fuq C_{max} u l-AUC meta mqabbla mal-valuri tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni stimati korrispondenti f'pazjenti adulti.

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 kumulattiv kienu madwar 1.0 u 1.0 darbiet oġhla, meta mqabbla ma' valuri korrispondenti f'pazjenti adulti wara doża ġol-vitriju ta' 8 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. Mestrawazzjoni assenti jew irregolari assoċjata ma' bidliet fil-livelli tal-ormoni femminili riproduttivi u bidliet fil-morfologija u l-motilità tal-isperma kienu osservati fil-livelli kollha tad-doża. Ibbażat fuq C_{max} u l-AUC għal aflibercept hieles osservati bid-doża ta' 3 mg/kg fil-vini, l-esponimenti sistemici kienu madwar 377 darba u 104 darbiet oġhla, rispettivament, mill-esponiment fil-bnedmin wara doża ġol-vitriju ta' 8 mg. Il-bidliet kollha kienu riversibbli.

6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Sucrose
Arginine hydrochloride
Histidine hydrochloride monohydrate
Histidine
Polysorbate 20
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

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

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi friġġ (2 °C - 8 °C).

Tagħmlux fil-friża.

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

Il-kunjett mhux miftuħ jista' jinħażen barra mill-friġġ f' temperatura taħt 25 °C sa 24 siegħa.

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

Kunjett (ħgieg tat-tip I) b'tapp griż tal-lasktu (chlorobutyl) issiġillat b'għatu tal-aluminju b'għatu abjad fuq kollox u labra 18 G, ta' 5 mikroni biex tiffiltra.

Kull kunjett fih 0.263 mL ta' soluzzjoni.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Il-kunjett huwa għall-użu ta' darba f'għajn waħda biss. L-estrazzjoni ta' doži multipli minn kunjett wieħed tista' żżid ir-riskju ta' kontaminazzjoni u infezzjoni sussegwenti.

Tużax jekk il-pakkett jew il-komponenti tiegħu jkunu skaduti, ikollhom xi ħsara, jew ikunu ġew imbagħbsa.

Iċċekkja t-tikketta fuq il-kunjett biex tkun ċert li għandek il-qawwa ta' Eylea li beħsiebek tuża. Id-doża ta' 8 mg teħtieġ l-użu tal-kunjett ta' Eylea 114.3 mg/mL.

Labra 18 G, ta' 5 mikroni biex tiffiltra:

Labra BD spuntata biex tiffiltra (timla), mhux għall-injezzjoni tal-ġilda.


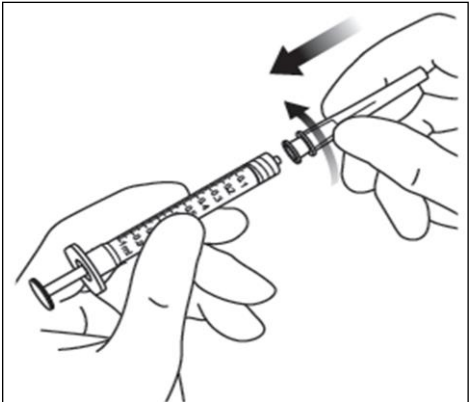
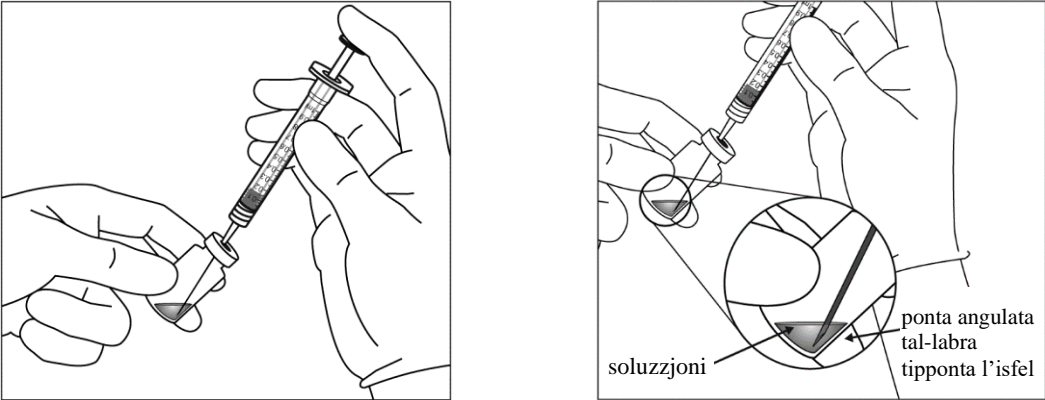
Tpoġġix il-labra BD spuntata biex tiffiltra (timla) fl-*autoclave*.

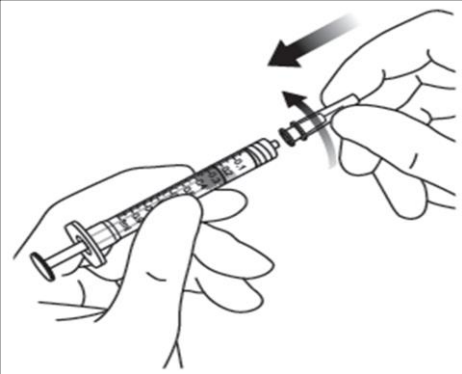
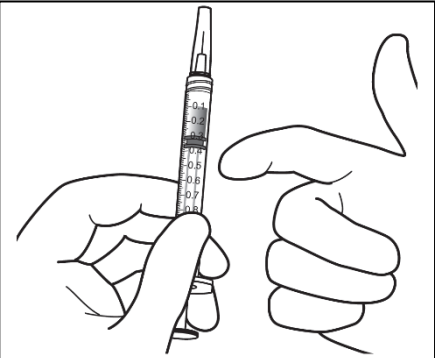
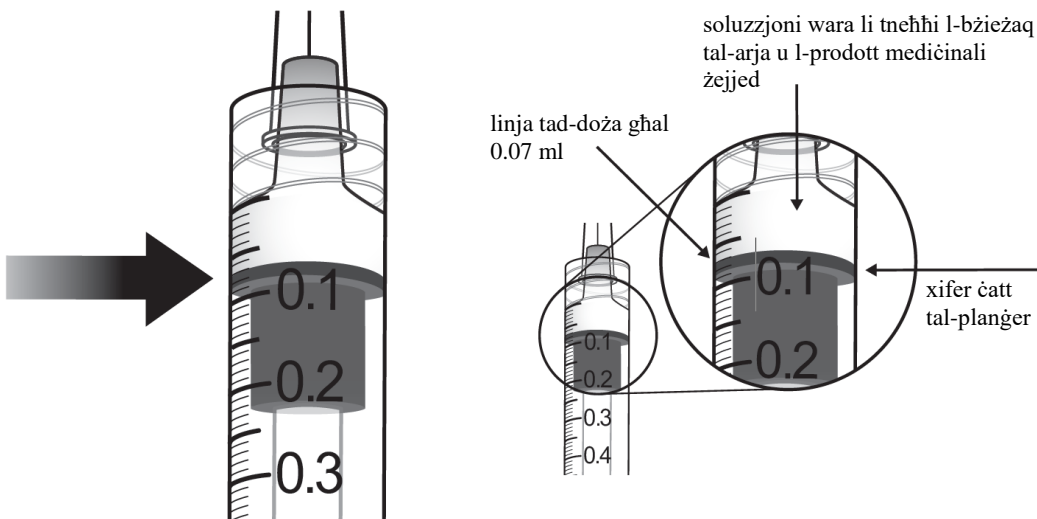
Il-labra biex tiffiltra mhix piroġenika. Tużah iex jekk l-ippakkjar individwali jkollu l-ħsara.

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/korrimient ieħor.

L-injezzjoni ġol-vitriju għandha ssir permezz ta' labra tal-injezzjoni ta' 30 G × ½ pulzier (*mhux inkluża*).

1.	<p>Qabel l-għoti, spezzjona s-soluzzjoni għall-injezzjoni viżwalment. Tużax il-kunjett jekk jiġu osservati xi frak, is-soluzzjoni tkun imċajpra jew tkun bidlet il-kulur.</p>
2.	<p>Nehhi l-għatu tal-plastik u ddisinfetta l-parti ta' barra tat-tapp tal-gomma tal-kunjett.</p> 
3.	<p>Uża teknika aseptika biex twettaq passi 3-10. Wahhal il-labra biex tiffiltra fornuta fil-kartuna mas-siringa Luer-lock sterili ta' 1 mL.</p> 
4.	<p>Imbotta l-labra biex tiffiltra fiċ-ċentru tat-tapp tal-kunjett sakemm il-labra tidhol kompletament fil-kunjett u t-tarf imiss il-qiegh jew it-tarf tal-qiegh tal-kunjett.</p>
5.	<p>Igbed il-kontenut kollu tal-kunjett ta' Eylea 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 tiskoraggixxi l-introduzzjoni ta' arja, kun ċert li l-ponta angulata tal-labra biex tiffiltra tkun taht il-wiċċ tal-likwidu. Kompli mejjel il-kunjett waqt li tkun qed tigbed u żomm il-ponta angulata tal-labra biex tiffiltra taht il-wiċċ tal-likwidu.</p> 
6.	<p>Kun żgur li l-bastun tal-plaġer ikun miġbud biżżejjed lura meta tkun qed tbattal il-kunjett biex tbattal il-labra biex tiffiltra kompletament. Wara l-injezzjoni kwalunkwe prodott mhux użat għandu jintrema.</p>
7.	<p>Nehhi l-labra biex tiffiltra u armiha kif jixraq. Nota: Il-labra biex tiffiltra m'għandhiex tintuża għall-injezzjoni ġol-vitriju.</p>

8.	Ilwi b'mod sod il-labra 30 G × ½ pulzier tal-injezzjoni fuq il-ponta Luer-lock tas-siringa	
9.	Waqt li żżomm is-siringa bil-labra tippona 'l fuq, iċċekkja s-siringa għall-bżieqa. Jekk ikun hemm xi bżieqa, tektek is-siringa bil-mod b'subgħajk sakemm il-bżieqa jtilgħu 'l fuq.	
10.	Biex telimina l-bżieqa kollha u biex neħhi prodott mediċinali żejjed, aghfas il-plunġer l-isfel bil-mod biex iġġib it-tarf ċatt tal-plunġer mal-linja li timmarka 0.07 mL fuq is-siringa.	

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

Bayer AG
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja

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

EU/1/12/797/003

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 22 ta' Novembru 2012

Data tal-aħhar tiġdid: 13 ta' Lulju 2017

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>.

ANNEX II

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

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

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer, New York 12144
L-Istati Uniti tal-Amerika

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

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Il-Ġermanja

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

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

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

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

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

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

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

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

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

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

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

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

Sistema ta' Farmakovigilanza

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

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

Il-MAH qabel li jipprovi materjal edukattiv tal-UE għal Eylea. 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 Eylea, kliniki oftalmoloġiċi fejn Eylea 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 (għall-popolazzjoni adulta biss)

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 huwa għal użu ta' darba biss
- Il-ħtieġa li jitneħħa l-volum żejjed tas-siringa qabel ma tinjetta Eylea biex tiġi evitata doża eċċessiva (fil-popolazzjoni adulta biss)
- Monitoraġġ tal-pazjent wara injezzjoni ġol-vitriju inkluż monitoraġġ għall-akutezza viżiva u żieda tal-pressjoni fl-għajn wara l-injezzjoni
- Sinjali u sintomi ewlenin ta' avvenimenti avversi relatati ma' injezzjoni ġol-vitriju li jinkludu edoftalmite, infjammazzjoni ġol-għajn, żieda fil-pressjoni ġewwa l-għajn, tiċrita tal-epitelju tal-pigment tar-retina u katarretta
- Pazjenti nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv u nisa tqal m'għandhomx jużaw Eylea (fil-popolazzjoni adulta biss)

L-elementi ewlenin li ġejjin huma speċifiċi għal 40 mg/ml:

- Is-siringa mimlija għal-lest u l-apparat għad-dożaġġ pedjatriku huma għal użu ta' darba biss

L-elementi ewlenin li ġejjin huma speċifiċi għall-indikazzjoni ta' ROP (retinopatija tal-prematurità):

- L-użu tal-apparat tad-dożaġġ pedjatriku huwa obbligatorju
- Il-ħtieġa li l-apparat tad-dożaġġ pedjatriku jiġi pprajmjat sew qabel l-injezzjoni

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

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

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

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

Eċċipjenti: E 432; sodium dihydrogen phosphate, monohydrate; disodium hydrogen phosphate, heptahydrate; sodium chloride; sucrose; 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 MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi friġġ.
Tagħmlux fil-friza.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

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

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

Bayer AG
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja

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

EU/1/12/797/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Eylea 40 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni
aflibercept

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Siringa mimlija għal-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 għal-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 jinghata biss.
Il-volum żejjed għandu jitneħħa qabel l-injezzjoni.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigg.
Tagħmlux fil-friza.
Ahżen fil-pakkett originali 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

Bayer AG
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja

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

EU/1/12/797/001

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

Eylea 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
KARTUNA
Kunjett**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: E 432; sodium dihydrogen phosphate, monohydrate; disodium hydrogen phosphate, heptahydrate; sodium chloride; sucrose; ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni

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

Labra 18G biex tiffiltra

Jipprovdi doża waħda ta' 2 mg/0.05 mL.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal ġol-vitriju.

Għall-użu ta' darba biss.

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

Il-volum żejjed għandu jitneħħa qabel l-injezzjoni.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigg.
Tagħmlux fil-friza.
Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

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

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

Bayer AG
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja

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

EU/1/12/797/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

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

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

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

Volum li jista' jiġi estratt 0.1 mL

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA - KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Eylea 114.3 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni
aflibercept

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kunjett wiehed fih 30.1 mg aflibercept f'0.263 mL ta' soluzzjoni (114.3 mg/mL)

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: sucrose, arginine hydrochloride, histidine hydrochloride monohydrate, histidine, polysorbate 20, ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni
Kunjett wiehed fih 30.1 mg aflibercept f'0.263 mL ta' soluzzjoni (114.3 mg/mL)
Labra 18 G biex tiffiltra

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal ġol-vitriju
Għall-użu ta' darba biss.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
30.1 mg/0.263 mL
Doża waħda: 8 mg/0.07 mL
Il-volum żejjed għandu jitneħħa qabel l-injezzjoni.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi friġġ. Tagħmlux fil-friza.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

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

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

Bayer AG
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja

12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/12/797/003

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Eylea 114.3 mg/mL injezzjoni
aflibercept
Użu għal ġol-vitriju

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

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

30.1 mg/0.263 mL

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent adult

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

ADULTI

Għal informazzjoni għall-gwardjani ta' trabi li twieldu qabel iż-żmien, jekk jogħġbok ara in-naħa l-oħra ta' dan il-fuljett ta' taghrif. [applikabbli għal lingwa waħda]

Għal informazzjoni għall-gwardjani ta' trabi li twieldu qabel iż-żmien, jekk jogħġbok ara aktar 'l isfel f' din il-paġna. [applikabbli għal 2 lingwi jew aktar]

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

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

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhu Eylea u għalxiex jintuża

Eylea huwa soluzzjoni li tigi injettata fl-għajjn għat-trattament ta' kondizzjonijiet fl-għajjn fl-adulti msejha

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

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

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

F'pazjenti b'CRVO, iseħħ sadd fil-kanal prinċipali tad-demmm li jgħorr id-demmm il-bogħod mir-retina. B'riżultat ta' dan il-livelli ta' VEGF jizjed u jwasslu għal tnixxija ta' fluwidu fir-retina u b'hekk jikkawżaw nefha 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-demmm li jgħorr id-demmm il-bogħod mir-retina ikun imblukkat. B'rispons ta' dan il-livelli ta' VEGF jiżdedu u jwasslu għal tnixxija ta' fluwidu fir-retina u b'hekk jikkawżaw edima makulari.

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

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

2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Eylea

Mhux se tingħata Eylea

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tingħata Eylea

- jekk għandek glawkoma.
- jekk tara jew rajt fil-passat leħħiet 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'għajnejk fl-erba' gimgħat ta' qabel jew li gējjin.
- jekk għandek forma severa ta' CRVO jew BRVO (CRVO iskemika jew BRVO), trattament b'Eylea mhux rakkomandata.

Barra dan, huwa importanti għalik li tkun taf li

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

L-użu sistemiku ta' inibituri ta' VEGF, sustanzi simili għal dawk li jinsabu f'Eylea, huwa potenzjalment relatat mar-riskju li emboli tad-demmm jimblukkaw kanali tad-demmm (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' Eylea fl-għajjn. Hemm dejta limitata dwar is-sigurtà ta' trattament ta' pazjenti b'CRVO, BRVO, DME u CNV mijopika li kellhom puplesija jew

puplesija żghira (attakk iskemiku temporanju) jew attakk tal-qalb fl-aħħar 6 xhur. Jekk xi waħda minn dawn tapplika għalik, Eylea se jingħata b'attenzjoni.

Hemm biss esperjenza limitata fit-trattament ta'

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

M'hemmx esperjenza fit-trattament ta'

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

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

Tfal u adolexxenti

L-użu ta Eylea fi tfal u adolexxenti taht 18-il sena għal indikazzjonijiet oħra għajr retinopatija tal-prematurità (ROP, *retinopathy of prematurity*) ma ġiex studjat.

Mediċini oħra u Eylea

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

Tqala u treddigh

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

Sewqan u thaddim ta' magni

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

Tagħrif importanti dwar xi whud mis-sustanzi ta' Eylea

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull unità ta' dożagġ, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

3. Kif se tingħata Eylea

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

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

Eylea jingħata bħala injezzjoni fl-għajn (injezzjoni ġol-vitriju).

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

AMD imxarrba

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Edima makulari dijabetika (DME - diabetic macular oedema)

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

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

It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jwaqqaf t-trattament b'Eylea 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 tiegħek jiżvelaw li l-kondizzjoni tiegħek ma tjiġitx.

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.

Istruzzjonijiet għall-użu dettaljati qed jingħataw fi tmiem il-fuljett taht "Kif tipprepara u tagħti Eylea lill-adulti".

Jekk tinsa tiegħu doża ta' Eylea

Aghmel appuntament gdid għal vista u injezzjoni.

Jekk twaqqaf it-trattament b'Eylea

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

Bl-ghoti ta' Eylea, jista' jkun hemm xi effetti sekondarji li jaffettwaw lill-ghajnejn li jsehħu 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 **zieda tal-pressjoni ġewwa l-ghajn**, ara sezzjoni 2. Dawn l-effetti sekondarji serji li jaffettwaw lill-ghajnejn sehħew f'inqas minn injezzjoni waħda f'1,900 injezzjoni fl-istudji kliniċi.

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

Lista ta' effetti sekondarji rrappurtati

Li ġejja hija lista tal-effetti sekondarji rrappurtati li jistgħu jkunu marbuta mal-proċedura tal-injezzjoni jew mal-medicina. Jekk jogħġbok t'allermax 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 ikkawzata minn fsada minn kanali zghar 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 leħħ ta' daww flimkien ma tikek li kultant javanzaw għal telf tal-vista (tiċrita*/qluġh tal-epitelju tal-pigment tar-retina, qluġh/tiċrita tar-retina)
 - o *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)
- zieda fil-pressjoni ġewwa l-ghajn

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

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

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

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

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

Fil-provi kliniċi, kien hemm žieda fl-inċidenza ta' fsada minn kanali žġħar tad-demmm fis-saffi ta' barra tal-ġħajn (emorraġija fil-konguntiva) f'pazjenti b'AMD imxarba li kienu qed jirċievu sustanzi li jraqqu d-demmm. Din l-inċidenza akbar kienet komparabbli bejn pazjenti kkurati b'ranibizumab u Eylea.

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

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif tahzen Eylea

- Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Aħzen fi friġġ (2 °C sa 8 °C). Tagħmlux fil-friża.
- Il-folja mhux miftuħa tista' tinħażen barra mill-friġġ taħt 25 °C sa 24 siegħa.
- Aħzen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.
- Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Eylea

- 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 l-oħra huma: polysorbate 20 (E 432), sodium dihydrogen phosphate monohydrate (għall-aġġustament tal-pH), disodium hydrogen phosphate heptahydrate (għall-aġġustament tal-pH), sodium chloride, sucrose, ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher Eylea u l-kontenut tal-pakkett

Eylea 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

Bayer AG
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja

Manifattur

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Il-Ġermanja

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

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел: +359-(0)2-81 401 01424 72 80

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420-266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45-45 235 000

Deutschland

Bayer Vital GmbH

Tel: +49-(0)214-30 513 48

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372-655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ΑΒΕΕ

Τηλ: +30-210-618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353-(0)1-216 3300

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354-540 80 00

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39-02-3978 1

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357-22-48 38 58

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371-67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer

Tel: +370-5-233 68 68

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT

Tel: +36-1-487 4100

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-23-799 1000

Norge

Bayer AS

Tlf: +47-23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.

Tel: +43-(0)1-711 460

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda.

Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL

Tel: +40-(0)21-529 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.

Tel: +386-(0)1-58 14 400

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.

Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy

Puh/Tel: +358-(0)20-78521

Sverige

Bayer AB

Tel: +46-(0)8-580 223 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Bayer AG

Tel: +44-(0)118 206 3000

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

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

<-----

It-tagħrif li jmiss qed jinghata għall-professionisti tal-kura tas-sahha biss:

Kif tipprepara u tagħti Eylea lill-adulti

Is-siringa mimlija għal-lest għandha tintuża biss **għat-trattament ta' għajn waħda**.

Tiftaħx il-folja tas-siringa mimlija għal-lest sterili barra mill-kamra nadifa fejn se tinghata.

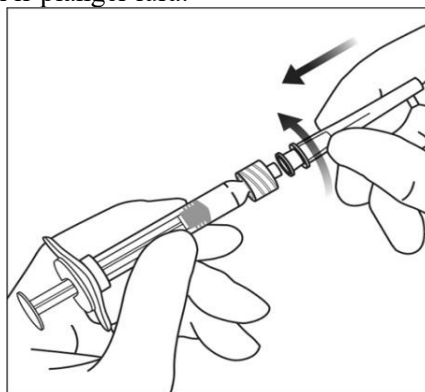
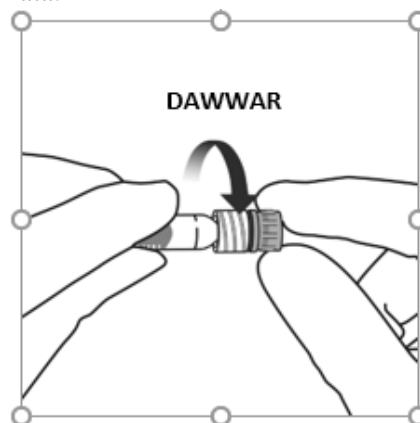
Is-siringa mimlija għal-lest fiha aktar mid-doża rakkomandata ta' 2 mg aflibercept (ekwivalenti għal 0.05 mL). Il-volum żejjed għandu jintrema qabel l-għoti.

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

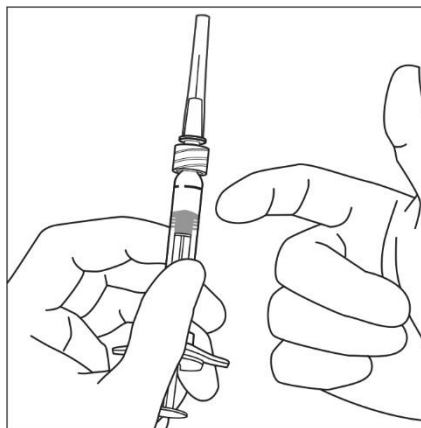
Il-folja mhux miftuħa tista' jinħażen barra mill-frigġ f' temperatura taħt 25 °C sa 24 siegħa. Wara li tinftaħ il-folja, ipproċedi f' kondizzjonijiet aseptiċi. Għall-injezzjoni għol-vitriju għandha tintuża labra għall-injezzjoni ta' 30 G x ½ pulzier.

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

1. Meta lest għall-għoti ta' Eylea, 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-għatu tas-siringa, żomm is-siringa f'id waħda waqt li tuża l-id l-oħra biex taqbad l-għatu tas-siringa bis-sebgħa l-kbir u s-sebgħa werrej. Jekk jogħġbok innota: Għandek tneħhi l-għatu tas-siringa billi ddawwru sakemm jinqata' (tqaċcatx b'daqqa ta' saba).
4. Biex tevita li tikkomprometti l-isterilità tal-prodott, tiġbidx il-planger lura.
5. Bl-użu ta' teknika aseptika, ilwi b'mod sod il-labra tal-injezzjoni fuq il-ponta Luer-lock tas-siringa.

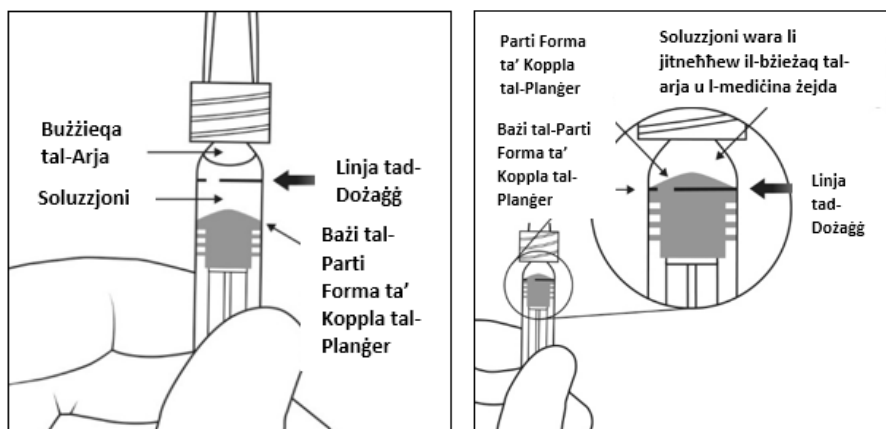


6. Waqt li żżomm is-siringa bil-labra tipponta 'l fuq, iċċekkja s-siringa għall-bżieżaq. Jekk ikun hemm xi bżieżaq, tettek is-siringa bil-mod b' subgħajk sakemm il-bżieżaq jitilgħu 'l fuq.



7. Elimina l-bżieżaq 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'attnzjoni 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-gwardjani ta' trabi li twieldu qabel iż-żmien

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

TRABI LI TWIELDU QABEL IŻ-ŻMIEN

Għal informazzjoni għall-adulti, jekk jogħġbok ara n-naħa l-oħra ta' dan il-fuljett ta' taghrif.
[applikabbli għal lingwa waħda]

Għal informazzjoni għall-adulti, jekk jogħġbok ara n-naħa ta' fuq tal-paġna. [applikabbli għal 2 lingwi
jew aktar]

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tat-tarbija.
- Jekk tinnota xi sintomi ta' effetti sekondarji kellem lit-tabib tat-tarbija. Dan jinkludi xi sintomi u effetti sekondarji possibbli li mhumiex elenkati f' dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X' inhu Eylea u għalxiex jintuża
2. X' għandek tkun taf qabel ma t-tarbija tingħata Eylea
3. Kif it-tarbija se tingħata Eylea
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Eylea
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X' inhu Eylea u għalxiex jintuża

Eylea huwa soluzzjoni li tiġi injettata fl-għajn. Eylea jagħmel parti minn grupp ta' medicini msejha sustanzi kontra n-neovaskularizzazzjoni. Fih is-sustanza attiva msejha aflibercept.

Eylea jintuża fi trabi li twieldu qabel iż-żmien għat-trattament ta' kundizzjoni fl-għajn msejha retinopatija tal-prematurità (ROP, *retinopathy of prematurity*). Trabi bl-ROP ikollhom tkabbir mhux normali ta' kanali tad-demmm godda fuq wara tal-għajn (ir-retina) indott minn Fattur tat-Tkabbir tal-Endotelju Vaskulari (VEGF, *Vascular Endothelial Growth Factor*). Dan jista' jikkawża indeboliment tal-vista u f'każijiet severi nuqqas ta' dawl permanenti.

Aflibercept, is-sustanza attiva f'Eylea, 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-Placenta (PlGF - *Placental Growth Factor*).

Eylea gie muri li jwaqqaf it-tkabbir ta' kanali tad-demmm mhux normali godda fl-għajn li hafna drabi jnixxu fluwidu jew jinfasdu. Eylea jista' jgħin jistabbilizza, u f'hafna każijiet, itejjeb it-telf tal-vista relatat ma' ROP.

2. X' għandek tkun taf qabel ma t-tarbija tingħata Eylea

It-tarbija mhux se tingħata Eylea jekk

- tkun **allergika** għal aflibercept jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- għandha infezzjoni attiva jew issuspettata fl-għajn jew madwar l-għajn (infezzjoni okulari jew periokulari).
- għandha infjammazzjoni severa fl-għajn (indikata minn uġiġh jew ħmura).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tat-tarbija qabel it-tarbija tinghata Eylea:

- jekk twettqet kirurgija jew tkun ippjanata kirurgija fl-għajn tat-tarbija fl-erba' gimgħat ta' qabel jew li ġejjin.

Barra dan, huwa importanti għalik li tkun taf li:

- injezzjonijiet ta' Eylea jistgħu jikkawżaw zieda tal-pressjoni fl-għajn (pressjoni intraokulari) f'xi pazjenti fi żmien 60 minuta mill-injezzjoni. It-tabib tat-tarbija se jissorvelja dan wara kull injezzjoni.
- jekk it-tarbija tiżviluppa infezzjoni jew infjammazzjoni ġewwa l-għajn (endofthalmite) jew komplikazzjonijiet oħra, it-tarbija jista' jkollha **hmura/irritazzjoni tal-għajn, tnixxija okulari, nefha tal-kappell tal-għajn, u zieda fis-sensittività għad-dawl**. Huwa importanti li kwalunkwe sintomi jiġu ddiġanjostikati u kkurati malajr kemm jista' jkun.
- **Jekk jogħġbok għid lit-tabib tat-tarbija immedjatament jekk it-tarbija tiżviluppa xi sinjali jew sintomi elenkati.**
- it-tabib tat-tarbija se jiċċekkja jekk it-tarbija għandhiex fatturi ta' riskju oħrajn li jistgħu jżidu ċ-ċans ta' tiċrita jew qluġh ta' wieħed mis-saffi fuq wara tal-għajn (qluġh jew tiċrita tar-retina), f'liema każ Eylea għandu jinghata b'attenzjoni.

L-użu sistemiku ta' inibituri ta' VEGF, sustanzi simili għal dawk li jinsabu f'Eylea, huwa potenzjalment relatat mar-riskju li emboli tad-demem jimblukkaw kanali tad-demem (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' Eylea fl-għajn.

M'hemmx esperjenza fit-trattament ta'

- pazjenti b'infezzjonijiet akuti.
- pazjenti b'kondizzjonijiet oħra tal-għajnejn bħal qluġh tar-retina jew toqba fil-makula.

Jekk xi waħda minn dawn tapplika għat-tarbija, it-tabib tat-tarbija se jikkunsidra dan in-nuqqas ta' informazzjoni meta jikkura lit-tarbija b'Eylea.

Mediċini oħra u Eylea

Għid lit-tabib tat-tarbija jekk it-tarbija qed tirċievi, irċeviet dan l-aħħar jew tista' tirċievi xi mediċini oħra.

Taghrif importanti dwar xi whud mis-sustanzi ta' Eylea

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull unita' ta' dożaġġ, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

3. Kif it-tarbija se tinghata Eylea

Tabib b'esperjenza fl-għoti ta' injezzjonijiet fl-għajn se jinjetta Eylea f'għajnejn it-tarbija taħt kondizzjonijiet aseptiċi (nodfa u sterili).

Id-doża rakkomandata hija 0.4 mg aflibercept (0.01 mL).

Eylea jinghata bħala injezzjoni fl-għajn tat-tarbija (injezzjoni ġol-vitriju).

Qabel l-injezzjoni t-tabib tat-tarbija se juża likwidu għat-tlaħliħ tal-għajnejn li fih diżinfettant biex inaddaf għajn it-tarbija b'attenzjoni biex b'hekk jipprevjeni infezzjoni. It-tabib tat-tarbija se jagħti wkoll loppju lokali lit-tarbija biex inaqqas jew jevita kwalunkwe wġiġh li t-tarbija jista' jkollha bl-injezzjoni.

It-trattament jibda b'injezzjoni waħda f'kull għajn u jista' jinghata fit-tieni għajn fl-istess jum. It-tabib tat-tarbija se jimmonitorja l-kundizzjoni tal-għajn(ejn) tat-tarbija. Skont kif it-tarbija tirrispondi għat-

trattament, it-tabib tat-tarbija se jiddeċiedi jekk u meta jkun mehtieg aktar trattament. L-intervall tat-trattament bejn iż-2 dozi injettati fl-istess għajn għandu jkun ta' mill-inqas 4 gimgħat.

L-istruzzjonijiet dettaljati għall-użu qed jingħataw fit-tmiem tal-fuljett taht "Kif tipprepara u tagħti Eylea lil trabi prematuri".

Jekk twaqqaf it-trattament b'Eylea

Jekk qed tikkunsidra twaqqaf it-trattament b'Eylea għat-tarbija, jekk jogħġbok iddiskuti dan mat-tabib tat-tarbija fl-appuntament li jmiss tiegħek. It-tabib tat-tarbija se jagħtik parir u se jiddeċiedi għal kemm it-tarbija għandha tiġi trattata b'Eylea.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Effetti sekondarji rrappurtati f'aktar minn tarbija waħda li twieldet qabel iż-żmien kienu

- **qluġh tas-saff fuq wara tal-għajn** (qluġh tar-retina)
- **hruġ ta' demm fuq wara tal-għajn** (emorraġija tar-retina)
- **għajn hamra** kkawżata minn hruġ ta' demm minn kanali tad-demm żgħar fis-saffi ta' barra tal-għajn (emorraġija tal-konguntiva)
- **hruġ ta' demm fis-sit tal-injezzjoni** (emorraġija fis-sit tal-injezzjoni)
- **żieda fil-pressjoni ġewwa l-għajn**
- **nefha tal-kappell tal-għajn** (edima tal-kappell tal-għajn)

Effett sekondarji oħrajn li ġew osservati b'Eylea **fl-adulti** huma mniżżla hawn taht. Dawn l-effetti sekondarji jistgħu jseħhu wkoll fi trabi li twieldu qabel iż-żmien.

- **reazzjonijiet allergiċi** (sensittività eċċessiva)

Dawn jistgħu jkunu serji u jehtieġu li tikkuntattja lit-tabib tat-tarbija immedjatament.

Effetti sekondarji li jaffettwaw lill-għajnejn li jseħhu minhabba l-proċedura tal-injezzjoni jistgħu jkunu **serji** u jinkludu

- **telf tal-vista**
- **infezzjoni serja jew infjammazzjoni ġewwa l-għajn** (endoftalmite)
- **qluġh, tiċrita jew fsada** mis-saff sensittiv għad-dawl fin-naħa ta' wara tal-għajn (qluġh jew tiċrita tar-retina)
- **il-lenti tiċċajpar** (katarretta)
- **fsada ġewwa l-għajn** (emorraġija fil-vitriju)
- **qluġh tas-sustanza** li qisha ġell ġewwa l-għajn minn mar-retina (qluġh tal-vitriju)
- **żieda tal-pressjoni** ġewwa l-għajn, ara sezzjoni 2.

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

Huwa importanti li tidentifika u tittratta effetti sekondarji serji bħal infezzjoni fl-għajn jew qluġh tar-retina malajr kemm jista' jkun.

Għid lit-tabib tat-tarbija immedjatament jekk tinnota xi sintomi fl-għajn tat-tarbija wara l-injezzjoni bħal

- **hmura/irritazzjoni**
- **tnixxija mill-għajn**
- **nefha tal-kappell tal-għajn**
- **żieda fis-sensittività għad-dawl**

Effetti sekondarji oħrajn osservati fl-adulti huma deskritti hawn taht.

Lista ta' effetti sekondarji rrappurtati

Li ġeġja hija lista tal-effetti sekondarji rrappurtati li jistgħu jkunu marbuta mal-proċedura tal-injezzjoni jew mal-mediċina. Jekk jogħġbok tallarmax ruħek, jista' jkun li t-tarbija ma jkollha l-ebda wiehed minn dawn. Dejjem iddiskuti kwalunkwe effett sekondarju suspettat mat-tabib tat-tarbija.

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

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

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

- qluġh jew tiċrita ta' wiehed mis-saffi fin-naħa ta' wara tal-ġhajj, li jwassal għal leħħ ta' dawl flimkien ma tikek li jiċċaqalqu fil-vista (*floaters*) li kultant javanzaw għal telf tal-vista (tiċrita*/qluġh tal-epitelju tal-pigment tar-retina, qluġh/tiċrita tar-retina)
 - o * Kondizzjonijiet magħrufa li huma assoċjati ma' degenerazzjoni makulari mxarrba relatata mal-età (AMD - *age-related macular degeneration*); osservati biss f'pazjenti b'AMD imxarrba.
- degenerazzjoni tar-retina li tikkawża disturb fil-vista
- fsada fl-ġhajj (emorraġija fil-vitriju)
- ċertu forom ta' ċpar fil-lenti (katarretti)
- ħsara fis-saff ta' quddiem tal-boċċa tal-ġhajj (il-kornea)
- zieda fil-pessjoni ġewwa l-ġhajj
- tikek li jiċċaqalqu fil-vista (*floaters*)
- qluġh tas-sustanza qisgħa ġel ta' ġol-ġhajj minn mar-retina (qluġh tal-vitriju, li jwassal għal leħħ ta' dawl flimkien ma tikek)
- sensazzjoni ta' xi haġa barranija fl-ġhajj
- zieda fid-dmugh
- nefha tal-kappell tal-ġhajj
- fsada fis-sit tal-injezzjoni
- ħmura fl-ġhajj

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

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

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

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

Jekk ikollok xi mistoqsijiet dwar xi effetti sekondarji, staqsi lit-tabib tat-tarbija.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk tosserva xi effett sekondarju fit-tarbija, kellew lit-tabib tat-tarbija. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhux 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 Eylea

- 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.
- Aħzen fi frigg (2 °C sa 8 °C). Tagħmlux fil-friza.
- Il-folja mhux miftuħa tista' tinhażen barra mill-frigg taht 25 °C sa 24 siegħa.
- Aħzen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.
- Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadex tuza. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Eylea

- 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 waħda ta' 0.4 mg aflibercept f'0.01 mL.
- Is-sustanzi l-oħra huma: polysorbate 20 (E 432), sodium dihydrogen phosphate monohydrate (għall-aġġustament tal-pH), disodium hydrogen phosphate heptahydrate (għall-aġġustament tal-pH), sodium chloride, sucrose, ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher Eylea u l-kontenut tal-pakkett

Eylea 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

Bayer AG
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja

Manifattur

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Il-Ġermanja

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

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел: +359-(0)2-81 401 01424 72 80

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420-266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45-45 235 000

Deutschland

Bayer Vital GmbH

Tel: +49-(0)214-30 513 48

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372-655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ΑΒΕΕ

Τηλ: +30-210-618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353-(0)1-216 3300

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354-540 80 00

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39-02-3978 1

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357-22-48 38 58

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371-67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer

Tel: +370-5-233 68 68

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT

Tel: +36-1-487 4100

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-23-799 1000

Norge

Bayer AS

Tlf: +47-23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.

Tel: +43-(0)1-711 460

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda.

Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL

Tel: +40-(0)21-529 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.

Tel: +386-(0)1-58 14 400

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.

Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy

Puh/Tel: +358-(0)20-78521

Sverige

Bayer AB

Tel: +46-(0)8-580 223 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Bayer AG

Tel: +44-(0)118 206 3000

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

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

<-----

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

Kif tipprepara u tagħti Eylea lil trabi prematuri

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

Tiftaħx il-folja 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-ligijiet lokali.

Is-siringa mimlija għal-lest fiha aktar mid-doża rakkomandata ta' 0.4 mg aflibercept (ekwivalenti għal 0.01 mL). Għat-trattament ta' trabi prematuri, l-apparat tad-dożaġġ pedjatriku PICLEO flimkien mas-siringa mimlija għal-lest irid jintuża għall-għoti ta' doża waħda ta' 0.4 mg aflibercept (ekwivalenti għal 0.01 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.

Il-folja mhux miftuħa tista' tinħażen barra mill-frigġ f' temperatura taht 25 °C sa 24 siegħa. Wara li tinfetħ il-folja, ipproċedi f' kondizzjonijiet asettici.

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

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

Biex tipprepara s-siringa mimlija għal-lest għall-għoti lil trabi prematuri, segwi l-passi 1 u 2 li ġejjin hawn taht, u mbagħad imxi mal-istruzzjonijiet għall-użu inklużi fil-pakkett tal-apparat tad-dożaġġ pedjatriku PICLEO.

1. Meta tkun lest għall-għoti ta' Eylea, 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.

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

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

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

1. X'inhu Eylea u għalxiex jintuża

Eylea huwa soluzzjoni li tiġi injettata fl-ġhajj għat-trattament ta' kondizzjonijiet fl-ġhajj fl-adulti msejja

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

Aflibercept, is-sustanza attiva f'Eylea, 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-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-demem ġodda fl-ġhajj. Dawn il-kanali tad-demem ġodda jistgħu jikkawżaw it-tnixxija ta' komponenti tad-demem fl-ġhajj u eventwalment jikkawżaw ħsara lit-tessuti fil-ġhajj 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-livelli ta' VEGF jiżdidu u jwasslu għal tnixxija ta' fluwidu fir-retina u b'hekk jikkawżaw nefħa tal-makula, (il-parti tar-retina responsabbli għall-vista dettaljata), li tissegjaħ edima makulari. Meta l-makula tintefaħ bil-fluwidu, il-vista ċentrali tiċċajpar.

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

Edima makulari dijabatika hija nefha tar-retina li sseħh 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.

Eylea gie muri li jwaqqaf it-tkabbir ta' kanali tad-demmm mhux normali godda fl-għajn li hafna drabi jnixxu fluwidu jew jinfasdu. Eylea jista' jgħin jistabilizza, 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 tinghata Eylea

Mhux se tinghata Eylea

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tinghata Eylea:

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

Barra dan, huwa importanti għalik li tkun taf li:

- is-sigurtà u l-effikaċja ta' Eylea meta jinghata fiż-żewġ għajnejn fl-istess waqt ma ġewx studjati u jekk jintuza b'dan il-mod jista' jwassal għal riskju akbar ta' effetti sekondarji.
- injezzjonijiet ta' Eylea jistgħu jikkawżaw zieda tal-pessjoni fl-għajn (pessjoni intraokulari) f'xi pazjenti fi żmien 60 minuta mill-injezzjoni. It-tabib tiegħek se jissorvelja dan wara kull injezzjoni.
- jekk tiżviluppa infezzjoni jew infjammazzjoni ġewwa l-għajn (endoftalmite) jew komplikazzjonijiet oħra, jista' jkollok ugiġh jew zieda fl-iskomdu fl-għajn, hmura fl-għajn 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 oħrajn li jistgħu jżidu ċ-ċans ta' tiċrita jew qluġh ta' wieħed mis-saffi fuq wara tal-għajn (qluġh jew tiċrita tar-retina, u qluġh jew tiċrita tal-epitelju tal-pigment tar-retina), f'liema każ Eylea għandu jinghata b'attenzjoni.
- Eylea m'għandux jintuza 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' Eylea.

L-użu sistemiku ta' inibituri ta' VEGF, sustanzi simili għal dawk li jinsabu f'Eylea, huwa potenzjalment relatat mar-riskju li emboli tad-demmm jimblukkaw kanali tad-demmm (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' Eylea fl-għajn. 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, Eylea 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-demm għoljin ħafna (HbA1c ta' aktar minn 12%).
- persuni dijabetiċi li għandhom marda fl-għajnejn ikkawżata mid-dijabete msejha retinopatija dijabetika proliferattiva.

M'hemmx esperjenza fit-trattament ta'

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

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

Tfal u adolexxenti

L-użu ta Eylea 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 Eylea

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

Tqala u treddiġh

- Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament u għal mill-inqas tliet xhur oħra wara l-aħħar injezzjoni ta' Eylea
- M'hemmx esperjenza bl-użu ta' Eylea f'nisa tqal. Eylea 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'Eylea.
- Ammonti żgħar ta' Eylea jistgħu jgħaddu fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. L-effetti fuq trabi tat-twelid/trabi li jkunu qed jiġu mreda' mħumiex magħrufa. Eylea mhux rakkomandat waqt it-treddiġh. Jekk inti mara li qed treda', iddiskuti dan mat-tabib tiegħek qabel it-trattament b'Eylea.

Sewqan u thaddim ta' magni

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

Tagħrif importanti dwar xi whud mis-sustanzi ta' Eylea

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull unità ta' dożagġ, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

3. Kif se tinghata Eylea

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

Id-doża rakkomandata hija 2 mg aflibercept (0.05 mL).
Eylea jingħata bħala injezzjoni fl-għajn (injezzjoni ġol-vitriju).

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

AMD imxarrba

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Edima makulari dijabetika (DME - diabetic macular oedema)

Pazjenti li għandhom DME se jiġu kkurati b'injezzjoni waħda kull xahar għall-ewwel hames 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 tiegħek, ibbażat fuq l-eżaminazzjoni tat-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi dwar l-iskeda ta' eżaminazzjonijiet ta' wara.

It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jwaqqaf t-trattament b'Eylea 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 tjiġbitx.

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 tieħu doża ta' Eylea

Agħmel appuntament ġdid għal vista u injezzjoni.

Jekk twaqqaf it-trattament b'Eylea

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

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

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

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-għajn (emorraġija fir-retina)
- għajn ħamra ikkawżata minn fsada minn kanali zġħar tad-demmi fis-saffi ta' barra tal-għajn
- uġiġh fl-għajn

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

- qluġh jew tiċrita ta' wiehed mis-saffi fin-naħa ta' wara tal-għajn, li jwassal għal leħħ ta' daww flimkien ma tikek li kultant javanzaw għal telf tal-vista (tiċrita*/qluġh tal-epitelju tal-pigment tar-retina, qluġh/tiċrita tar-retina))
- deġenerazzjoni tar-retina (li tikkawża disturb fil-vista)
- fsada fl-għajn (emorraġija fil-vitriju)
- ċertu forum ta' ċpar fil-lenti (katarretti)
- ħsara fis-saff ta' quddiem tal-boċċa tal-għajn (il-kornea)
- żieda fil-pressjoni ġewwa l-għajn
- tikek li jiċċaqalqu fil-vista (tikek)

- qluġ tas-sustanza qisgħa ġel ta' ġol-ġħajn minn mar-retina (qluġ tal-vitriju, li jwassal għal leħħ ta' dawl flimkien ma tikek)
- sensazzjoni ta' xi haġa barranija fl-ġħajn
- zieda fid-dmugħ
- nefħa tal-kappell tal-ġħajn
- fsada fis-sit tal-injezzjoni
- ħmura fl-ġħajn
- * 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 ġewwa l-ġħajn (endoftalmite)
- infjammazzjoni tal-ħabba jew ta' partijiet oħra tal-ġħajn (irite, uveite, iridoċiklite, leħħa fil-kompartiment anterjuri)
- sensazzjoni mhux normali fl-ġħajn
- irritazzjoni tal-kappell tal-ġħajn
- nefħa tas-saff ta' quddiem tal-boċċa tal-ġħajn (il-kornea)
- ** Kienu rrapportati reazzjonijiet allergiċi bħal raxx, ħakk, horriqija (urtikarja), u ftit każijiet ta' reazzjonijiet ta' allergija severa (anafilatika/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-ġħajn
- materja fl-ġħajn

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

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

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif tahzen Eylea

- Zomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Ahzen fi frigg (2°C - 8°C). Tagħmlux fil-friza.
- Il-kunjett mhux miftuh jista' jinħazen barra mill-frigg taħt 25°C sa 24 siegħa.
- Ahzen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.
- Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Eylea

- Is-sustanza attiva hi: aflibercept. Kunjett wiehed fih volum li jista' jigi 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 l-ohra huma: polysorbate 20 (E 432), sodium dihydrogen phosphate monohydrate (għall-agġustament tal-pH), disodium hydrogen phosphate heptahydrate (għall-agġustament tal-pH), sodium chloride, sucrose, ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher Eylea u l-kontenut tal-pakkett

Eylea huwa soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni) f'kunjett. Is-soluzzjoni hija bla kulur sa isfar ċar. Daqs tal-pakkett ta' kunjett wiehed + labra biex tiffiltra waħda.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Bayer AG
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja

Manifattur

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Il-Ġermanja

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

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел: +359-(0)2-424 72 80

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420-266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45-45 235 000

Deutschland

Bayer Vital GmbH

Tel: +49-(0)214-30 513 48

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372-655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ΑΒΕΕ

Τηλ: +30-210-618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353-(0)1-216 3300

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354-540 80 00

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39-02-3978 1

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357-22-48 38 58

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371-67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer

Tel: +370-5-233 68 68

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT

Tel: +36-1-487 4100

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-23-799 1000

Norge

Bayer AS

Tlf: +47-23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.

Tel: +43-(0)1-711 460

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda.

Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL

Tel: +40-(0)21-529 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.

Tel: +386-(0)1-58 14 400

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.

Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy

Puh/Tel: +358-(0)20-78521

Sverige

Bayer AB

Tel: +46-(0)8-580 223 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Bayer AG

Tel: +44-(0)118 206 3000

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

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

<-----

It-tagħrif li jmiss qed jinghata għall-professionisti tal-kura tas-sahha biss:

Il-kunjett għandu jintuza biss **għat-trattament ta' għajn waħda**.

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

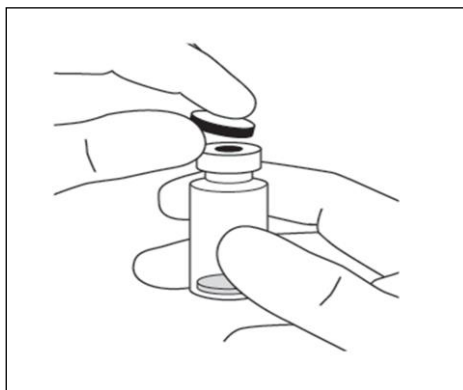
Is-soluzzjoni għandha tiġi spezzjonata viżwalment għal xi frak u/jew tibdil fil-kulur jew kwalunkwe varjazzjoni fid-dehra fiżika qabel ma tinghata. F'każ li jiġi osservat xi wieħed minn dawn, armi l-prodott mediċinali.

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

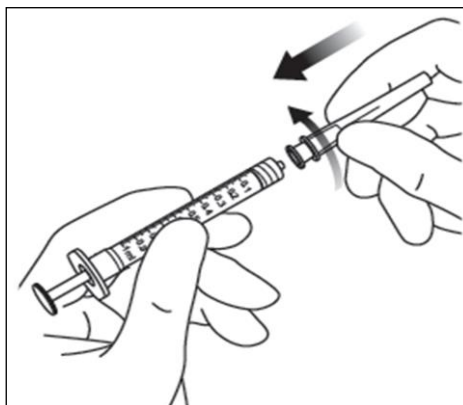
Għall-injezzjoni ġol-vitriju għandha tintuza labra għall-injezzjoni ta' 30 G x ½ pulzier.

Istruzzjonijiet dwar l-użu tal-kunjett:

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

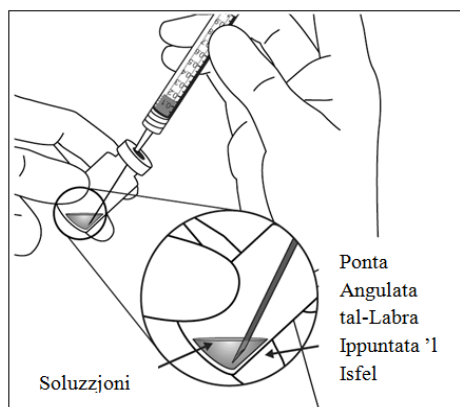
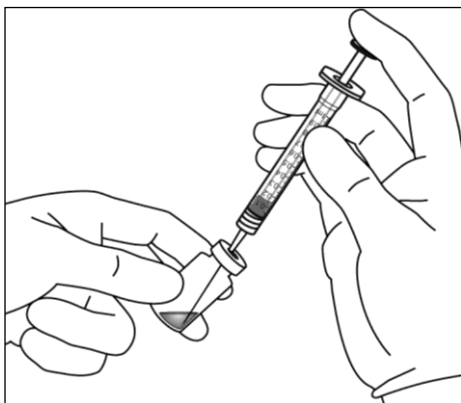


2. Waħhal il-labra 18 G biex tiffiltra ta' 5 mikroni fornuta fil-kartuna mas-siringa Luer lock sterili ta' 1 mL.

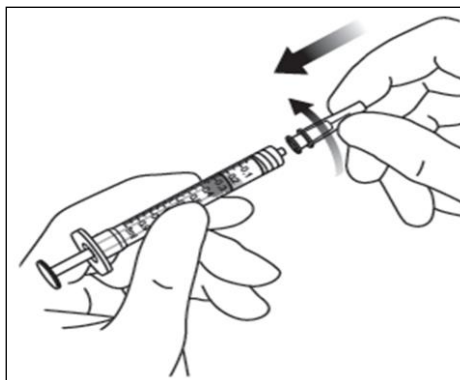


3. Imbotta l-labra biex tiffiltra fiċ-ċentru tat-tapp tal-kunjett sakemm il-labra tidhol kompletament fil-kunjett u t-tarf imiss il-qiegħ jew it-tarf tal-qiegħ tal-kunjett.

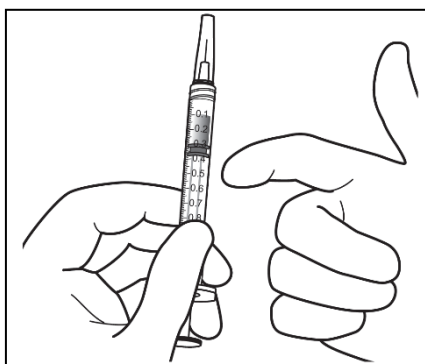
4. Bl-użu ta' teknika asettika iġbed il-kontenut kollu tal-kunjett ta' Eylea fis-siringa, waqt li żżomm il-kunjett wiċċu 'l fuq u kemmxejn immejjel biex tkun tista' tiġbed il-kontenut kollu b'mod aktar faċli. Biex tiskoraġġixxi l-introduzzjoni ta' arja, kun ċert li l-ponta angulata tal-labra biex tiffiltra tkun taħt il-wiċċ tal-likwidu. Komplij mejjel il-kunjett waqt li qed tiġbed u żomm il-ponta angulata tal-labra biex tiffiltra taħt il-wiċċ tal-likwidu.



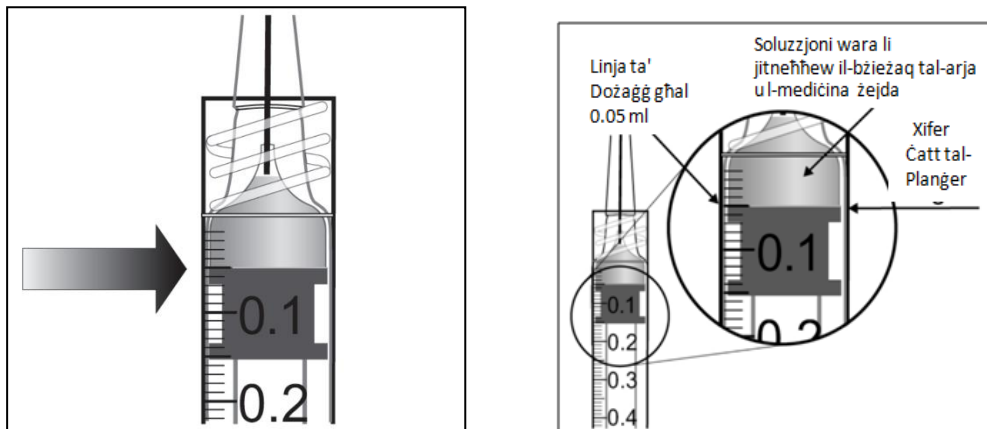
5. Kun żgur li l-bastun tal-planger ikun miġbud biżżejjed lura meta tkun qed tbattal il-kunjett biex tbattal il-labra biex tiffiltra kompletament.
6. Nehhi l-labra biex tiffiltra u armiha kif jixraq.
Nota: Il-labra biex tiffiltra m'għandhiex tintuża għall-injezzjoni ġol-vitriju.
7. Bl-użu ta' teknika asettika, ilwi b'mod sod il-labra 30 G x ½ pulzier tal-injezzjoni fuq il-ponta Luer-lock tas-siringa



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



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



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

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

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Eylea 114.3 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni aflibercept

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'inhu Eylea u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tirċievi Eylea
3. Kif se jinghata Eylea
4. Effetti sekondarji possibbli
7. Kif taħžen Eylea
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Eylea u għalxiex jintuża

X'inhu Eylea

Eylea fih is-sustanza attiva aflibercept. Jagħmel parti minn grupp ta' mediċini msejha sustanzi kontra n-neovaskularizzazzjoni.

It-tabib tiegħek se jinjetta Eylea fl-għajjn tiegħek biex jittratta disturbi fl-għajnejn fl-adulti msejha:

- deġenerazzjoni makulari relatata mal-età mxarrba (AMD imxarrba - *wet age-related macular degeneration*)
- indeboliment fil-vista kkawżat minn edima makulari dijabetika (DME - *diabetic macular oedema*).

Dawn id-disturbi jaffettwaw il-makula. Il-makula hija l-parti ċentrali tal-membrana sensitiva għad-dawl fin-naħa ta' wara tal-għajjn. Hija responsabbli għal vista ċara.

AMD imxarrab hija kkawżata meta kanali tad-demmm mhux normali jiffurmaw u jikbru taħt il-makula. Il-kanali tad-demmm mhux normali jistgħu jnixxu fluwidu jew demm fl-għajjn. Il-kanali tad-demmm li jnixxu u jikkawżaw nefha tal-makula jikkawżaw DME. Iż-żewġ disturbi jistgħu jaffettwaw il-vista tiegħek.

Kif jahdem Eylea

Eylea jwaqqaf it-tkabbir ta' kanali tad-demmm mhux normali godda fl-għajjn. Eylea jista' jgħin jistabbilizza u hafna drabi jtejjeb il-vista.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tirċievi Eylea

Mhux se tirċievi Eylea jekk inti

- allergiku għal aflibercept jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżzla fis-sezzjoni 6)
- għandek infezzjoni fl-għajjn jew madwar l-għajjn
- għandek uġiġh jew ħmura fl-għajjn (infjammazzjoni severa fl-għajjn).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek **qabel tirċievi** Eylea jekk inti:

- għandek glawkoma - kundizzjoni fl-għajjn ikkawżata minn pressjoni għolja fl-għajjn

- għandek passat mediku ta' lehhiet ta' dawl jew tikek skuri jiċċaqalqu u jekk id-daqs jew in-numru tagħhom jiżdied f'daqqa
- kellek operazzjoni fl-għajnejn fl-aħħar 4 ġimghat jew hija ppjanata operazzjoni fl-għajnejn fl-4 ġimghat li ġejjin.

Għid lit-tabib tiegħek **immedjatament jekk** tiżviluppa:

- ħmura fl-għajn
- uġiġh fl-għajnejn
- żieda fl-iskumdità
- vista m'cajpra jew imnaqqa
- żieda fis-sensittività għad-dawl

Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' infjammazzjoni jew infezzjoni u t-tabib tiegħek jista' jieqaf jagħtik Eylea.

Barra dan, huwa importanti għalik li tkun taf li:

- is-sigurtà u l-effikaċja ta' Eylea meta jingħata fiż-żewġ għajnejn fl-istess waqt ma gewx studjati u użu bħal dan jista' jżid ir-riskju ta' effetti sekondarji.
- injezzjonijiet ta' Eylea jistgħu jikkawżaw żieda tal-pressjoni fl-għajn f'xi pazjenti fi żmien 60 minuta mill-injezzjoni. It-tabib tiegħek se jissorvelja dan wara kull injezzjoni.
- it-tabib tiegħek se jiċċekkja għal fatturi ta' riskju oħrajn li jistgħu jżidu ċ-ċans ta' tiċrita jew qluġh ta' wiehed mis-saffi fuq wara tal-għajn. F'każijiet bħal dawn it-tabib tiegħek se jagħtik Eylea b'attenzjoni.
- nisa li jistgħu jgħorġu tqal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament u għal mill-inqas 4 xhur wara l-aħħar injezzjoni ta' Eylea.

L-użu ta' sustanzi simili għal dawk li jinsabu f'Eylea huwa potenzjalment relatat mar-riskju li emboli tad-demem jimblukkaw kanali tad-demem, li jista' jwassal għal attakk tal-qalb jew puplesija.

Teoretikament, dan jista' jseħh ukoll wara injezzjoni ta' Eylea fl-għajn. Jekk kellek puplesija, puplesija żgħira jew attakk tal-qalb fl-aħħar 6 xhur, it-tabib tiegħek se jagħtik Eylea b'attenzjoni.

Tfal u adolexxenti

L-użu ta' Eylea fi tfal jew adolexxenti taħt 18-il sena ma ġiex studjat għax il-mard indikat fil-biċċa l-kbira jseħh fl-adulti. Għalhekk, l-użu tiegħu f'dan il-grupp ta' età mhux rilevanti.

Mediċini oħra u Eylea

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

Tqala u treddiġh

- Nisa li jistgħu jgħorġu tqal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament u għal mill-inqas 4 xhur wara l-aħħar injezzjoni ta' Eylea.
- M'hemmx esperjenza dwar l-użu ta' Eylea f'nisa tqal. In-nisa m'għandhomx jirċievu Eylea waqt it-tqala sakemm il-benefiċċju potenzjali għall-mara ma jkunx akbar mir-riskju potenzjali għat-tarbija fil-guf.
- Ammonti żgħar ta' Eylea jistgħu jgħaddu fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. L-effett fuq trabi tat-twelid/trabi li qed jiġu mredda' mhux magħruf. Eylea mhux rakkomandat waqt it-treddiġh.

Għalhekk, jekk inti tqala jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqala jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel ma tirċievi din il-mediċina.

Sewqan u thaddim ta' magni

Wara li tirċievi Eylea jista' jkollok xi problemi temporanji fil-vista. Issuqx u tużax magni meta jkollok esperjenza ta' dawn.

3. Kif se jinghata Eylea

Id-doża rakkomandata hija ta' 8 mg aflibercept għal kull injezzjoni.

- Se tirċievi injezzjoni waħda kull xahar għall-ewwel 3 xhur.
- Wara dan, tista' tirċievi injezzjonijiet sa kull 5 xhur. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi dwar il-frekwenza abbażi tal-kundizzjoni tal-ġhajn tiegħek.

Metodu ta' kif għandu jinghata

It-tabib tiegħek se jinjetta Eylea f'ġhajnejk (injezzjoni ġol-vitriju).

Qabel l-injezzjoni t-tabib tiegħek se juża likwidu għat-tlaħliħ tal-ġhajnejn li fih diżinfettant biex inaddaf għajnek b'attenzjoni biex b'hekk jipprevjeni infezzjoni. It-tabib tiegħek se jagħtik qatra għall-ġhajnejn (loppju lokali) biex imewwet l-ġhajn biex inaqqas jew jevita uġiġh ikkawżat mill-injezzjoni.

Jekk tinsa tiegħu doża ta' Eylea

Aghmel appuntament ġdid mat-tabib tiegħek kemm jista' jkun malajr.

Jekk twaqqaf it-trattament b'Eylea

Kellem lit-tabib tiegħek qabel twaqqaf it-trattament. It-twaqqif tat-trattament jista' jżid ir-riskju tiegħek ta' telf tal-vista u l-vista tiegħek tista' tmur għall-agħar.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

L-effetti sekondarji tal-injezzjoni ta' Eylea huma kkawżati mill-medicina nnifisha jew mill-proċedura tal-injezzjoni u fil-biċċa l-kbira jaffettwaw l-ġhajn.

Xi effetti sekondarji jistgħu jkunu serji

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament jekk għandek xi waħda minn dawn li ġejjin:

- effett sekondarju komuni, li jista' jaffettwa sa persuna waħda minn kull 10
 - il-lenti tiċċajpar (katarretta)
 - fsada fin-naħa ta' wara tal-ġhajn (emorraġija fir-retina)
 - żieda tal-pessjoni ġewwa l-ġhajn
 - fsada fl-ġhajn (emorraġija fil-vitriju)
- effett sekondarju mhux komuni, li jista' jaffettwa sa persuna waħda minn kull 100
 - ċertu forom ta' ittapnar tal-lenti (katarretta subkapsulari)
 - qluġh, tiċrita jew fsada mis-saff sensitiv għad-dawl fin-naħa ta' wara tal-ġhajn, li jwassal għal leħħ ta' dawl flimkien ma' tikek, li kultant javvanzaw għal telf tal-vista (qluġh jew tiċrita tar-retina)

Effetti sekondarji possibbli oħra

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10):

- tikka li tiċċaqlaq fil-vista tiegħek (tikek fil-vitriju)
- qluġh tas-sustanza qisha ġell ġewwa l-ġhajn (qluġh tal-vitriju)
- tnaqqis fl-akutezza tal-vista
- uġiġh fl-ġhajnejn
- fsada ġewwa l-ġhajn (emorraġija konguntivali)
- ħsara lis-saff trasparenti tal-boċċa tal-ġhajn quddiem il-habba tal-ġhajn (keratite bil-ponot)

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100):

- reazzjonijiet allergiċi
- qluġh jew tiċrita ta' wiehed mis-saffi fin-naħa ta' wara tal-ġhajn, li jwassal għal leħħ ta' dawł flimkien ma tikek li kultant javanzaw għal telf tal-vista (tiċrita/qluġh tal-epitelju tal-pigment tar-retina)
- infjammazzjoni tal-ħabba tal-ġhajn, ta' partijiet oħra tal-ġhajn, jew tas-sustanza qisha ġell ta' ġol-ġhajn (irite, iridoċiklite, vitrite)
- ċertu forum ta' ittapnar tal-lenti (katarretta kortikali/nukleari)
- ħsara fis-saff ta' quddiem tal-boċċa tal-ġhajn (barxa/erożjoni tal-kornea)
- vista mċajpra
- uġiġh fl-ġhajn fis-sit tal-injezzjoni
- sensazzjoni ta' xi haġa barranija fl-ġhajn
- zieda fid-dmugħ
- fsada fis-sit tal-injezzjoni
- ħmura fl-ġhajn

Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1 000):

- telf tal-vista
- infjammazzjoni ta' partijiet oħra tal-ġhajn (uveite)
- nefħa tal-kappell tal-ġhajn
- irritazzjoni fis-sit tal-injezzjoni
- nefħa tas-saff ta' quddiem tal-boċċa tal-ġhajn (edima fil-kornea)

Minbarra ta' fuq, jistgħu jsehħu wkoll l-effetti sekondarji li ġejjin għalkemm ma kinux irrappurtati fi studji kliniċi:

- ħmura fl-ġhajn (iperimija fl-ġhajn)
- degenerazzjoni tal-membrana sensitiva għad-dawl fin-naħa ta' wara tal-ġhajn (degenerazzjoni tar-retina)
- sensazzjoni mhux normali fl-ġhajn
- il-lenti tittappan (opaċitajiet tal-lenti), il-lenti tittappan minħabba korriment (katarretta trawmatika)
- ħsara fis-superfiċje tas-saff trasparenti fil-parti ta' quddiem tal-ġhajn (difett fl-epitelju tal-kornea)
- infjammazzjoni ta' partijiet oħra tal-ġhajn (leħħa fil-kompartament anterjuri)
- irritazzjoni tal-kappell tal-ġhajn
- infjammazzjoni serja jew infezzjoni ġewwa l-ġhajn (endoftalmite)
- materja fl-ġhajn (ipopijon)
- reazzjonijiet allergiċi severi

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Eylea

- Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Aħzen fi frigg (2°C - 8°C). Tagħmlux fil-friza.
- Il-kunjett mhux miftuħ jista' jinħażen barra mill-frigg taħt 25°C sa 24 siegħa.
- Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Eylea

- Is-sustanza attiva hi: aflibercept. 1 mL ta' soluzzjoni fih 114.3 mg aflibercept. Kull kunjett fih 0.263 mL. Dan jipprovdli ammont li jista' jintuza biex tinghata doża waħda ta' 0.07 ml li fiha 8 mg aflibercept.
- Is-sustanzi l-oħra huma: sucrose, arginine hydrochloride, histidine hydrochloride monohydrate, histidine, polysorbate 20, ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher Eylea u l-kontenut tal-pakkett

Eylea huwa soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni). Is-soluzzjoni hija bla kulur sa isfar ċar. Daqs tal-pakkett: kunjett wiehed + labra biex tiffiltra waħda.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Bayer AG
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja

Manifattur

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Il-Ġermanja

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

België/Belgique/Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел.: +359 (0)2 4247280

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420 266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45 45 23 50 00

Deutschland

Bayer Vital GmbH

Tel: +49 (0)214-30 513 48

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372 655 8565

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30-210-61 87 500

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

Tel: +385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353 1 216 3300

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39 02 397 8 1

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer

Tel. +37 05 23 36 868

Luxembourg/Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT

Tel:+36 14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +35 621 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-23 – 799 1000

Norge

Bayer AS

Tlf: +47 23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43-(0)1-711 46-0

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel: +48 22 572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda.

Tel: +351 21 416 42 00

România

SC Bayer SRL

Tel: +40 21 529 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.

Tel: +386 (0)1 58 14 400

Slovenská republika

Bayer spol. s r.o.

Tel. +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy

Puh/Tel: +358- 20 785 21

Sverige

Bayer AB

Tel: +46 (0) 8 580 223 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Bayer AG

Tel: +44-(0)118 206 3000

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

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

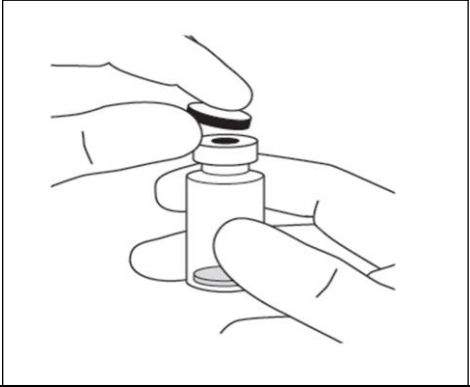
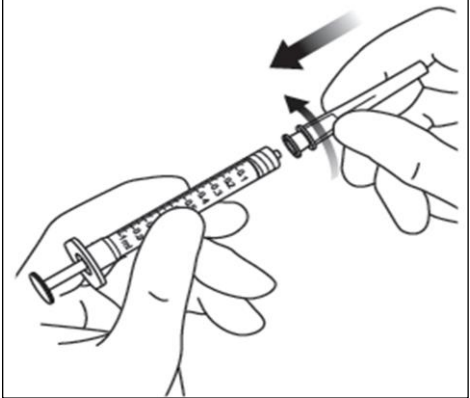
It-tagħrif li jmiss qed jingħata għall-professionisti tal-kura tas-saħħa biss:

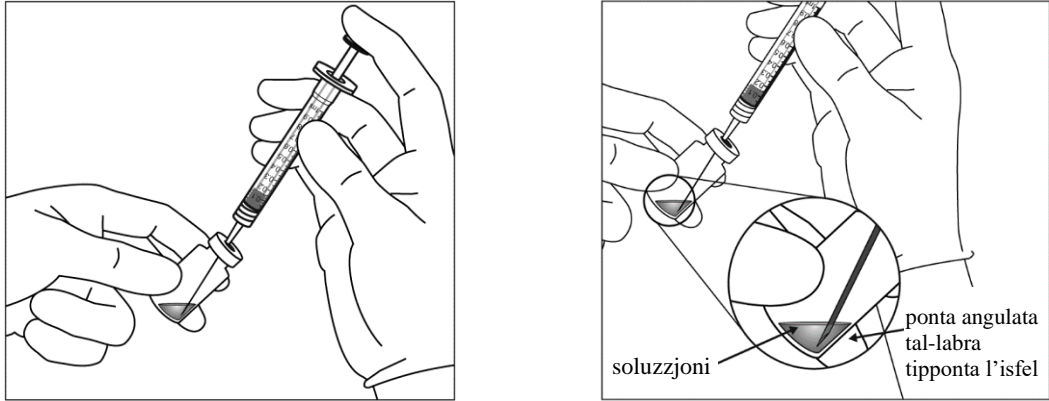
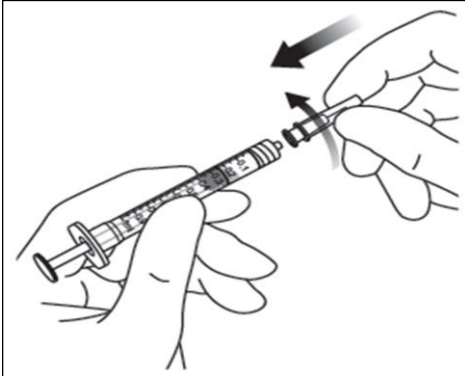
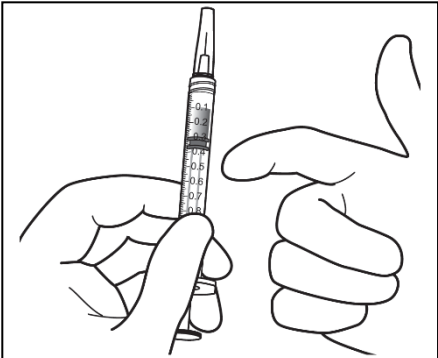
Il-kunjett huwa għall-użu ta' darba f'għajn waħda biss. L-estrazzjoni ta' doži multipli minn kunjett wiehed tista' żżid ir-riskju ta' kontaminazzjoni u ta' infezzjoni sussegwenti.

Tużax jekk il-pakkett jew il-komponenti tiegħu jkunu skaduti, ikollhom xi ħsara, jew ikunu ġew imbagħbsa.

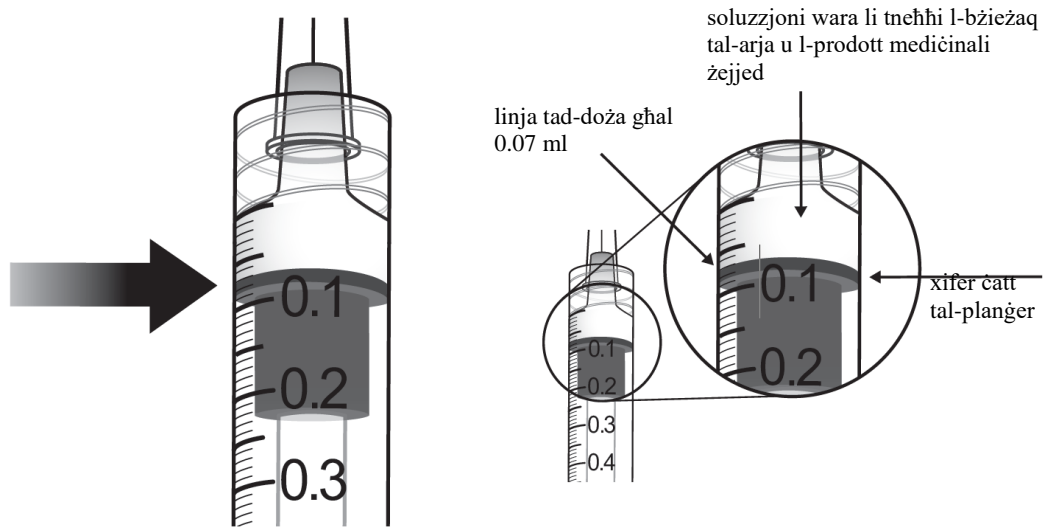
Iċċekkja t-tikketta fuq il-kunjett biex tkun ċert li għandek il-qawwa ta' Eylea li beħsiebek tuża. Id-doża ta' 8 mg teħtieġ l-użu tal-kunjett ta' Eylea 114.3 mg/mL.

L-injezzjoni ġol-vitriju għandha ssir permezz ta' labra tal-injezzjoni ta' 30 G x ½ pulzier (*mħux inkluzja*).

1.	Qabel l-għoti, spezzjona s-soluzzjoni għall-injezzjoni viżwalment. Tużax il-kunjett jekk jiġu osservati xi frak, is-soluzzjoni tkun imċajpra jew tkun bidlet il-kulur.
2.	Neħhi l-għatu tal-plastik u ddisinfetta l-parti ta' barra tat-tapp tal-gomma tal-kunjett. 
3.	Uża teknika aseptika biex twettaq passi 3-10. Wahhal il-labra biex tiffiltra fornuta fil-kartuna mas-siringa Luer-lock sterili ta' 1 mL. 
4.	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.

5.	<p>Igbed il-kontenut kollu tal-kunjett ta' Eylea fis-siringa, waqt li żżomm il-kunjett wiċċu 'l fuq u kemmxejn immejil 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 tkun qed tiġbed u żomm il-ponta angulata tal-labra biex tiffiltra taħt il-wiċċ tal-likwidu.</p>
	
6.	<p>Kun żgur li l-bastun tal-plaġer ikun miġbud biżżejjed lura meta tkun qed tbattal il-kunjett biex tbattal il-labra biex tiffiltra kompletament. Wara l-injezzjoni kwalunkwe prodott mhux użat għandu jintrema.</p>
7.	<p>Nehhi l-labra biex tiffiltra u armiha kif jixraq. Nota: Il-labra biex tiffiltra m'għandhiex tintuża għall-injezzjoni ġol-vitriju.</p>
8.	<p>Ilwi b'mod sod il-labra 30 G × ½ pulzier tal-injezzjoni fuq il-ponta Luer-lock tas-siringa</p> 
9.	<p>Waqt li żżomm is-siringa bil-labra tipponta 'l fuq, iċċekkja s-siringa għall-bżieżaq. Jekk ikun hemm xi bżieżaq, tettek is-siringa bil-mod b'subgħajk sakemm il-bżieżaq jitilgħu 'l fuq.</p> 

10. Biex telimina l-bżieżaq kollha u biex neħħi prodott mediċinali żejjed, aghfas il-plunġer l-isfel bil-mod biex iġġib it-tarf ċatt tal-plaġer mal-linja li timmarka **0.07 mL** fuq is-siringa.



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.