

ANNEX I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Vgenfli 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*.

Kull siringa mimlija għal-lest fiha 6.6 mg aflibercept f' soluzzjoni ta' 0.165 mL. Dan jipprovdi ammont li jista' jintuża biex tingħata doża waħda ta' 0.05 mL li fiha 2 mg aflibercept

*Proteina tal-fużjoni li tikkonsisti minn porzjonijiet ta' dominji ekstraċellulari ta' riċetturi tal-Fattur tat-Tkabbir tal-Endotelju Vaskulari (VEGF - *Vascular Endothelial Growth Factor*) 1 u 2 umani magħquda mal-porzjon Fc ta' IgG1 uman u prodotti f' ċelluli DG44 tal-ovarji tal-ħamster Ċiniż (CHO - *Chinese hamster ovary*) permezz tat-teknoloġija tad-DNA rikombinanti.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni fih 0.3 mg polysorbate 20 (E 432).

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

Vgenfli 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

Vgenfli huwa għall-injezzjoni ġol-vitriju biss.

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

Požoloġija

AMD imxarrba

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

Trattament b'Vgenfli 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 iehor 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. 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 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' Vgenfli 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, Vgenfli 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 Vgenfli hija ta' 2 mg aflibercept ekwivalenti għal 0.05 mL.

Trattament b'Vgenfli 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 iehor 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 ġimghat 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, Vgenfli għandhu jitwaqqaf.

Neovaskularizzazzjoni korojdali mijopika

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

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

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

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

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment epatiku u/jew renali

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

Dejta disponibbli ma tissuggerixx il-bżonn ta' aġġustament fid-doża b' aflibercept 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' Vgenfli ma ġewx stabbiliti fit-tfal u fl-adolexxenti. M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' Vgenfli fil-popolazzjoni pedjatrika għall-indikazzjonijiet ta' AMD imxarrab, 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.

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 siringa mimlija għal-lest għandha tintuża għat-trattament ta' għajn waħda biss. L-estrazzjoni

ta' doži multipli minn siringa mimlija għal-lest tista' żżid ir-riskju ta' kontaminazzjoni u ta' infezzjoni sussegwenti.

Is-siringa mimlija għal-lest fiha aktar mid-doża rakkomandata ta' 2 mg aflibercept (ekwivalenti għal 0.05 mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni). Il-volum li jista' jiġi estratt tas-siringa huwa l-ammont li jista' jitneħħa mis-siringa u m'għandux jintuża kollu. Kull siringa mimlija għal-lest ta' Vgenfli fiha volum ta' 0.165 mL u m'għandhiex tintuża kollha. **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-bżieġaq tal-arja u l-prodott mediċinali żejjed, aghfas il-planġer bil-mod **biex iġġib il-bażi 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) (ara sezzjonijiet 4.9 u 6.6).

Il-labra tal-injezzjoni għandha tiddaħhal 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. Għall-immaniġġjar tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

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

Infjammazzjoni severa attiva fl-għajn.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

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

Reazzjonijiet relatati ma' injezzjoni ġol-vitriju

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

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

Il-ġenituri u l-persuni li jieħdu hsieb lill-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex josservaw u jirrapportaw 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). Il-volum żejjed għandu jitneħħa qabel l-għoti (ara sezzjonijiet 4.2 u 6.6).

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

Immunogeniċità

Peress li din hija proteina terapewtika, hemm potenzjal ta' immunogeniċità b' aflibercept (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jirrapportaw kwalunkwe sinjali jew sintomi

ta' infjammazzjoni fl-ghajjn, eż. ugiġh, fotofobija, jew hmura, li jistgħu jkunu sinjal kliniku li jista' jiġi attribwit għal sensitività 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' attacchi iskemici 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'aflibercept mogħtija fiż-żewġ għajnejn fl-istess waqt ma kienux studjati b'mod sistematiku (ara sezzjoni 5.1). Jekk jitwettaq trattament fiż-żewġ għajnejn fl-istess waqt dan jista' jwassal għal żieda fl-esponiment sistemiku, li jista' jżid ir-riskju ta' avvenimenti sistemici avversi.
- Użu flimkien ma' sustanza oħra kontra VEGF (fattur tat-tkabbir tal-endotelju vaskulari) M'hemm l-ebda dejta disponibbli dwar l-użu ta' aflibercept flimkien ma' prodotti mediċinali oħra kontra VEGF (sistemici jew fl-ghajnejn).
- Fatturi ta' riskju assoċjati mal-iżvilupp ta' tiċrita tal-epitelju tal-pigment tar-retina wara terapija kontra VEGF għal AMD imxarba, jinkludu qluġ kbir u/jew il-fuq tal-epitelju tal-pigment tar-retina. Meta tinbeda terapija b'aflibercept, għandu jkun hemm attenzjoni f'pazjenti b'dawn il-fatturi ta' riskju għal tiċrit tal-epitelju tal-pigment tar-retina.
- It-trattament għandu jinżamm milli tingħata f'pazjenti bi qluġ regmatogenuż tar-retina jew toqob fil-makula ta' stadju 3 jew 4.
- F'każ ta' tiċrita fir-retina id-doża għandha titwaqqaf u t-trattament m'għandux jitkompla qabel it-tiċrita tiġi 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-aħħar 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-ghajjn.
- Aflibercept m'għandux jintuża waqt it-tqala sakemm il-benefiċċju potenzjali ma jkunx akbar mir-riskju potenzjali għall-fetu (ara sezzjoni 4.6).
- Nisa li jistgħu jgħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament u għal mill-inqas 3 xhur wara l-aħħar injezzjoni ġol-vitriju ta' aflibercept (ara sezzjoni 4.6).
- Hemm esperjenza limitata ta' trattament ta' pazjenti b'CRVO iskemika u BRVO. F'pazjenti li jkollhom sinjali klinici ta' telf irriversibbli iskemiku tal-funzjoni visiva, it-trattament mhux rakkomandat.

Popolazzjonijiet b'data limitata

Hemm biss esperjenza limitata fit-trattament ta' individwi b'DME ikkawżata minn dijabete tat-tip I jew f'pazjenti dijabetiċi b'HbA1c ta' aktar minn 12% jew b'retinopatija dijabetika proliferattiva. aflibercept ma ġiex studjat f'pazjenti b'infjezzjonijiet 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'aflibercept f'pazjenti dijabetiċi 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'aflibercept fit-trattament ta' pazjenti li mhumiex Asjatiċi, pazjenti li rċevew trattament minn qabel għal CNV mijopika, u pazjenti b'lezjonijiet ekstrafoveali.

Informazzjoni dwar l-eċċipjenti

Din il-medicina fiha

- anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull unità ta' dożaġġ, jiġifieri essenzjalment 'hieles missodium'.
- 0.003 mg ta' polysorbate 20 f'kull doża ta' 0.01 mL jew 0.015 mg ta' polysorbate 20 f'kull doża ta' 0.05 mL li huwa ekwivalenti għal 0.3 mg/mL. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi. Staqsi lill-pazjent tiegħek jekk għandux xi allergiji magħrufa.

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 aflibercept 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'hemm 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, aflibercept m'għandux jintuza 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-halib tas-sider tal-bniedem f'livelli baxxi. Aflibercept huwa molekula ta' proteina kbira u l-ammont ta' medikazzjoni assorbit mit-tarbija huwa mistenni li jkun minimu. L-effetti ta' aflibercept fuq tarbija tat-twelid/tarbija li tkun qed tiġi mredda' mhumiex magħrufa.

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

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

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

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

Ir-reazzjonijiet avversi osservati bl-aktar mod frekwenti (f' mill-inqas 5% tal-pazjenti kkurati b'aflibercept) kienu emorraġija fil-konguntiva (25%), emorraġija fir-retina (11%), akutezza viżiva mnaqqsa (11%), uġiġh fl-ghajn (10%), katarretta (8%), žieda fil-pressjoni ta' ġol-ghajn (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'possibiltà 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 ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10000$ sa $< 1/1000$), mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

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

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

Klassi tas-Sistemi u tal-organi	Frekwenza	Reazzjoni avversa
Disturbi fis-sistema immuni	Mhux komuni	Sensittività eċċessiva***
Disturbi fl-ghajnejn	Mhux komuni	Akutezza viżiva imnaqqsa, emorraġija fir-retina, emorraġija fil-konguntiva, uġiġh fl-ghajn
	Komuni	Tiċrita fl-epitelju tal-pigment tar-retina*, qluġh 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, žieda fil-pressjoni ta' ġol-ghajn, vista mċajpra, materjal fil-vitriju, qluġh tal-vitriju, uġiġh fis-sit tal- injezzjoni, sensazzjoni ta' oġġett barrani fl-ghajnejn, barrani fl-ghajnejn, žieda fid-dmugh, Edima fil-kappell tal-ghajn, emorraġija fis-sit tal- injezzjoni, keratite bil-ponot, iperimija fil-konguntiva, iperimija fl-ghajn
	Mhux komuni	Endoftalmite**, qluġh tar-retina, tiċrita fir-retina, irrite, uveite, iridociklite, nuqqas ta' luċidità tallenti, 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

	Rari	Telf tal-vista, katarretta trawmatika, vitrite, ipopijon
	Mhux magħrufa	Sklerite****

- * Kondizzjonijiet magħrufa li huma assoċjati ma' AMD imxarrba. Osservati fl-istudji dwar AMD imxarrba biss.
- ** Endoftalmita b'koltura pożittiva u b'koltura negattiva
- *** Matul il-perjodu ta' wara t-tqegħid fis-suq, rapporti ta' sensittività eċċessiva kienu jinkludu raxx, ħakk, urtikarja, u każijiet iżolati ta' reazzjonijiet anafilattiċi/anafilattojdi severi.
- **** Minn rappurtar ta' wara t-tqegħid fis-suq

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

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 aflibercept.

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

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

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

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

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

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

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

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

uman.

Aflibercept huwa magħmul fiċ-ċelluli DG44 tal-ovarju tal-ħamster Ċiniż (CHO - *Chinese hamster ovary*) permezz ta' teknoloġija tat-tfassil tad-DNA.

Aflibercept jaġixxi bħala riċettur ta' distrazzjoni solubbli li jehel ma' VEGF-A u PlGF b'affinità 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 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' jaħdem flimkien ma' VEGF-A f'dawn il-proċessi, u huwa magħruf ukoll li jippromwovi infiltrazzjoni tal-lewkoċiti u infjammazzjoni vaskulari.

Effetti farmakodinamiċi

AMD imxarrba

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

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

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

L-istudju ALTAIR twettaq fuq pazjenti Ġappuniżi b'AMD imxarrba li qatt ma rċewew trattament qabel, li juri riżultati simili għall-istudji VIEW bl-użu ta' 3 injezzjonijiet inizjali ta' aflibercept 2 mg 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 gimghat) sa intervall massimu ta' 16-il gimgha skont kriterji speċifikati minn qabel. Fil-gimgha 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 gimghat, rispettivament. Il-proporzjon ta' pazjenti mingħajr fluwidu fuq OCT fil-gimgha 52 kien ta' 68.3% u 69.1% fil-gruppi ta' aġġustament ta' 2 u 4 gimghat, rispettivament. It-tnaqqis fis-CRT ġeneralment kien miżmum fiż-żewġ gruppi ta' trattament fit-tieni sena tal-istudju ALTAIR.

L-istudju ARIES kien iddisinjat biex jesplora n-nuqqas ta' inferjorità ta' kors ta' dożaġġ ta' ittratta u estendi ta' aflibercept 2 mg mibdi immedjatement 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 jehtieġu 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 gimgha

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

F'pazjenti kkurati b'injezzjoni kull xahar ta' aflibercept 2 mg għal sitt xhur konsekuttivi, kien osservat rispons morfoloġiku konsistenti, rapidu u robust (kif imkejjel permezz ta' titjib f'CRT medja). F'gimgha 24, it-tnaqis 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-tnaqis f'CRT mil-linja bażi inżamm sal-aħħar ta' kull studju, sa gimgha 100 f'COPERNICUS, gimgha 76 f'GALILEO, u gimgha 52 f'VIBRANT.

Edima makulari dijabetika

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

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

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

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

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

Neovaskularizzazzjoni korojdali mijopika

Neovaskularizzazzjoni korojdali mijopika (CNV [*choroidal neovascularisation*] mijopika) hija kawża frekwenti ta' telf tal-vista f'adulti b'mijopija patoloġika. Tiżviluppa bhala 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 aflibercept fl-istudju MYRROR (injezzjoni waħda mogħtija fil-bidu tat-terapija, b'injezzjonijiet addizzjonali mogħtija f'każ ta' persistenza jew rikorrenza tal-marda), CRT naqset hekk kif inbeda t-trattament favuraflibercept f'gimgha 24 (-79 mikroni u -4 mikroni għall-grupp ta' trattament ta' aflibercept 2 mg u l-grupp ta' kontroll, rispettivament), li nżamm matul gimgha 48. Minbarra dan, id-daqs medju tal-leżjoni ta' CNV naqas.

Effikaċja klinika u sigurtà

AMD imxarrba

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' aflibercept kienu evalwati f'żewġ studji randomised, b'aktar minn ċentru wiehed, *double-masked* u kkontrollati b'mod attiv f'pazjenti b'AMD imxarrba (VIEW1 u VIEW2) b'total ta' 2,412-il pazjent ikkurati u li setgħu jiġu evalwati għall-effikaċja (1,817 b'aflibercept). L-etajiet tal-pazjenti varjaw minn 49 sa 99 sena b'medja ta' 76 sena. F'dawn l-istudji kliniċi, madwar 89% (1,616/1,817) tal-pazjenti randomised għal trattament b'aflibercept kellhom età ta' 65 sena jew aktar, u madwar 63% (1,139/1,817) kellhom età ta' 75 sena jew aktar. F'kull studju, il-pazjenti kienu assenjati b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1:1:1 għal wiehed minn 4 korsijiet ta' dożaġġ:

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

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

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

F1-istudju VIEW1, f'ġimgħa 52, 95.1% tal-pazjenti fil-grupp ta' aflibercept 2Q8 żammew il-vista meta mqabbel ma' 94.4% tal-pazjenti fil-grupp ta' ranibizumab 0.5Q4. F1-istudju VIEW2, f'ġimgħa 52, 95.6% tal-pazjenti żammew il-vista fil-grupp ta' aflibercept 2Q8 meta mqabbel ma' 94.4% tal-pazjenti fil- grupp ta' ranibizumab 0.5Q4. Fiz-żewġ studji aflibercept intweriet li mhux inferjuri u li hija klinikament ekwivalenti għall-grupp ta' ranibizumab 0.5Q4.

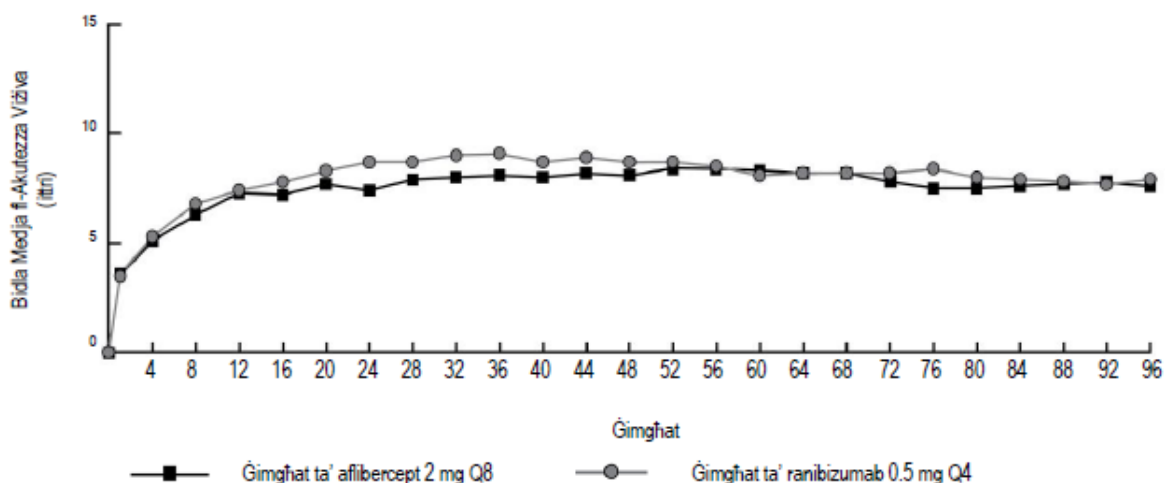
Riżultati dettaljati mill-analiżi kkombinata taż-żewġ studji huma murija f'Tabella 2 u Figura 1 hawn taht.

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

Riżultat tal-Effikaċja	Aflibercept 2Q8 ^{E)} (aflibercept 2 mg kull 8 gimghat segwit minn 3 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% (-2.3, 3.8) ^{F)}		
Bidla medja f'BCVA kif imkejje mill-punteġġ ta' ittri minn ETDRS ^{A)} mil-linja bażi	8.40	7.62	8.74	7.89
Differenza fil-bidla medja f'LS A) (ittri minn ETDRS) ^{C)} (CI ta' 95%) ^{D)}	-0.32 (-1.87, 1.23)	-0.25 (-1.98, 1.49)		
Proporzjon ta' pazjenti b'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-Aħħar Osservazzjoni Trasferita 'l Quddiem (LOCF - *Last Observation Carried Forward*) għall-analizi kollha minbarra l-proporzjon ta' pazjenti li żammew l-akutezza viżiva f'gimgha 52 li huwa PPS
- C) Id-differenza hija l-valur tal-grupp ta' aflibercept nieqes il-valur tal-grupp ta' ranibizumab. Valur pożittiv jiffavorixxi aflibercept.
- D) Intervall ta' kunfidenza (CI - confidence interval) ikkalkulat b'approssimazzjoni normali
- E) Wara l-bidu tat-trattament bi tliet dozi ta' darba fix-xahar
- F) Intervall ta' kunfidenza li qiegħed sew 'l fuq minn -10% jindika nuqqas ta' inferjorità ta' aflibercept għal ranibizumab

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



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

Fit-tieni sena tal-istudji, l-effikaċja ġeneralment kienet miżmuma tul l-aħħar valutazzjoni f'ġimgha 96, u 2-4% tal-pazjenti kellhom bżonn l-injezzjonijiet kollha fuq bażi ta' kull xahar, u terz tal-pazjenti kellhom bżonn mill-inqas injezzjoni waħda b'intervall bejn it-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' leżjoni, id-daqs tal-ferita) f'kull studju u fl-analizi kkombinata kienu konsistenti mar-riżultati fil-popolazzjonijiet globali.

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

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

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

F'ġimgha 52, il-pazjenti fil-grupp ta' ittratta u estendi b'aġġustamenti ta' ġimagħtejn kisbu medja ta' 9.0 ittri mill-linja bażi meta mqabbla ma' 8.4 ittri għal daww 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 ġimgħat). Il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu ≥ 15 -il ittra f'ġimgħa 52 kien ta' 32.5% fil-grupp ta' aġġustament ta' ġimagħtejn u 30.9% fil-grupp ta' aġġustament ta' 4 ġimgħat. Il-proporzjon ta' pazjenti li estendew l-intervall ta' trattament tagħhom għal 12-il ġimgħa jew aktar kien ta' 42.3% fil-grupp ta' aġġustament ta' ġimagħtejn u 49.6% fil-grupp ta' aġġustament ta' 4 ġimgħat. Barra dan, fil-grupp ta' aġġustament ta' 4 ġimgħat 40.7% tal-pazjenti ġew estiżi għal intervalli ta' 16-il ġimgħa. Fl-aħħar vista sa ġimgħa 52, 56.8% u 57.8% tal-pazjenti fil-gruppi ta' aġġustament ta' ġimagħtejn u ta' 4 ġimgħat, rispettivament kellhom l-injezzjoni li jmiss tagħhom skedata wara intervall ta' 12-il ġimgħa jew aktar.

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

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

ARIES kien studju ta' 104 ġimgħat 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, mahsub biex jevalwa n-nuqqas ta' inferjorità f'termini ta' effikaċja kif ukoll is-sigurtà ta' kors ta' dożaġġ ta' ittratta u estendi mibdi wara 3 dozi konsekuttivi ta' darba kull xahar segwiti b'estensjoni għal intervall ta' trattament ta' kull xahrejn kontra kors ta' dożaġġ ta' ittratta u estendi mibdi wara l-ewwel sena ta' trattament.

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

Edima makulari sekondarja għal CRVO

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

fl-istudju GALILEO li komplew jirċievu kura mingħajr medicina (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 ziedu mill-inqas 15-il ittra fil-BCVA f' ġimgħa 24 meta mqabbel mal-linja bażi. Varjabbli sekondarja tal-effikaċja kienet bidla fl-akutezza viżiva f' ġimgħa 24 meta mqabbel mal-linja bażi.

Id-differenza bejn il-gruppi ta' trattament kienet statistikament sinifikanti favur aflibercept 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 murija f' Tabella 3 u Figura 2 hawn taħt.

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

Rizultati tal-Effikaċja	COPERNICUS						GALILEO					
	Ġimġha 24		Ġimġha 52		Ġimġha 100		Ġimġha 24		Ġimġha 52		Ġimġha 76	
	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 114)	Kontroll (N= 73)	Aflibercept 2 mg (N = 114)	Kontroll ^{E)} (N =73)	Aflibercept ^{F)} 2 mg (N= 114)	Kontroll ^{E,F)} (N=73)	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 103)	Kontroll (N = 68)	Aflibercept 2 mg (N = 103)	Kontroll (N = 68)	Aflibercept ^{G)} 2 mg (N = 103)	Kontroll ^{G)} (N = 68)
Proporzjon ta' pazjenti b'żieda ta' ≥15-il ittra mil-linja bażi	56 %	12%	55%	30%	49.1%	23.3%	60 %	22%	60%	32%	57.3%	29.4%
Differenza miżuna A,B,E) (CI ta' 95%)	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' LSA,Ċ,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 aflibercept 2 mg Q4 ġimġhat mingħajr il-kontroll

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

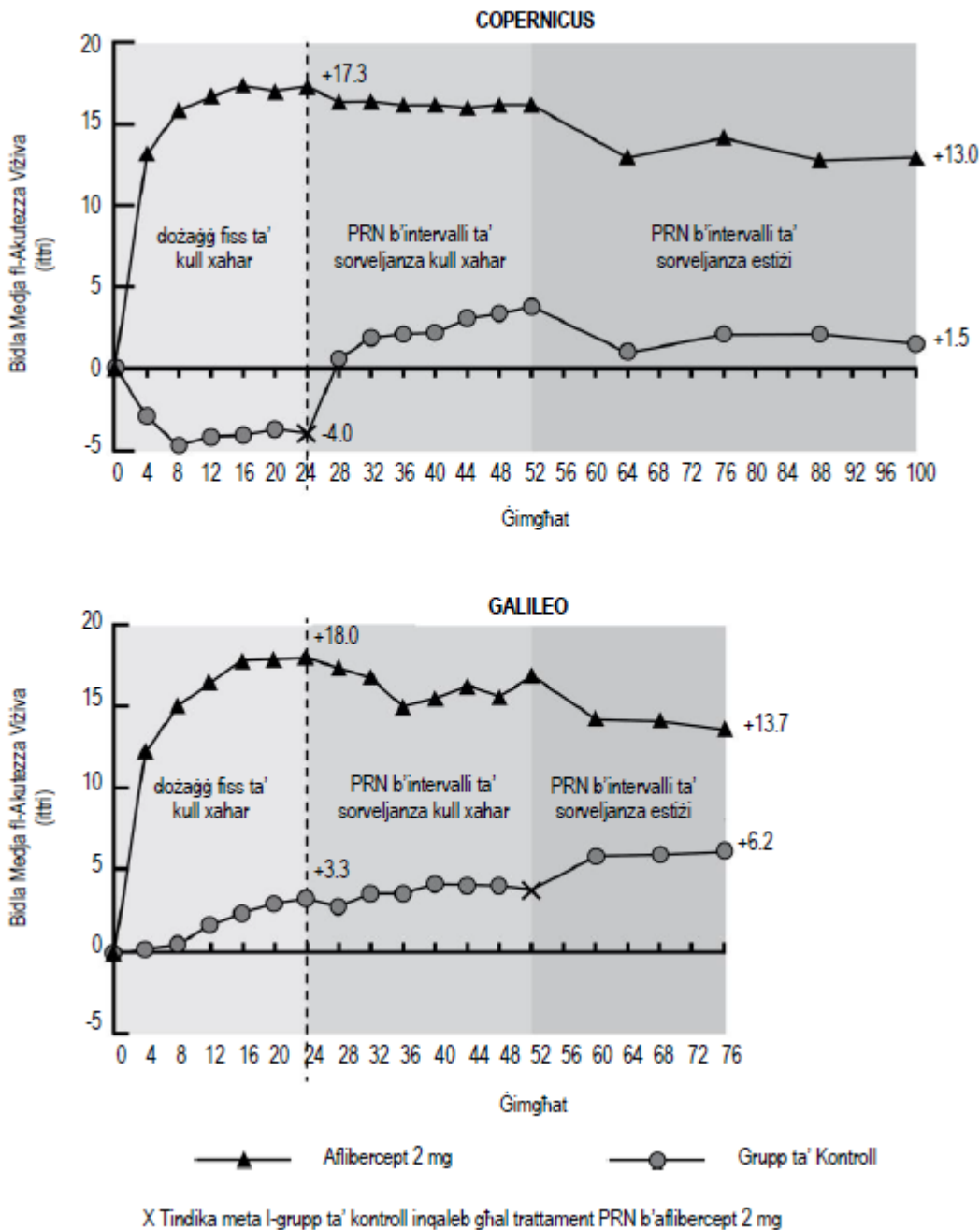
LOCF - *Last Observation Carried Forward*: L-Aħħar Osservazzjoni Trasferita 'l quddiem

SD - *Standard deviation*: Devjazzjoni standard

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

- D) Differenza medja ta' LS u intervall ta' kunfidenza bbażati fuq mudell ANCOVA bi grupp ta' trattament ta' fatturi, reġjun (l-Amerika kontra l-bqija tad-dinja għal COPERNICUS u l-Ewropa kontra l-Asja/Paċifiku għal GALILEO) u għall-kategorija ta' BCVA fil-linja bażi ($> 20/200$ u $\leq 20/200$)
- E) Fl-istudju COPERNICUS, il-pazjenti tal-grupp ta' kontroll setgħu jirċievu aflibercept fuq bażi skont il-bżonn bi frekwenza sa kull 4 ġimghat matul ġimgha 24 sa ġimgha 52; il-pazjenti kellhom visti kull 4 ġimghat.
- F) Fl-istudju COPERNICUS, il-pazjenti fil-grupp ta' kontroll kif ukoll dawk ta' aflibercept 2 mg irċevew aflibercept 2 mg fuq bażi skont il-bżonn bi frekwenza sa kull 4 ġimghat li bdew minn ġimgha 52 sa ġimgha 96; il-pazjenti kellhom visti mandatorji kull 3 xhur iżda setgħu ġew invistati b'mod aktar frekwenti sa kull 4 ġimghat jekk meħtieġ.
- G) Fl-istudju GALILEO, il-pazjenti fil-grupp ta' kontroll kif ukoll dawk ta' aflibercept 2 mg irċevew aflibercept 2 mg fuq bażi skont il-bżonn kull 8 ġimghat li bdew minn ġimgha 52 sa ġimgha 68; il-pazjenti kellhom visti mandatorji kull 8 ġimghat.

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



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

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

L-effett ta' benefiċċju ta' trattament b'aflibercept fuq il-funzjoni viżiva kien simili fis-sottogruppi fil-linja baži ta' pazjenti perfużi u mhux perfużi. Effetti tat-trattament f'sottogruppi oħra li setgħu jiġu

evalwati (eż. età, sess, razza, akutezza viżiva fil-linja bażi, dewmien ta' CRVO) f'kull studju b'mod generali kienu konsistenti mar-riżultati fil-popolazzjonijiet globali.

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

Edima makulari sekondarja għal BRVO

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

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

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

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

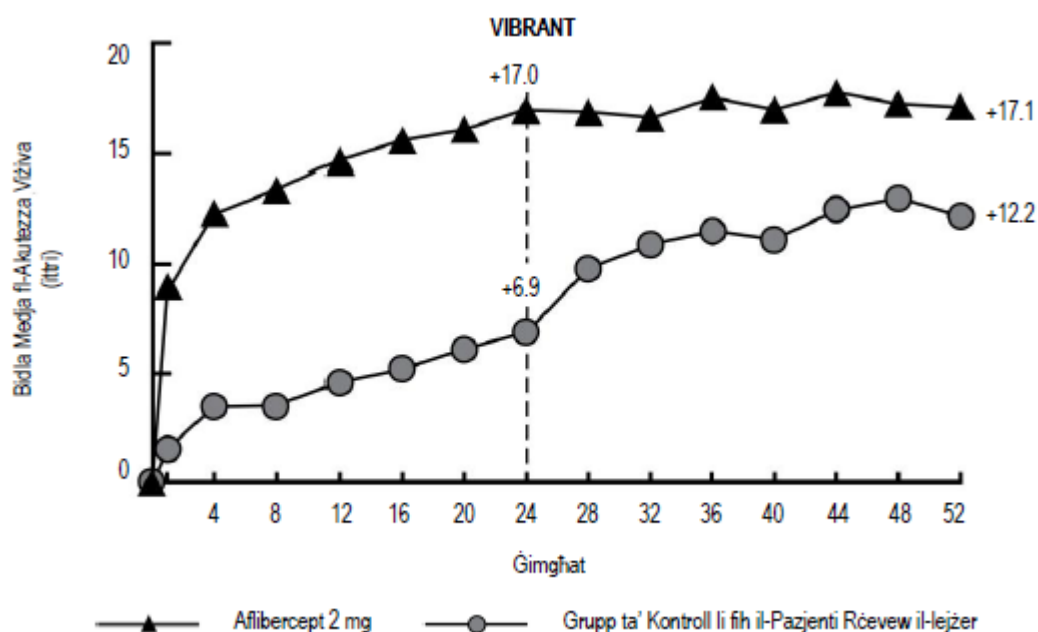
Riżultati dettaljati mill-analiżi tal-istudju VIBRANT huma murija f'Tabella 4 u Figura 3 hawn taħt.

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

Riżultati tal-Effikaċja	VIBRANT			
	Ġimgha 24		Ġimgha 52	
	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 91)	Kontroll Aktiv (lejżer) (N = 90)	Aflibercept 2 mg Q8 (N = 91) ^{D)}	Kontroll Aktiv (lejżer)/Aflibercept 2 mg ^{E)} (N = 90)
Proporzjon ta' pazjenti b'żieda ta' ≥ 15 -il ittra mil-Linja bażi (%)	52.7%	26.7%	57.1%	41.1%
Differenza mizuna 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-puntegġ ta' ittri tal-ETDRS mil-Linja bażi (SD)	17.0 (11.9)	6.9 (12.9)	17.1 (13.1)	12.2 (11.9)
Differenza fil-medja ta' LS A,C) (CI ta' 95%) valur p	10.5 (7.1, 14.0) p<0.0001		5.2 (1.7, 8.7) p=0.0035 F)	

- A) Id-differenza hi aflibercept 2 mg Q4 ġimghat mingħajr il-Kontroll fejn il-pazjenti rċewew il-Lejżer
- B) Id-differenza u CI ta' 95% huma kkalkulati permezz tal-iskema ta' kejl Mantel-Haenszel aġġustata skont ir-reġjun (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-reġjun (Amerika ta' Fuq vs. il-Ġappun) bħala effetti fissi, u BCVA fil-linja bażi bħala kovarjabbli.
- D) Minn ġimgha 24 'il quddiem l-intervall bejn it-trattament fil-grupp ta' trattament b' aflibercept kien estiż għall-individwi kollha minn 4 ġimghat għal 8 ġimghat sa ġimgha 48.
- E) B'bidu f' ġimgha 24 individwi fil-grupp ta' trattament bil-lejżer setgħu jirċievu trattament ta' salvataġġ b' aflibercept, jekk jilhqgħ għall-inqas kriterju ta' eliġibiltà wiehed speċifikat minn qabel. Total ta' 67 individwu f'dan il-grupp irċewew trattament ta' salvataġġ b' aflibercept. Il-kors fiss għal trattament ta' salvataġġ b' aflibercept kien ta' aflibercept 2 mg kull 4 ġimghat għal tliet darbiet segwit minn injezzjonijiet kull 8 ġimghat.
- F) Valur p nominali

Figura 3: Bidla medja f'BCVA kif Imkejja mill-Puntegġ ta' Itri minn ETDRS mil-Linja Baži sa Ġimgħa 52 fl-Istudju VIBRANT



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

Edima makulari dijabetika

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

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

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

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

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

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

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

Riżultati tal-Effikaċja	VIVID ^{DME}						VISTA ^{DME}					
	Gimgha 52			Gimgha 100			Gimgha 52			Gimgha 100		
	Aflibercept 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 136)	Kontroll 1 Attiv (lejżer) (N = 132)	Aflibercept 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 136)	Kontroll 1 Attiv (lejżer) (N = 132)	Aflibercept 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 154)	Kontroll 1 Attiv (lejżer) (N = 154)	Aflibercept 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 154)	Kontroll 1 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' LSB,Ċ,E (CI ta' 97.5%)	9.1 (6.3, 11.8)	9.3 (6.5, 12.0)		8.2 (5.2, 11.3)	10.7 (7.6, 13.8)		10.45 (7.7, 13.2)	12.19 (9.4, 15.0)		10.1 (7.0, 13.3)	10.6 (7.1, 14.2)	
Proporzjon ta' pazjenti b'żieda ta' ≥15-il ittra mil-Linja bażi	33%	32%	9%	31.1%	38.2%	12.1%	31%	42%	8%	33.1%	38.3%	13.0%
Differenza Aġġustata D,Ċ,E (CI ta' 97.5%)	24% (13.5, 34.9)	23% (12.6, 33.9)		19.0% (8.0, 29.9)	26.1% (14.8, 37.5)		23% (13.5, 33.1)	34% (24.1, 44.4)		20.1% (9.6, 30.6)	25.8% (15.1, 36.6)	

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

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

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

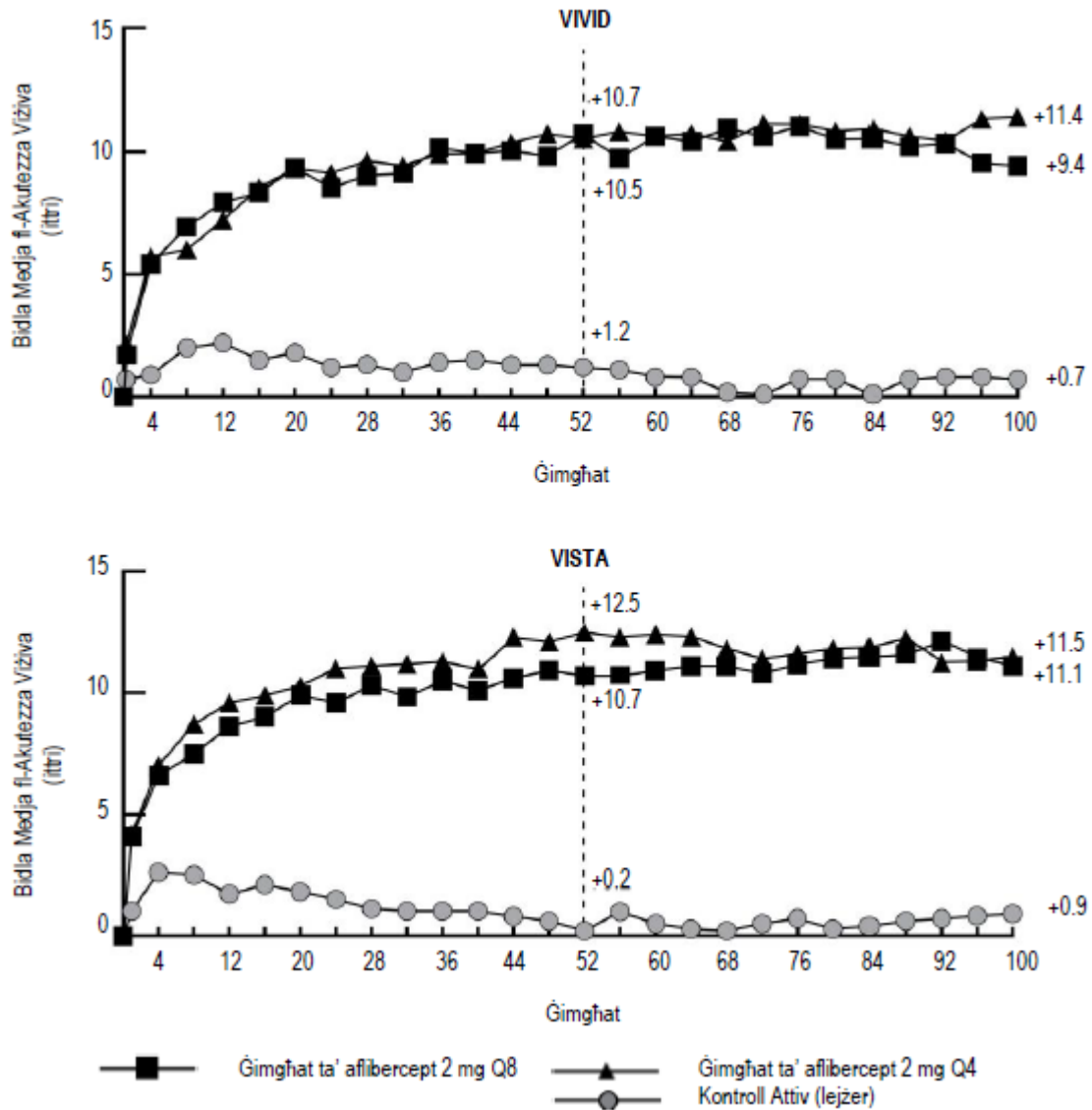
D) Differenza b'intervall ta' kunfidenza (CI - confidence interval) u test statistiku huma kkalkulati permezz tal-iskema ta' kejl Mantel-Haenszel aġġustata skont ir-regjun (Ewropa/Awstralja vs. il-Ġappun) għal VIVID^{DME} u storja medika ta' MI jew CVA għal VISTA^{DME}

E) BCVA - Best Corrected Visual Acuity; L-Ahjar 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 Imkejgla mill-Puntegġ ta' Itri minn ETDRS mil-Linja Baži sa Ġimgha 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 ġeneralment kienu konsistenti mar-riżultati fil-popolazzjonijiet totali.

Fl-istudji VIVID^{DME} u VISTA^{DME}, 36 (9%) u 197 (43%) pazjent irċewew terapija kontra VEGF qabel, rispettivament, b'perjodu ta' 3 xhur jew aktar fejn il-pazjenti ma hadux medicina. 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-għajjn l-oħra jekk stmat bħala meħtieġ mit-tabib. Fl-istudju VISTA^{DME}, 217 (70.7%) tal-pazjenti ta' aflibercept rċewew injezzjonijiet ta' aflibercept fiż-żewġ għajnejn sa ġimgha 100; fl-istudju VIVID^{DME}, 97 (35.8%) tal-pazjenti ta' aflibercept rċewew trattament kontra VEGF differenti fl-għajjn l-oħra.

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

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

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

Il-punt finali primarju tal-effikaċja (bidla fil-BCVA mil-linja bażi sa ġimgħa 52) kien ta' 0.5 ± 6.7 ittri fil-grupp ta' 2T&E u ta' 1.7 ± 6.8 ittri fil-grupp ta' 2PRN meta mqabbel ma' 0.4 ± 6.7 ittri fil-grupp ta' 2Q8, u kiseb nuqqas ta' inferjorità statistika ($p < 0.0001$ għaž-żewġ paraguni; margni NI 4 ittri). Il-bidliet fil-BCVA mil-linja bażi sa ġimgħa 100 kienu konsistenti mar-riżultati ta' ġimgħa 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 ġimgħa 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' aflibercept kienu evalwati fi studju *randomised*, b'aktar minn centru wiehed, *double-masked*, ikkontrollat bi trattament mingħajr mediqina, f'pazjenti Asjatiċi li qatt ma ħadu trattament qabel b'CNV mijopika. Total ta' 121 pazjent kienu ttrattati u setgħu jiġu evalwati għall-effikaċja (90 b'aflibercept). L-etajiet tal-pazjenti varjaw minn 27 sa 83 sena b'medja ta' 58 sena. Fl-istudju dwar CNV mijopika, madwar 36% (33/91) tal-pazjenti *randomised* għal trattament b'aflibercept kellhom età ta' 65 sena jew aktar, u madwar 10% (9/91) kellhom età ta' 75 sena jew aktar.

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

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

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

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	
	Aflibercept 2 mg (N = 90)	Trattament minghajr mediċina (N = 31)	Aflibercept 2 mg (N = 90)	Trattament minghajr mediċina/ Aflibercept 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 Ċ,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

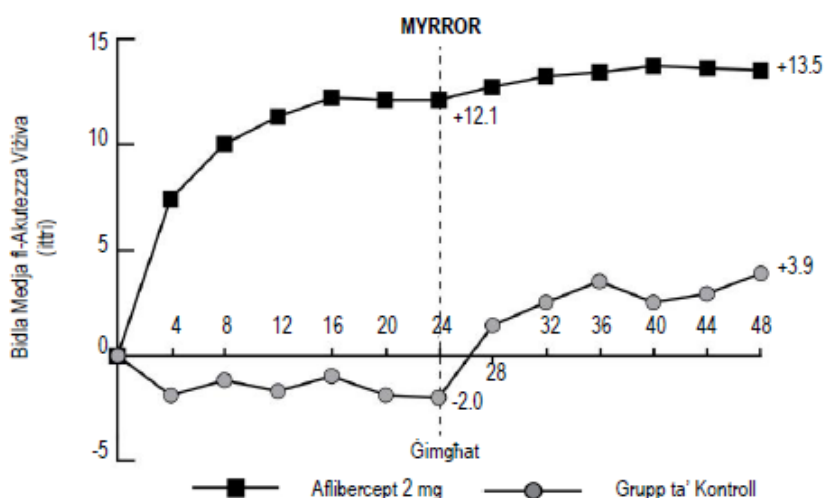
C) Medja ta' LS: Medja ta' least squares derivata minn mudell ANCOVA

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

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

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

Assorbiment / Distribuzzjoni

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

F'sottostudju dwar il-farmakokinetika f'6 pazjenti b'AMD neovaskulari imxarrba b'tehid frekwenti ta' kampjuni, il-konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma ta' aflibercept hieles (C_{max} sistemika) kienu baxxi, b'medja ta' madwar 0.02 mikrogrammi/mL (firxa 0 sa 0.054) fi żmien 1 sa 3 ijiem wara injezzjoni

ġol-vitriju ta' 2 mg, u ma setgħux jiġu osservati ġimagħtejn wara d-dożaġġ fi kważi l-pazjenti kollha. Aflibercept ma jakkumulax fil-plażma meta jingħata ġol-vitriju kull 4 ġimghat.

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-demem 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-demem 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 qabzux 0.14-il mikrogramma/mL. Wara dan, il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' aflibercept hieles naqsu għal valuri taħt jew qrib il-limitu l-aktar baxx ta' kwantifikazzjoni ġeneralment fi żmien ġimgha; konċentrazzjonijiet li ma setgħux jiġu osservati intlaħqu qabel l-għoti li jmiss wara 4 ġimghat fil-pazjenti kollha.

Eliminazzjoni

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

Aflibercept hieles jehel ma' VEGF biex jiforma kumpless stabbli u inerti. Bħal 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' aflibercept 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 ġimghat.

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

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

Effetti fi studji mhux kliniċi dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti kienu osservati biss b'esonimenti 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'esonimenti sistemici li jaqbz u l-esponiment massimu fil-bniedem. Fil-Livell tal-Ebda Effett Avvers Osservat (NOAEL - *No Observed Adverse Effect Level*) ta' 0.5 mg/għajn fix-xadini l-esponiment sistemiku għal aflibercept hieles kien 42 u 56 darba oghla bbażat fuq C_{max} u l-AUC meta mqabbel mal-valuri korrispondenti osservati fil-pazjenti.

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

Effett ta' aflibercept fuq l-iżvilupp ġewwa l-utru intwera fi studji dwar l-iżvilupp tal-embriju u tal-fetu fi fniek tqal b'għoti fil-vini (3 sa 60 mg/kg) kif ukoll taħt il-ġilda (0.1 sa 1 mg/kg). NOAEL fl-omm kien bid-doża ta' 3 mg/kg jew 1 mg/kg, rispettivament. NOAEL tal-iżvilupp ma kienx identifikat. Fid-doża ta' 0.1 mg/kg, l-esponimenti sistemici għal aflibercept hieles ibbażati fuq C_{max} u l-AUC kumulattiv kienu madwar 17 u 10 darbiet oghla, rispettivament, meta mqabbla ma' valuri korrispondenti osservati fil-bnedmin wara doża 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 hieles osservati bid-doża ta' 3 mg/kg fil-vini, l-esponimenti sistemici kienu madwar 4,900 darba u 1,500 darba oghla, rispettivament, mill-esponiment osservat fil-bnedmin wara doża ġol-vitriju ta' 2 mg. Il-bidliet kollha kienu reversibbli.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Sodium acetate trihydrate
Acetic acid (glacial) 100%
Sucrose
Sodium chloride
Polysorbate 20 (E 432)
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatabbiltajiet

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

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

Il-folja mhux miftuħa tista' tinħażen barra mill-friġġ f'temperatura taħt 25°C sa 24 siegħa. Wara l-ftuħ tal-folja, ipproċedi f'kondizzjonijiet asettici

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

Siringa mimlija għal-lest b'luer-lock twil b'doża waħda ta' 1 mL (PFS; volum tal-mili: soluzzjoni ta' 165 mikrolitru) magħmula minn reżina ta' cyclo-olefin polymer (COP), b'għata għat-tarf magħmula minn lastku tal-chlorinated butyl. Is-siringa hija magħluqa b'pistun magħmul minn lastku tal-chlorinated butyl miksi b'cross-linked silicone.

Kull kartuna tinkludi PFS waħda li fiha volum tal-mili nominali ta' 165 mikrolitru ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ġol-vitriju.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

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. Tiftaħx il-folja tas-siringa mimlija għal-lest sterili barra mill-kamra nadifa fejn se tingħata. Kull fdal tal-prodott medicinali 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).

Is-soluzzjoni għandha tiġi spezzjonata viżwalment għal xi fraq 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 medicinali.

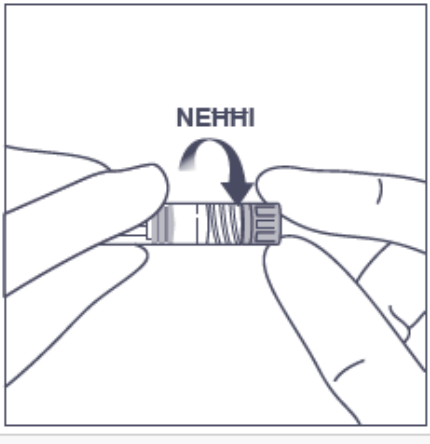
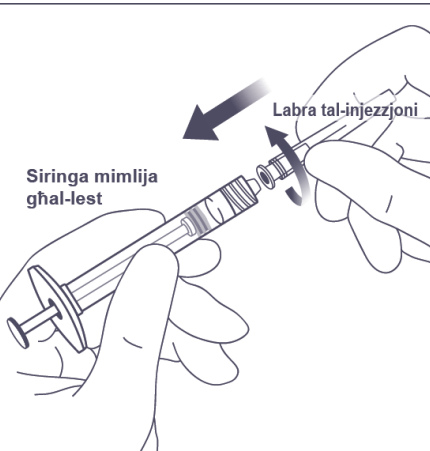
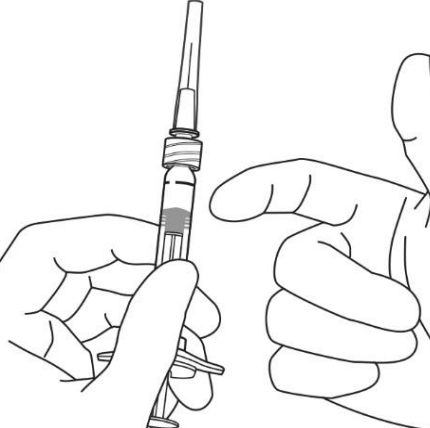
Għall-injezzjoni ġol-vitriju għandha tintuża labra tal-injezzjoni ta' 30 G x ½ pulzier.

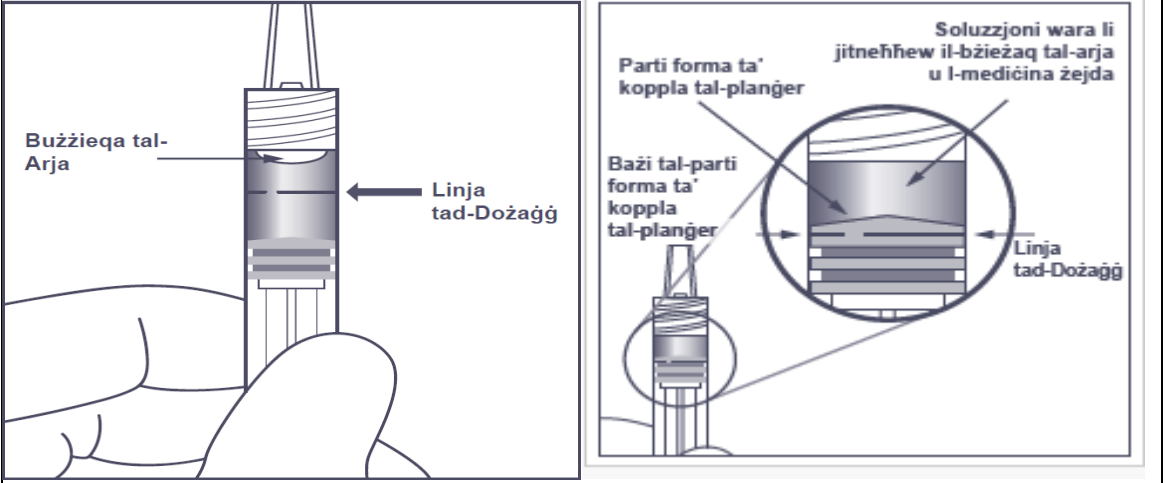
Istruzzjonijiet dwar l-użu tas-siringa mimlija għal-lest:

Użu fil-popolazzjoni

Biex tipprepara s-siringa mimlija għal-lest għall-għoti, segwi l-passi li ġejjin hawn taht.

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

1.	Meta lest għall-ghoti ta' Vgenfli, iftaħ il-kartuna u nehhi 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, nehhi s-siringa mill-folja sterilizzata.	
3.	Biex tnehhi l-ghatu tas-siringa, żomm is-siringa f'id wahda waqt li tuża' l-id l-oħra biex taqbad l-ghatu tas-siringa bis-sebgha l-kbir u s-sebgha werrej. Jekk jogħġbok innota: Għandek tnehhi l-ghatu tas-siringa (tqaċċatx b'daqqa ta' saba').	
4.	Biex tevita li tikkomprometti l-isterilità tal-prodott, tiġbidx il-plaġer 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.	Waqf li żżomm is-siringa bil-labra tipponta 'l fuq, iċċekkja s-siringa għall-bżieġaq. Jekk ikun hemm xi bżieġaq, tektek is-siringa bil-mod b'subgħajk sakemm il-bżieġaq jitilgħu 'l fuq.	

7.	<p>Il-volum eċċessiv irid jintrema qabel l-ġhoti. Elimina l-bżieċaq kollha u nehhi prodott mediċinali żejjed billi tghafas il-plunġer l-isfel bil-mod biex iġġib il-bażi tal-parti forma ta' koppla tal-plunġer (mhux il-ponta tal-parti forma ta' koppla) mal-linja tad-dożaġġ fuq is-siringa (ekwivalenti għal 0.05 mL, jiġifieri 2 mg ta' aflibercept).</p> <p>Nota: Dan it-tqeghid preċiż tal-plunġer huwa importanti ħafna, minħabba li tqeghid mhux tajjeb tal-plunġer jista' jwassal biex titwassal aktar jew inqas mid-doża ttikkettjata.</p> 
8.	<p>Injetta waqt li tagħfas il-plunġer b'attenzjoni u bi pressjoni kostanti. Tapplikax pressjoni addizzjonali ladarba l-plunġer ikun laħaq il-qiegħ tas-siringa. Taghtix is-soluzzjoni residwa osservata fis-siringa.</p>
9.	<p>Is-siringa mimlija għal-lest hija għall-użu ta' darba biss. L-estrazzjoni ta' doži multipli minn siringa mimlija għal-lest tista' żżid ir-riskju ta' kontaminazzjoni u ta' infezzjoni sussegwenti.</p> <p>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.</p>

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

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pielplińska 19, 83-200 Starogard Gdański
Il-Polonja

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

EU/1/25/1961/001

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni:

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

Kull kunjett fih 11.12 mg aflibercept f'soluzzjoni ta' 0.278 mL. 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 ekstrakellulari tar-ricetturi ta' VEGF (Fattur tat-Tkabbir tal-Endotelju Vaskulari) 1 u 2 umani magħquda mal-porzjon Fc ta' IgG1 uman u magħmula fiċ-ċelluli DG44 tal-ovarju tal-hamster Ċiniż (CHO - *Chinese hamster ovary*) permezz ta' teknoloġija tat-tfassil tad-DNA.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni fih 0.3 mg polysorbate 20 (E 432).

Għal-lista 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

Vgenfli 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

Vgenfli huwa għall-injezzjoni ġol-vitriju biss.

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

Pozoloġija

AMD imxarriba

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

Trattament b'Vgenfli 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 iehor 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. 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 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' Vgenfli 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, Vgenfli 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 Vgenfli hija ta' 2 mg aflibercept ekwivalenti għal 0.05 mL.

Trattament b'Vgenfli 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 iehor 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 tidderjoraw, l-intervall bejn it-trattament għandu jiġi mqassar skont il-bżonn. Intervalli ta' trattament ta' iqsar minn 4 ġimgħat ma għewx 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, Vgenfli għandhu jitwaqqaf.

Neovaskularizzazzjoni korojdali mijopika

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

Dejta disponibbli ma tissuggerixx il-bżonn ta' aġġustament fid-doża b'aflibercept 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' Vgenfli ma għewx determinati fi tfal u adolexxenti. M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' Vgenfli fil-popolazzjoni pedjatrika għall-indikazzjonijiet ta' AMD imxarra, 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 tiddaħħal 3.5-4.0 mm wara l-limbus fil-ħofra tal-vitriju, waqt li wieħed jevita il-meridjan orizzontali u jimmira lejn iċ-ċentru tal-globu. Wara jingħata volum ta' injezzjoni ta' 0.05 mL; għandha tintuża sit sklerali differenti għall-injezzjonijiet sussegwenti.

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

Wara injezzjoni ġol-vitriju il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex 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' dozi multipli minn kunjett wieħed tista' żżid ir-riskju ta' kontaminazzjoni u ta' infezzjoni sussegwenti.

Il-kunjett fih aktar mid-doża rakkomandata ta' 2 mg aflibercept (ekwivalenti għal 0.05 mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni). Il-volum li jista' jiġi estratt tal-kunjett huwa l-ammont li jista' jitneħħa mill-kunjett u m'għandux jintuża kollu. Kull kunjett ta' Vgenfli fih volum ta' 0.278 mL u m'għandux jintuża kollu. **Il-volum żejjed irid jitneħħa qabel ma tiġi injettata d-doża rakkomandata** (ara sezzjoni 6.6).

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

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

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

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva 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

Traccabilità

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

Reazzjonijiet relatati ma' injezzjoni ġol-vitriju

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

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

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

Immunogeniċità

Peress li din hija proteina terapewtika, hemm potenzjal ta' immunogeniċità b'aflibercept (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 emorragji 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' attacchi 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' aflibercept mogħtija fiż-żewġ għajnejn fl-istess waqt ma kienux studjati b' mod sistematiku (ara sezzjoni 5.1). Jekk jitwettaq trattament fiż-żewġ għajnejn fl-istess waqt dan jista' jwassal għal żieda fl-esponiment sistemiku, li jista' jżid ir-riskju ta' avvenimenti sistemici avversi.
- Użu flimkien ma' sustanza oħra kontra VEGF (fattur tat-tkabbir tal-endotelju vaskulari) M'hemm l-ebda dejta disponibbli dwar l-użu ta' aflibercept flimkien ma' prodotti mediċinali oħra kontra VEGF (sistemici jew fl-għajnejn).
- Fatturi ta' riskju assoċjati mal-iżvilupp ta' tiċrita tal-epitelju tal-pigment tar-retina wara terapija kontra VEGF għal AMD imxarrba, jinkludu qluġ kbir u/jew il-fuq tal-epitelju tal-pigment tar-retina. Meta tinbeda terapija b' aflibercept, għandu jkun hemm attenzjoni f' pazjenti b' dawn il-fatturi ta' riskju għal tiċrit tal-epitelju tal-pigment tar-retina.
- It-trattament għandu jinżamm milli tingħata f' pazjenti bi qluġ regmatogenuż tar-retina jew toqob fil-makula ta' stadju 3 jew 4.
- F'każ ta' tiċrita fir-retina id-doża għandha titwaqqaf u t-trattament m'għandux jitkompla qabel it-tiċrita tiġi 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;
 - emorragija taht ir-retina li tinvolvi iċ-ċentru tal-fovea, jew, jekk id-daqs tal-emorragija hija $\geq 50\%$, tal-erja totali tal-ferita.
- Id-doża għandha tinżamm għal 28 jum qabel jew wara f'każ ta' kirurgija imwettqa jew ippjanata fl-għajn.
- Aflibercept m'għandux jintuza waqt it-tqala sakemm il-benefiċċju potenzjali ma jkunx akbar mir-riskju potenzjali għall-fetu (ara sezzjoni 4.6).
- Nisa li jistgħu joħorgu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament u għal mill-inqas 3 xhur wara l-aħħar injezzjoni ġol-vitriju ta' aflibercept (ara sezzjoni 4.6).
- Hemm esperjenza limitata ta' trattament ta' pazjenti b'CRVO iskemika u BRVO. F'pazjenti li jkollhom sinjali 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. aflibercept 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' aflibercept f' pazjenti dijabetiċi 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' aflibercept fit-trattament ta' pazjenti li mhumiex Asjatiċi, pazjenti li rċevew trattament minn qabel għal CNV mijopika, u pazjenti b' lezjonijiet ektrafoveali.

Informazzjoni dwar l-eċċipjenti

Din il-medicina fi

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

- 0.015 mg ta' polysorbate 20 f'kull doża ta' 0.05 mL li huwa ekwivalenti għal 0.3 mg/mL. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi. Staqsi lill-pazjent tiegħek jekk għandux xi allergiji magħrufa.

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

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni.

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

4.6 Fertilità, tqala u treddiġh

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

Treddiġh

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 mreda' mhumiex magħrufa.

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

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni

Injezzjoni b'aflibercept għandha effett żgħir fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni minħabba l-possibiltà 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-għajjn taħt studju relatati mal-proċedura tal-injezzjoni seħħew f'inqas minn injezzjoni waħda minn 1,900 injezzjoni ta' aflibercept fil-vitriju u kienu jinkludu telf tal-vista, endoftalmite, qluġh tar-retina, katarretta trawmatika, katarretta, emorraġija fil-vitriju, qluġh tal-vitriju, u zieda fil-pessjoni ta' għol-għajjn (ara sezzjoni 4.4).

Ir-reazzjonijiet avversi osservati bl-aktar mod frekwenti (f'mill-inqas 5% tal-pazjenti kkurati

b'aflibercept) kienu emorraġija fil-konguntiva (25%), emorraġija fir-retina (11%), akutezza viżiva mnaqqsa (11%), uġiġh fl-ġhajn (10%), katarretta (8%), zieda fil-pressjoni ta' ġol-ġhajn (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 $< 1/1\ 000$), mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

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

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

Klassi tas-Sistemi u tal-organi	Frekwenza	Reazzjoni avversa
Disturbi fis-sistema immuni	Mhux komuni	Sensittività eċċessiva***
	Komuni ħafna	Akutezza viżiva imnaqqsa, emorraġija fir-retina, emorraġija fil-konguntiva, uġiġh fl-ġhajn
	Komuni	Tiċrita fl-epitelju tal-pigment tar-retina*, qluġh tal-epitelju tal-pigment tar-retina, deġenerazzjoni tar-retina, emorraġija fil-vitriju, katarretta, katarretta kortikali, katarretta nukleari, katarretta subkapsulari Taħfir tal-kornea, barxa fil-kornea, zieda fil-pressjoni ta' ġol-ġhajn, vista mċajpra, materjal fil-vitriju, qluġh tal-vitriju, uġiġh fis-sit tal-injezzjoni, sensazzjoni ta' oġġett barrani fl-ġhajnejn, zieda fid-dmugħ, edima fil-kappell tal-ġhajn, emorraġija fis-sit tal-injezzjoni, keratite bil-ponot, iperimija fil-konguntiva, iperimija fl-ġhajn
	Mhux komuni	Endoftalmite**, qluġh tar-retina, tiċrita firretina, irite, uveite, iridoċiklite, nuqqas ta' luċidità tal-lenti, difett fl-epitelju tal-kornea, irritazzjoni fis-sit tal-injezzjoni, sensazzjoni mhux normali fl-ġhajn, irritazzjoni tal-kappell tal-ġhajn, infjammazzjoni tal-kompartament anterjuri, edima fil-kornea
	Rari	Telf tal-vista, Katarretta trawmatika, vitrite, ipopijon
	Mhux magħrufa	Sklerite****

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

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

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

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

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

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

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

Kienet osservata rata baxxa ta' inċidenza ta' avvenimenti tromboemboliċi fl-arterji fil-provi kliniċi b'aflibercept f'pazjenti b'AMD, DME, RVO 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.

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

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 jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

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

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

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

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

Aflibercept huwa magħmul fiċ-ċelluli DG44 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 jixxiebh.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Il-fattur tat-tkabbir tal-endotelju vaskulari A (VEGF-A - *vascular endothelial growth factor-A*) u l-fattur tat-tkabbir tal-plaċenta (PlGF - *placental growth factor*) huma membri tal-familja ta' VEGF ta' fatturi 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 koroidali 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'aflibercept (injezzjoni waħda kull xahar għal tliet xhur konsekuttivi, segwiti minn injezzjoni waħda kull xahrejn), il-ħxuna ċentrali tar-retina [CRT - *central retinal thickness*] naqset eżatt wara l-bidu tat-trattament, u d-daqs medju tal-leżjoni ta' CNV naqas, konsistenti mar-riżultati osservati b'ranibizumab 0.5 mg kull xahar.

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

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

L-istudju ARIES kien iddisinjat biex jesplora n-nuqqas ta' inferjorità ta' kors ta' dożaġġ ta' ittratta u estendi ta' aflibercept 2 mg mibdi immedjatament wara l-ġhoti ta' 3 injezzjonijiet inizjali ta' darba kull xahar u injezzjoni waħda addizzjonali wara xahrejn kontra kors ta' dożaġġ ta' ittratta u estendi mibdi wara sena ta' trattament. Għal pazjenti li jehtieġu 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 gimgha 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, issehħ iskemija tar-retina u din tagħti sinjal biex jintreha VEGF li wara jiddistabilizza l-għaqdiet stretti, u jipromwovi l-proliferazzjoni taċ-ċelluli tal-endotelju. Zieda ta' VEGF hija assoċjata ma' tifrik tal-barriera ta' bejn id-demm u r-retina, zieda fil-permeabilità vaskulari, edima fir-retina, u kumplikazzjonijiet ta' neovaskularizzazzjoni.

F'pazjenti kkurati b'injezzjoni kull xahar ta' aflibercept 2 mg għal sitt xhur konsekuttivi, kien osservat

rispons morfoloġiku konsistenti, rapidu u robust (kif imkejje permezz ta' titjib f'CRT medja). F'gimgha 24, it-tnaqqs 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-tnaqqs f'CRT mil-linja bażi inżamm sal-aħħar ta' kull studju, sa gimgha 100 f'COPERNICUS, gimgha 76 f'GALILEO, u gimgha 52 f'VIBRANT.

Edima makulari dijabetika

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

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

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

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

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

Neovaskularizzazzjoni korojdali mijopika

Neovaskularizzazzjoni korojdali mijopika (CNV [*choroidal neovascularisation*] mijopika) hija kawża frekwenti ta' telf tal-vista f'adulti b'mijopija patoloġika. Tiżviluppa bhala 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 aflibercept fl-istudju MYRROR (injezzjoni waħda mogħtija fil-bidu tat-terapija, b'injezzjonijiet addizzjonali mogħtija f'każ ta' persistenza jew rikorrenza tal-marda), CRT naqset hekk kif inbeda t-trattament favur aflibercept f'gimgha 24 (-79 mikroni u -4 mikroni għall-grupp ta' trattament ta' aflibercept 2 mg u l-grupp ta' kontroll, rispettivament), li nżammet matul gimgha 48. Minbarra dan, id-daqs medju tal-leżjoni ta' CNV naqas.

Effikaċja klinika u sigurtà

AMD imxarrba

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' aflibercept kienu evalwati f'żewġ studji randomised, b'aktar minn ċentru wiehed, *double-masked* u kkontrollati b'mod attiv f'pazjenti b'AMD imxarrba (VIEW1 u VIEW2) b'total ta' 2,412-il pazjent ikkurati u li setgħu jiġu evalwati għall-effikaċja (1,817 b'aflibercept). L-etajiet tal-pazjenti varjaw minn 49 sa 99 sena b'medja ta' 76 sena. F'dawn l-istudji kliniċi, madwar 89% (1,616/1,817) tal-pazjenti randomised għal trattament b'aflibercept kellhom età ta' 65 sena jew aktar, u madwar 63% (1,139/1,817) kellhom età ta' 75 sena jew aktar. F'kull studju, il-pazjenti kienu

assenjati b' mod każwali fi proporzjon ta' 1:1:1:1 għal wiehed minn 4 korsijiet ta' dożaġġ:

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

Fit-tieni sena tal-istudji, il-pazjenti komplew jirċievu d-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 ġimgha.

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

F1-istudju VIEW1, f' ġimgha 52, 95.1% tal-pazjenti fil-grupp ta' aflibercept 2Q8 żammew il-vista meta mqabbel ma' 94.4% tal-pazjenti fil-grupp ta' ranibizumab 0.5Q4. F1-istudju VIEW2, f' ġimgha 52, 95.6% tal-pazjenti żammew il-vista fil-grupp ta' aflibercept 2Q8 meta mqabbel ma' 94.4% tal-pazjenti fil- grupp ta' ranibizumab 0.5Q4. Fiz-żewġ studji aflibercept intweriet li mhux inferjuri u li hija klinikament ekwivalenti għall-grupp ta' ranibizumab 0.5Q4.

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

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

Riżultat tal-Effikaċja	Aflibercept 2Q8^{E)} (aflibercept 2 mg kull 8 ġimghat segwit minn 3 doži inizjali ta' darba fix-xahar) (N = 607)		Ranibizumab 0.5Q4 (ranibizumab 0.5 mg kull 4 ġimghat) (N = 595)	
	Ġimgha 52	Ġimgha 96	Ġimgha 52	Ġimgha 96
Numru medju ta' injezzjonijiet mil-linja bażi	7.6	11.2	12.3	16.5
Numru medju ta' injezzjonijiet minn Ġimgha 52 sa 96		4.2		4.7
Proporzjon ta' pazjenti b'telf ta' < 15-il ittra mil-linja bażi (PPS A)	95.33% ^{B)}	92.42%	94.42% ^{B)}	91.60%
Differenza ^{Ċ)} (CI ta' 95%) ^{D)}	0.9% (-1.7, 3.5) ^{F)}	0.8% (-2.3, 3.8) ^{F)}		
Bidla medja f'BCVA kif imkejje mill-punteġġ 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) ^{Ċ)} (CI ta' 95%) ^{D)}	-0.32 (-1.87, 1.23)	-0.25 (-1.98, 1.49)		

Proporzjon ta' pazjenti b'żieda ta' ≥ 15 -il ittra mil-linja bażi	30.97%	33.44%	32.44%	31.60%
DifferenzaĊ) (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-Aħħar Osservazzjoni Trasferita 'l Quddiem (LOCF - Last Observation Carried Forward) għall-analiżi kollha minbarra l-proporzjon ta' pazjenti li żammew l-akutezza viżiva f'gimgha 52 li huwa PPS

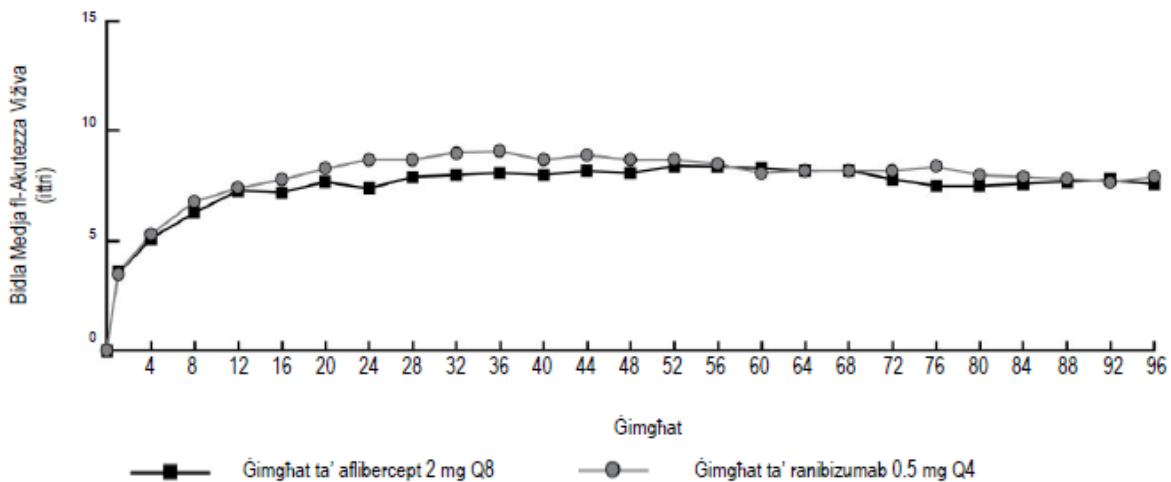
C) Id-differenza hija l-valur tal-grupp ta' aflibercept nieqes il-valur tal-grupp ta' ranibizumab. Valur pożittiv jiffavorixxi aflibercept.

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

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

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

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



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

Fit-tieni sena tal-istudji, l-effikaċja ġeneralment kienet miżmuma tul l-aħħar valutazzjoni f'gimgha 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 ġimġha b'ħafna ċentri, *randomised, open-label* fuq 247 pazjent Ġappuniż b'AMD imxarra li qatt ma rċevew trattament qabel, maħsub biex jevalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' aflibercept wara żewġ intervalli ta' aġġustament differenti (ġimagħtejn u 4 ġimġhat) ta' kors ta' dożaġġ ta' ittratta u estendi.

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

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

F'ġimġha 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 dawk fil-grupp ta' aġġustament ta' 4 ġimġhat [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 ġimġhat). Il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu ≥ 15 -il ittra f'ġimġha 52 kien ta' 32.5% fil-grupp ta' aġġustament ta' ġimagħtejn u 30.9% fil-grupp ta' aġġustament ta' 4 ġimġhat. Il-proporzjon ta' pazjenti li estendew l-intervall ta' trattament tagħhom għal 12-il ġimġha jew aktar kien ta' 42.3% fil-grupp ta' aġġustament ta' ġimagħtejn u 49.6% fil-grupp ta' aġġustament ta' 4 ġimġhat. Barra dan, fil-grupp ta' aġġustament ta' 4 ġimġhat 40.7% tal-pazjenti ġew estiżi għal intervalli ta' 16-il ġimġha. Fl-aħħar vista sa ġimġha 52, 56.8% u 57.8% tal-pazjenti fil-gruppi ta' aġġustament ta' ġimagħtejn u ta' 4 ġimġhat, rispettivament kellhom l-injezzjoni li jmiss tagħhom skedata wara intervall ta' 12-il ġimġha jew aktar.

Fit-tieni sena tal-istudju, l-effikaċja ġeneralment kienet miżmuma sa u inkluż l-aħħar valutazzjoni f'ġimġha 96, b'żieda medja mil-linja bażi ta' 7.6 ittri għall-grupp ta' aġġustament ta' ġimagħtejn u 6.1 ittri għall-grupp ta' aġġustament ta' 4 ġimġhat. Il-proporzjon ta' pazjenti li estendew l-intervall ta' trattament tagħhom għal 12-il ġimġha jew aktar kien ta' 56.9% fil-grupp ta' aġġustament ta' ġimagħtejn u ta' 60.2% fil-grupp ta' aġġustament ta' 4 ġimġhat. Fl-aħħar żjara qabel ġimġha 96, 64.9% u 61.2% tal-pazjenti fil-gruppi ta' aġġustament ta' ġimagħtejn u 4 ġimġhat, rispettivament kellhom l-injezzjoni li jmiss skedata f'intervall ta' 12-il ġimġha jew wara. Matul it-tieni sena ta' trattament pazjenti kemm fil-gruppi ta' aġġustament ta' ġimagħtejn kif ukoll ta' 4 ġimġhat 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-profili ta' sigurtà okulari u sistemiċi kienu simili għas-sigurtà osservata fl-istudji pivotali VIEW1 u VIEW2.

ARIES kien studju ta' 104 ġimġhat 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 dozi konsekuttivi ta' darba kull xahar segwiti b'estensjoni għal intervall ta' trattament ta' kull xahrejn kontra kors ta' dożaġġ ta' ittratta u estendi mibdi wara l-ewwel sena ta' trattament.

L-istudju ARIES esplora wkoll il-persentaġġ ta' pazjenti li kienu jehtieġu trattament aktar frekwenti minn kull 8 ġimġhat 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-aħħar ġudizzju kliniku tal-investigatur iżda mhux aktar frekwenti minn kull 4 ġimġhat u l-intervalli bejn trattament u iehor tagħhom setgħu jergħu jigu estiżi wara dan. L-intervall

medju bejn trattament u ieħor wara d-deċiżjoni li ttratta b'mod aktar frekwenti kien ta' 6.1 ġimġhat. BCVA f' ġimġha 104 kienet aktar baxxa f' pazjenti li kienu jeħtieġu trattament aktar intensiv mill-inqas darba matul il-kors tal-istudju meta mqabbla ma' pazjenti li ma kinux jeħtieġu dan u l-bidla medja fil-BCVA mil-linja bażi sat-tmien tal-istudju kienet ta' $+2.3 \pm 15.6$ ittri. Fost il-pazjenti ttrattati aktar ta' spiss, 85.5% żammew il-vista, jiġifieri tilfu inqas minn 15-il ittra, u 19.4% kisbu 15-il ittra jew aktar. Il-profil tas-sigurtà ta' pazjenti ttrattati aktar ta' spiss minn kull 8 ġimġhat kien komparabbli mad-*data* tas-sigurtà fi VIEW 1 u VIEW 2.

Edima makulari sekondarja għal CRVO

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

Wara injezzjonijiet ta' kull xahar għal 6 xhur konsekuttivi, il-pazjenti rċewew trattament biss jekk laħqu kriterji speċifikati minn qabel għal trattament mill-ġdid, hlief għall-pazjenti fil-grupp ta' kontroll fl-istudju GALILEO li komplew jirċievu kura mingħajr medicina (kontroll għal kontroll) sa ġimġha 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 ziedu mill-inqas 15-il ittra fil-BCVA f' ġimġha 24 meta mqabbel mal-linja bażi. Varjabbli sekondarja tal-effikaċja kienet bidla fl-akutezza viżiva f' ġimġha 24 meta mqabbel mal-linja bażi.

Id-differenza bejn il-gruppi ta' trattament kienet statistikament sinifikanti favur aflibercept 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 ġimġha 52.

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

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

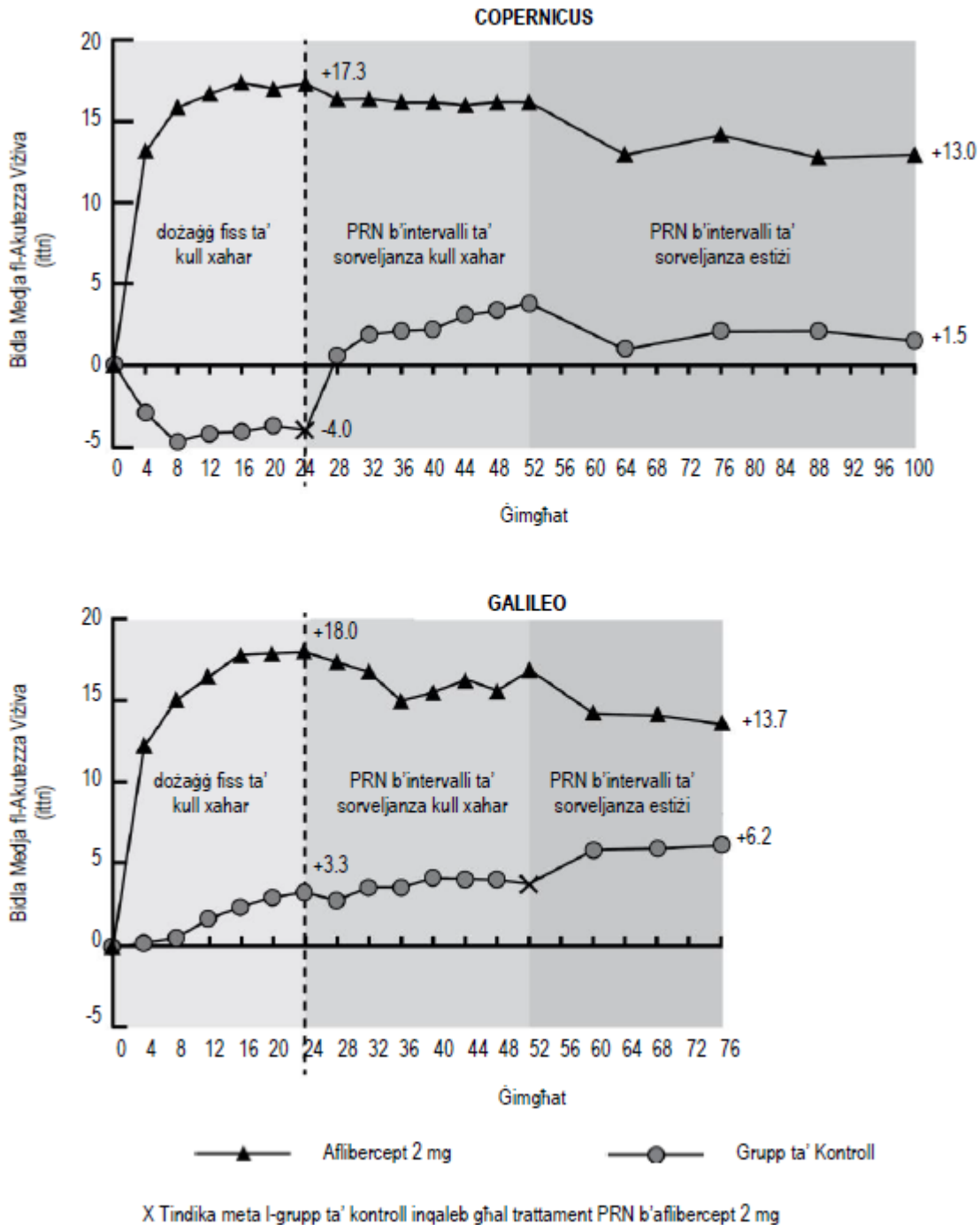
Rizultati tal-Effikaċja	COPERNICUS						GALILEO					
	Ġimġha 24		Ġimġha 52		Ġimġha 100		Ġimġha 24		Ġimġha 52		Ġimġha 76	
	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 114)	Kontroll (N= 73)	Aflibercept 2 mg (N = 114)	Kontroll ^E (N =73)	Aflibercept ^F 2 mg (N= 114)	Kontroll ^{E,F} (N=73)	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 103)	Kontroll (N = 68)	Aflibercept 2 mg (N = 103)	Kontroll (N = 68)	Aflibercept ^G 2 mg (N = 103)	Kontroll ^G (N = 68)
Proporzjon ta' pazjenti b'żieda ta' ≥15-il ittra mil-linja bażi	56%	12%	55%	30%	49.1%	23.3%	60%	22%	60%	32%	57.3%	29.4%
Differenza miżuna A,B,E) (CI ta' 95%)	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'BCVAC) kif imkejjel mill-puntegġ ta' ittri minn ETDRSĊ) mil-linja bażi (SD)	17.3 (12.8)	-4.0 (18.0)	16.2 (17.4)	3.8 (17.1)	13.0 (17.7)	1.5 (17.7)	18.0 (12.2)	3.3 (14.1)	16.9 (14.8)	3.8 (18.1)	13.7 (17.8)	6.2 (17.7)
Differenza fil-medja ta' LSA,Ċ,D,E) (CI ta' 95%)	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 aflibercept 2 mg Q4 ġimġhat mingħajr il-kontroll

B) Differenza u intervall ta' kunfidenza (CI - *confidence interval*) huma kkalkulati permezz tat-test Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) aġġustat għar-regjun (l-Amerika kontra l-bqija tad-dinja għal COPERNICUS u l-Ewropa kontra l-Asja/Paċifiku għal GALILEO) u għall-kategorija ta' BCVA fil-linja bażi (> 20/200 u ≤ 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, reġjun (l-Amerika kontra l-bqija tad-dinja għal COPERNICUS u l-Ewropa kontra l-Asja/Paċifiku għal GALILEO) u għall-kategorija ta' BCVA fil-linja bażi ($> 20/200$ u $\leq 20/200$)
- E) Fl-istudju COPERNICUS, il-pazjenti tal-grupp ta' kontroll setgħu jirċievu aflibercept fuq bażi skont il-bżonn bi frekwenza sa kull 4 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' aflibercept 2 mg irċevew aflibercept 2 mg fuq bażi skont il-bżonn bi frekwenza sa kull 4 ġimgħat li bdew minn ġimgħa 52 sa ġimgħa 96; il-pazjenti kellhom visti mandatorji kull 3 xhur iżda setgħu 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' aflibercept 2 mg irċevew aflibercept 2 mg fuq bażi skont il-bżonn kull 8 ġimgħat li bdew minn ġimgħa 52 sa ġimgħa 68; il-pazjenti kellhom visti mandatorji kull 8 ġimgħat.

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



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

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

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

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

Edima makulari sekondarja għal BRVO

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

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

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

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

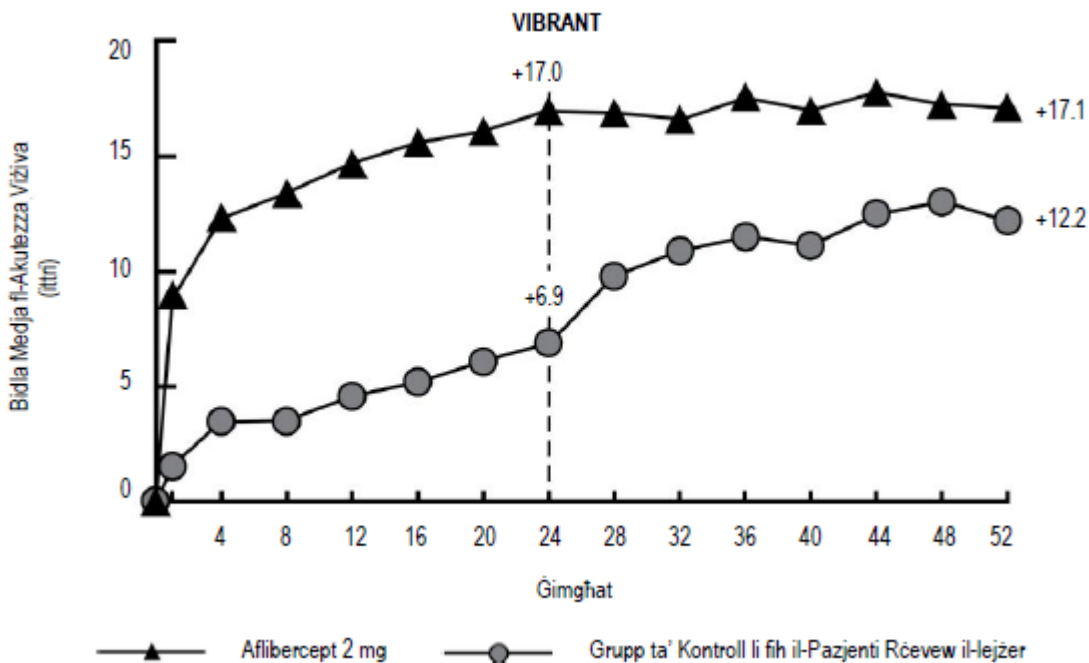
Riżultati dettaljati mill-analiżi tal-istudju VIBRANT huma murija f'Tabella 4 u Figura 3 hawn taħt.

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

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

- A) Id-differenza hi aflibercept 2 mg Q4 ġimghat mingħajr il-Kontroll fejn il-pazjenti rċevew il-Lejżer
- B) Id-differenza u CI ta' 95% huma kkalkulati permezz tal-iskema ta' kejl Mantel-Haenszel aġġustata skont ir-reġjun (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-reġjun (Amerika ta' Fuq vs. il-Ġappun) bħala effetti fissi, u BCVA fil-linja bażi bħala kovarjabbli.
- D) Minn ġimgha 24 'il quddiem l-intervall bejn it-trattament fil-grupp ta' trattament b'aflibercept kien estiż għall-individwi kollha minn 4 ġimghat għal 8 ġimghat sa ġimgha 48.
- E) B'bidu f' ġimgha 24 individwi fil-grupp ta' trattament bil-lejżer setgħu jirċievu trattament ta' salvataġġ b'aflibercept, jekk jilhqgħu għall-inqas kriterju ta' eliġibiltà wiehed speċifikat minn qabel. Total ta' 67 individwu f'dan il-grupp irċevew trattament ta' salvataġġ b'aflibercept. Il-kors fiss għal trattament ta' salvataġġ b'aflibercept kien ta' aflibercept 2 mg kull 4 ġimghat għal tliet darbiet segwit minn injezzjonijiet kull 8 ġimghat.
- F) Valur p nominali

Figura 3: Bidla medja f'BCVA kif Imkejja mill-Puntegġ ta' Itri minn ETDRS mil-Linja Baži sa Ġimġha 52 fl-Istudju VIBRANT



Fil-linja baži, il-proporzjon ta' pazjenti li kellhom perfużjoni fil-gruppi ta' aflibercept u tal-lejżer kien ta' 60% and 68%, rispettivament. F'ġimġha 24 dawn il-proporzjonijiet kienu ta' 80% u 67%, rispettivament. Fil-grupp ta' aflibercept l-proporzjon ta' pazjenti li kellhom perfużjoni nżamm sa ġimġha 52. Fil-grupp tal-lejżer, fejn il-pazjenti kienu eliġibbli għal trattament ta' salvataġġ b'aflibercept 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' aflibercept kienu evalwati f'żewġ studji randomised, b'aktar minn centru wiehed, *double-masked* u kkontrollati b'mod attiv f'pazjenti b'DME (VIVID^{DME} u VISTA^{DME}). Total ta' 862 pazjent kienu kkurati u setgħu jiġu evalwati għall-effikaċja, 576 b'aflibercept. L-etajiet tal-pazjenti varjaw minn 23 sa 87 sena b'medja ta' 63 sena. Fl-istudji dwar DME, madwar 47% (268/576) tal-pazjenti randomised għal trattament b'aflibercept kellhom età ta' 65 sena jew aktar, u madwar 9% (52/576) kellhom età ta' 75 sena jew aktar. Il-maġġoranza tal-pazjenti fiż-żewġ studji kellhom dijabetu 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) aflibercept mogħti b'doża ta' 2 mg kull 8 ġimġhat wara 5 injezzjonijiet inizjali ta' darba kull xahar (aflibercept 2Q8);
- 2) aflibercept mogħti b'doża ta' 2 mg kull 4 ġimġhat (aflibercept 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' aflibercept setgħu jirċievu lejżer u pazjenti fil-grupp tal-kontroll setgħu jirċievu aflibercept.

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

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

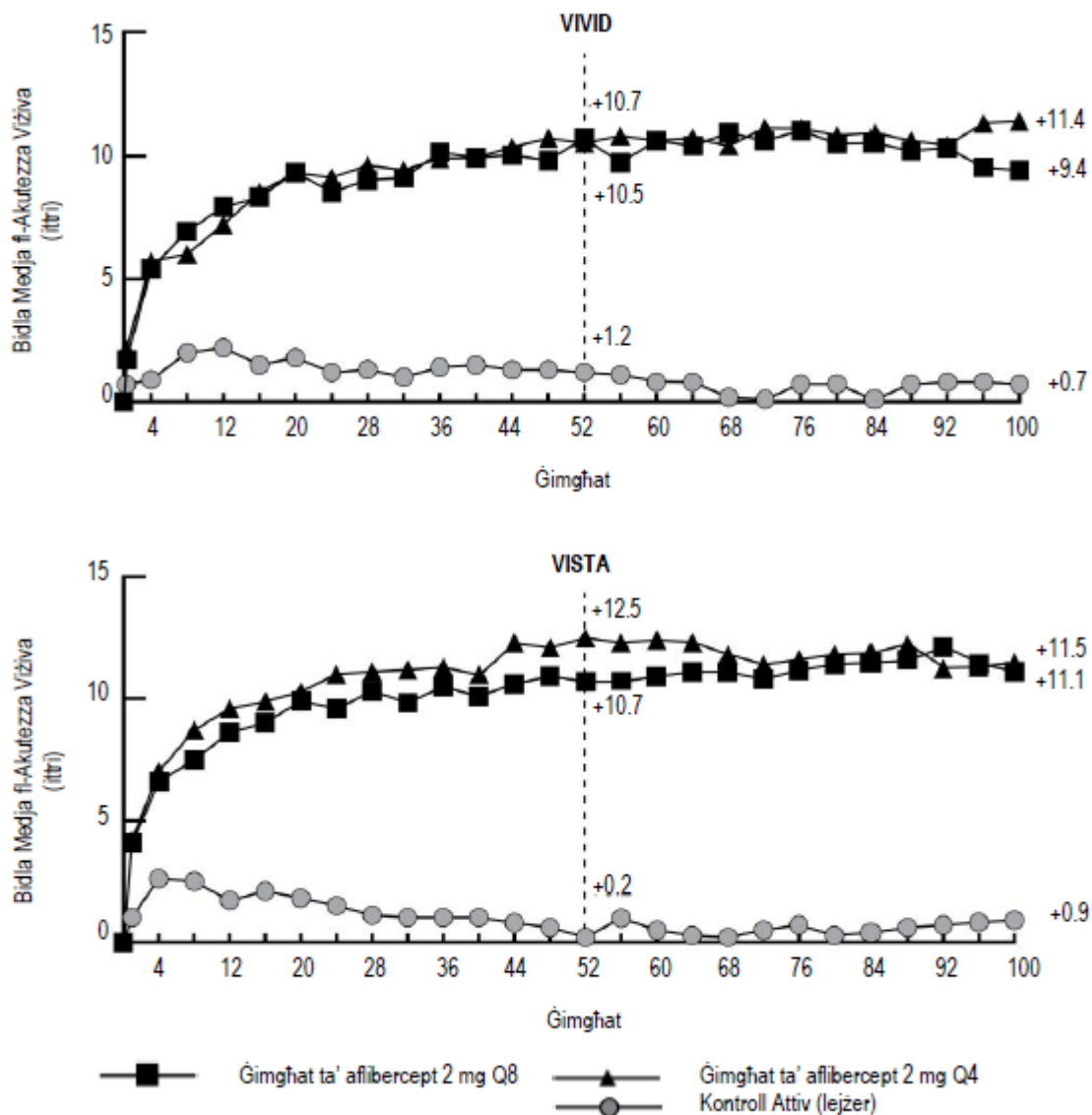
Tabella 5: Rizultati tal-effikaċja f' ġimgha 52 u ġimgha 100 (Sett ta' Analizi Shiha b'LOCF) fl-istudji VIVID^{DME} u VISTA^{DME}

Rizultati tal-Effikaċja	VIVID ^{DME}						VISTA ^{DME}					
	Ġimgha 52			Ġimgha 100			Ġimgha 52			Ġimgha 100		
	Aflibercept 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 136)	Kontroll I Attiv (lejżer) (N = 132)	Aflibercept 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 136)	Kontroll I Attiv (lejżer) (N = 132)	Aflibercept 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 154)	Kontroll I Attiv (lejżer) (N = 154)	Aflibercept 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 154)	Kontroll I Attiv (lejżer) (N = 154)
Bidla medja f' BCVA kif imkejje mill-punteġġ ta' ittri minn ETDRS E mil-Linja bażi	10.7	10.5	1.2	9.4	11.4	0.7	10.7	12.5	0.2	11.1	11.5	0.9
Differenza fil-medja ta' LSB, Ċ, E (CI ta' 97.5%)	9.1 (6.3, 11.8)	9.3 (6.5, 12.0)		8.2 (5.2, 11.3)	10.7 (7.6, 13.8)		10.45 (7.7, 13.2)	12.19 (9.4, 15.0)		10.1 (7.0, 13.3)	10.6 (7.1, 14.2)	
Proporzjon ta' pazjenti b' zieda 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, Ċ, E (CI ta' 97.5%)	24% (13.5, 34.9)	23% (12.6, 33.9)		19.0% (8.0, 29.9)	26.1% (14.8, 37.5)		23% (13.5, 33.1)	34% (24.1, 44.4)		20.1% (9.6, 30.6)	25.8% (15.1, 36.6)	

- ^A Wara trattament inizjali b' 5 injezzjonijiet ta' darba kull xahar
- ^B Medja ta' LS u CI ibbażati fuq mudell ANCOVA b' kejl ta' BCVA fil-linja bażi bħala kovarjat u fattur għall-grupp ta' trattament. Barra dan, ir-regjun (Ewropa/Awstralja vs. il-Ġappun) kien inluż bħala fattur għal VIVID^{DME}, u passat ta' MI u/jew CVA bħala fattur għal VISTA^{DME}
- ^C Id-differenza hi l-grupp ta' aflibercept mingħajr il-grupp ta' kontroll attiv (lejżer)
- ^D Differenza b' intervall ta' kunfidenza (CI - confidence interval) u test statistiku huma kkalkulati permezz tal-iskema ta' kejl Mantel-Haenszel 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-Aħjar Osservazzjoni Trasferita 'l quddiem

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

Figura 4: Bidla Medja f'BCVA kif Imkejgla mill-Puntegġ ta' Ittri minn ETDRS mil-Linja Bażi sa Ġimgha 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-sottogrupperi 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 b'ħala meħtieġ mit-tabib. Fl-istudju VISTA^{DME}, 217 (70.7%) tal-pazjenti ta' aflibercept rċevew injezzjonijiet ta' aflibercept fiż-żewġ għajnejn sa ġimgha 100; fl-istudju VIVID^{DME}, 97 (35.8%) tal-pazjenti ta' aflibercept 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'ġimgha 52, dan il-kors ta' trattament irriżulta f'pazjenti li rċevew medja ta' 9.2 injezzjonijiet, li

huwa simili għan-numru ta' doži mogħtija fil-grupp ta' aflibercept 2Q8 f'VIVID^{DME} u VISTA^{DME}, filwaqt li l-effikaċja globali tal-grupp ta' trattament ta' aflibercept fi Protokoll T kien komparabbli mal-grupp ta' aflibercept 2Q8 f'VIVID^{DME} u VISTA^{DME}. Fi Protokoll T kienet osservata žieda medja ta' 13.3 ittri bi 42% tal-pazjenti jżidu mill-inqas 15-il ittra fil-vista mil-linja baži. 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 ġimgħa, b'aktar minn ċentru wiehed, *randomised, open-label*, ikkontrollat b'sustanza attiva f'pazjenti b'DME qabel tliet korsijiet ta' dożaġġ differenti ta' aflibercept 2 mg għat-trattament ta' DME wara mill-inqas sena waħda ta' trattament f'intervalli fissi, fejn it-trattament inbeda b'5 doži konsekuttivi ta' kull xahar segwiti b'dożaġġ kull xahrejn. L-istudju evalwa n-nuqqas ta' inferjorità ta' aflibercept 2 mg iddożat skont kors ta' ittratta u estendi (2T&E fejn l-intervalli bejn l-injezzjonijiet inżammu għal minimu ta' 8 ġimgħat u ġew estiżi gradwalment abbaži ta' riżultati kliniċi u anatomiċi) u aflibercept 2 mg iddożat kif meħtieġ (2PRN fejn il-pazjenti ġew osservati kull 4 ġimgħat u injettati meta meħtieġ abbaži ta' riżultati kliniċi u anatomiċi), imqabbla ma' aflibercept 2 mg iddożat kull 8 ġimgħat (2Q8) għat-tieni u t-tielet sena ta' trattament.

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

Il-profil tas-sigurtà okulari u sistemiċi fit-3 gruppi ta' trattament kollha kienu simili għal daww 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 židiet ta' ġimagħtejn.

Neovaskularizzazzjoni korojdali mijopika

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

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

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

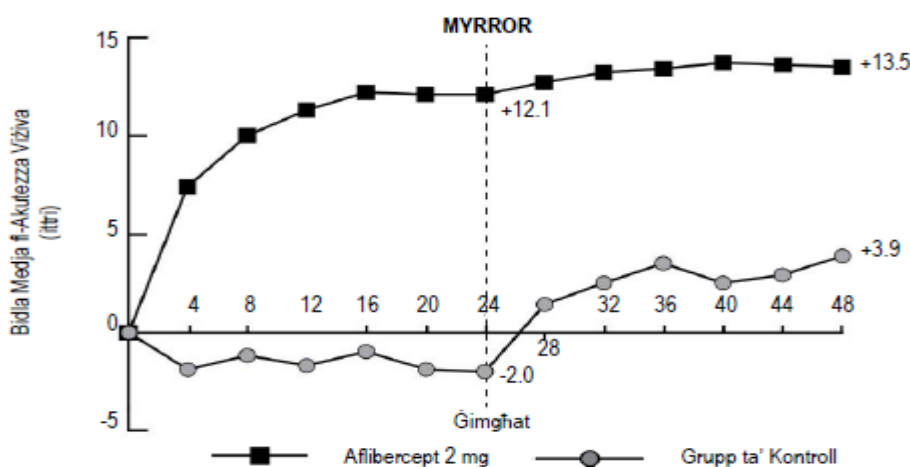
Riżultati dettaljati mill-analiżi tal-istudju MYRROR huma murija fit-Tabella 6 u Figura 5 taħt.

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

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

- A) LOCF - Last Observation Carried Forward: L-Aħħar Osservazzjoni Trasferita 'l quddiem
 B) BCVA - Best Corrected Visual Acuity: L-Aħħar Akutezza Viżiva Kkoreġuta
 ETDRS - *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*: Studju dwar Trattament Bikri ta' 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*) bhala effetti fissi, u BCVA fil-linja bażi bhala 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 Ġimġha 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 għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji bil-prodott mediċinali ta' referenza li fih aflibercept f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika f'AMD imxarrba, CRVO, BRVO, DME u popolazzjonijiet ta' CNV mijopika (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

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

Assorbiment / Distribuzzjoni

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

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

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-demem 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-demem mhumiex probabbli.

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

Eliminazzjoni

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

Aflibercept hieles jehel ma' VEGF biex jiforma kumpless stabbli u inerti. Bħal 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'aflibercept 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 ġimghat.

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

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

Effetti fi studji mhux kliniċi dwar l-effett tossiku minn 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-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 hieles 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 oġħla bbażat fuq C_{max} u l-AUC, rispettivament.

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

Effett ta' aflibercept fuq l-iżvilupp ġewwa l-utru intwera fi studji dwar l-iżvilupp tal-embriju u tal-fetu fi fniek tqal b'għoti fil-vini (3 sa 60 mg/kg) kif ukoll taħt il-ġilda (0.1 sa 1 mg/kg). NOAEL fl-omm kien bid-doża ta' 3 mg/kg jew 1 mg/kg, rispettivament. NOAEL tal-iżvilupp ma kienx identifikat. Fid-doża ta' 0.1 mg/kg, l-esponimenti sistemici għal aflibercept hieles ibbażati fuq C_{max} u l-AUC kumulattiv kienu madwar 17 u 10 darbiet oġħla, 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 hieles osservati bid-doża ta' 3 mg/kg fil-vini, l-esponimenti sistemici kienu madwar 4,900 darba u 1,500 darba oġħla, 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

Sodium acetate trihydrate
Acetic acid (glacial) 100%
Sucrose
Sodium chloride
Polysorbate 20 (E 432)
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 frigġ (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

Kull kartuna tinkludi kunjett tal-ħġieġ tat-tip I li fih volum ta' mili nominali ta' 278 mikrolitru ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ġol-vitriju b'tapp tal-lastku elastomeriku u għatu tal-aluminju, u labra tal-filtru 18 G. Kull kunjett fih ammont li jista' jintuża biex iwassal doża waħda ta' 50 mikrolitru li fiha 2 mg aflibercept.

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 Spuntata biex Tiffiltra (Timla), mhux għall-injezzjoni tal-ġilda. Tpoġġix il-Labra Spuntata biex Tiffiltra (Timla) fl-*autoclave*.

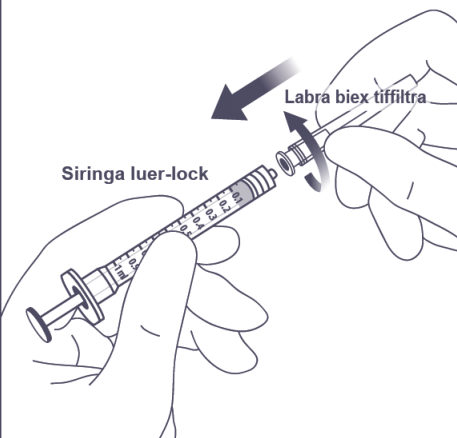
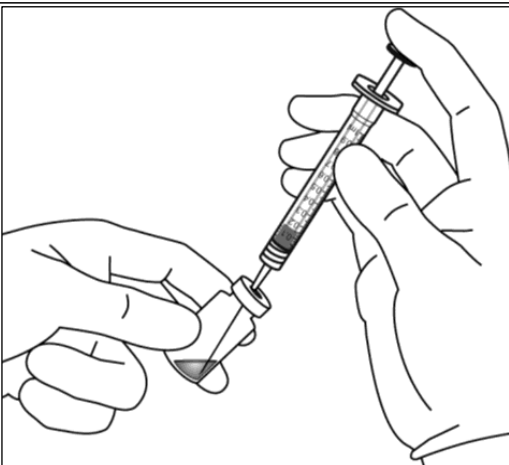
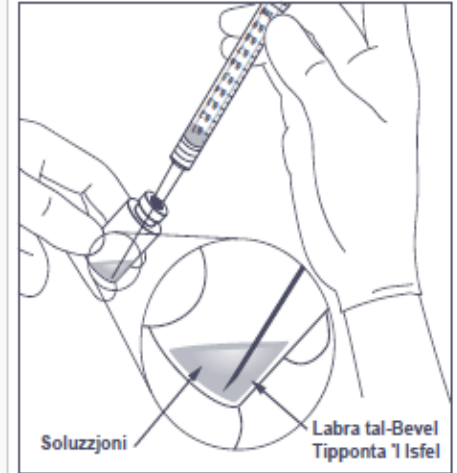
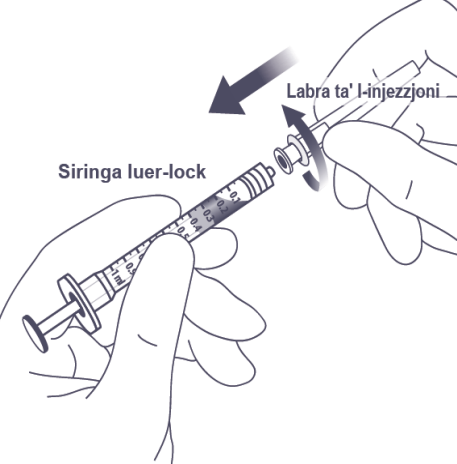
Il-labra biex tiffiltra mhix piroġenika. Tużahix jekk l-ippakkjar individwali jkollu l-ħsara.

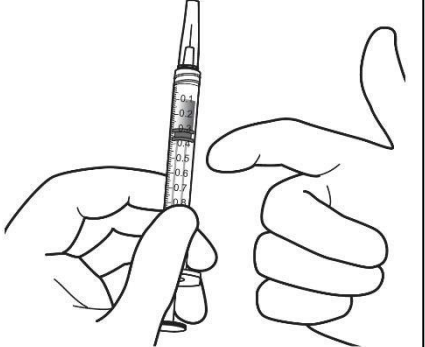
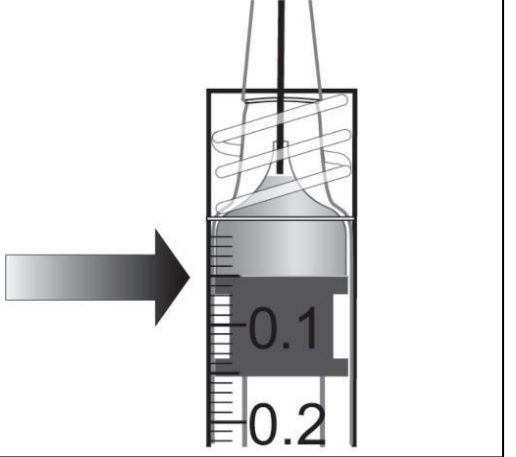
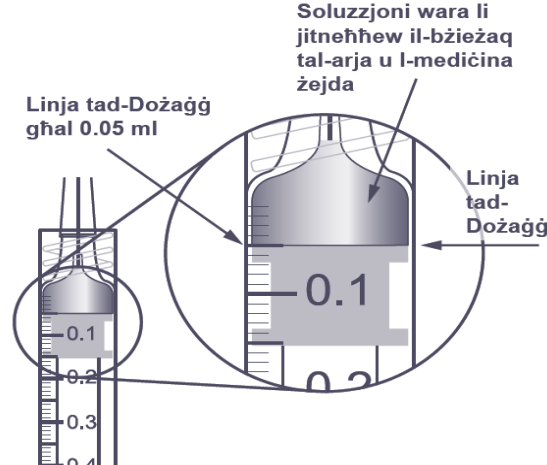
Armi l-Labra Spuntata biex Tiffiltra (Timla) użata f'kontenitur approvat biex fih jingabru oġġetti li jaqtgħu jew bil-ponta.

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.

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

2.	Wahhal 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' Vgenfli 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 tiskoraggixxi 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.	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.	<p>Waqt li żżomm is-siringa bil-labra tipponta 'l fuq, iċċekkja s-siringa għall-bżieżaq. Jekk ikun hemm xi bżieżaq, tektek is-siringa bil-mod b' subghajk sakemm il-bżieżaq jitolbu 'l fuq.</p>	
9.	<p>Elimina l-bżieżaq kollha u neħhi prodott medicinali żejjed billi tgħafas il-plunger l-isfel bil-mod biex iġġib it-tarf ċatt tal-plunger mal-linja li timmarka 0.05 mL fuq is-siringa.</p>	
		
10.	<p>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 medicinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.</p>	

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

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański
Il-Polonja

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

EU/1/25/1961/002

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni:

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott medicinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <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 BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

Mycenax Biotech Inc.
1F, No.6, and 1,2,3,5F., No.8, and 2F., No.10.
Kedung 3rd Road
Jhunan Township
Miaoli County 35053
Taiwan (R.O.C.)

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

KYMOS S.L.
Ronda De Can Fatjó 7b
Parc Tecnològic Del Vallès
Cerdanyola Del Vallès
Barcelona 08290
Spanja

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ 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 jintlahaq 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' Farmakoviġilanza

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

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

Il-MAH qabel li jipprovdi materjal edukattiv tal-UE għal Vgenfli. Qabel jitqiegħed fis-suq u matul iċ-ċiklu tal-hajja 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 Vgenfli, kliniki oftalmologiċi fejn Vgenfli huwa mistenni li jiġi wżat huma pprovduti b'pakkett aġġornat ta' informazzjoni għat-tabib li jkun fih l-elementi li ġejjin:

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

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

- Tekniki għall-injezzjoni ġol-vitriju inkluż l-użu ta' labra 30 G, u l-angolu tal-injezzjoni
- Konferma li s-siringa mimlija għal-lest u l-kunjett huma għal użu ta' darba biss
- Il-ħtieġa li jitneħħa l-volum żejjed tas-siringa qabel ma tinjetta Vgenfli biex tiġi evitata doża eċċessiva
- Monitoraġġ tal-pazjent wara injezzjoni ġol-vitriju inkluż monitoraġġ għall-akutezza viżiva u zieda tal-pressjoni fl-għajjn wara l-injezzjoni
- Sinjali u sintomi ewlenin ta' avvenimenti avversi relatati ma' injezzjoni ġol-vitriju li jinkludu edoftalmite, infjammazzjoni ġol-għajjn, zieda fil-pressjoni ġewwa l-għajjn, 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 Vgenfli

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

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

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KARTUNA
SIRINGA MIMLIJA GHALL-LEST**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Siringa mimlija għal-lest waħda fiha 6.6 mg aflibercept f' 0.165 mL ta' soluzzjoni (40 mg/mL).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: sodium acetate trihydrate, acetic acid (glacial) 100%, sucrose, sodium chloride, polysorbate 20 (E 432), ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni

Siringa mimlija għal-lest waħda fiha 6.6 mg aflibercept f' 0.165 mL ta' soluzzjoni (40 mg/mL).
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

EXP

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi friġġ. Tagħmlux fil-friża. Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.
Il-folja mhux miftuħa tista' tinħażen barra l-friġġ f'temperatura taħt 25°C għal sa 24 siegħa.

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 TA' L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

{logo}
Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pielplińska 19, 83-200 Starogard Gdański
Il-Polonja

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/25/1961/001

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

FOLJA GHAS-SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Vgenfli 40 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni
aflibercept

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Siringa mimlija għal-lest waħda fiha 6.6 mg aflibercept f' 0.165 mL ta' soluzzjoni (40 mg/mL).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Siringa mimlija għal-lest waħda fiha 6.6 mg aflibercept f' 0.165 mL ta' soluzzjoni (40 mg/mL).
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 jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

{logo}

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański
II-Polonja

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

EU/1/25/1961/001

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 MIPLIJA GHALL-LEST**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Vgenfli 40 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

0.165 mL

6. OHRAJN

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

aflibercept

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kunjett fih 11.12 mg aflibercept f'0.278 mL ta' soluzzjoni (40 mg/mL).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: sodium acetate trihydrate, acetic acid (glacial) 100%, sucrose, sodium chloride, polysorbate 20 (E 432), ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni

Kunjett wieħed fih 11.12 mg aflibercept f'0.278 mL ta' soluzzjoni (40 mg/mL).

Labra 18G biex tiffiltra

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 jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi friġġ. Tagħmlux fil-friza. Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.
Il-kunnett mhux miftuħ jista' jinhażen barra l-friġġ f'temperatura taħt 25°C għal sa 24 siegħa.

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

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

{logo}
Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański
Il-Polonja

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

EU/1/25/1961/002

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

Vgenfli 40 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

11.12 mg/0.278 mL

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

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

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

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

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

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhum Vgenfli u għalxiex jintuza

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

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

Aflibercept, is-sustanza attiva f'Vgenfli, 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-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 jiżdiedu u jwasslu għal tnixxija ta' fluwidu fir-retina u b'hekk jikkawżaw nefha tal-makula, (il-parti tar-retina responsabbli għall-vista dettaljata), li tissegħa edima makulari. Meta l-makula tintefah 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 jiżdiedu u jwasslu għal tnixxija ta' fluwidu fir-retina u b'hekk jikkawżaw edima makulari.

Edima makulari dijabetika 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.

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

2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Vgenfli

Mhux se tinghata Vgenfli

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tinghata Vgenfli

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

Barra dan, huwa importanti għalik li tkun taf li

- is-sigurtà u l-effikaċja ta' Vgenfli meta jinghata fiż-żewġ ġhajnejn fl-istess waqt ma ġewx studjati u jekk jintuża b'dan il-mod jista' jwassal għal riskju akbar ta' effetti sekondarji.
- injezzjonijiet ta' Vgenfli jistgħu jikkawżaw żieda tal-pressjoni fl-ġhajjn (pressjoni intraokulari) f'xi pazjenti fi żmien 60 minuta mill-injezzjoni. It-tabib tiegħek se jissorvelja dan wara kull injezzjoni.
- jekk tiżviluppa infezzjoni jew infjammazzjoni ġewwa l-ġhajjn (endoftalmite) jew komplikazzjonijiet oħra, jista' jkollok uġiġh jew żieda fl-iskomdu fl-ġhajjn, ħmura fl-ġhajjn li tmur għall-aġħar, vista mċajpra jew imnaqqsa, u żieda 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-ġhajjn (qluġh jew tiċrita tar-retina, u qluġh jew tiċrita tal-epitelju tal-pigment tar-retina), f'liema każ Vgenfli għandu jinghata b'attenzjoni.
- Vgenfli m'għandux jintuża waqt it-tqala sakemm il-benefiċċju potenzjali ma jkunx akbar mir-riskju potenzjali għat-tarbija mhux imwielta.
- nisa li jistgħu joħorgu tqal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament u għal mill-inqas tliet xhur oħra wara l-aħħar injezzjoni ta' Vgenfli.

L-użu sistemiku ta' inibituri ta' VEGF, sustanzi simili għal dawk li jinsabu f'Vgenfli, huwa potenzjalment relatat mar-riskju li emboli tad-demmm jimblukaw kanali tad-demmm (avvenimenti trombo-emboliċi arterjali) li jista' jwassal għal attakk tal-qalb jew puplesija. Hemm riskju teoretiku li jistgħu jseħħu avvenimenti bħal dawn wara injezzjoni ta' Vgenfli fl-ġhajjn. 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, Vgenfli 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 hafna (HbA1c ta' aktar minn 12%).
- persuni dijabetiċi li għandhom marda fl-għajnejn ikkawżata mid-dijabete msejha retinopatija dijabetika proliferattiva.

M'hemmx esperjenza fit-trattament ta'

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

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

Tfal u adolexxenti

L-użu ta Vgenfli fi tfal u adolexxenti taħt 18-il sena ma ġiex studjat.

Mediċini oħra u Vgenfli

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' Vgenfli
- M'hemmx esperjenza bl-użu ta' Vgenfli f'nisa tqal. Vgenfli 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'Vgenfli.
- Ammonti żgħar ta' Vgenfli jistgħu jgħaddu fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. L-effetti fuq trabi tat-twelid/trabi li jkunu qed jiġu mredda' mhumiex magħrufa. Vgenfli mhux rakkomandat waqt it-treddiġh. Jekk inti mara li qed tredda', iddiskuti dan mat-tabib tiegħek qabel it-trattament b'Vgenfli.

Sewqan u thaddim ta' magni

Wara l-injezzjoni tiegħek b'Vgenfli 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' Vgenfli

Din il-mediċina fiha

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

3. Kif se tingħata Vgenfli

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

Id-doża rakkomandata hija 2 mg aflibercept (0.05 mL).
Vgenfli jinghata bhala injezzjoni fl-għajn (injezzjoni ġol-vitriju).

Qabel l-injezzjoni t-tabib tiegħek se juża likwidu għat-tlaħliħ tal-għajnejn 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 tinghatax 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' Vgenfli darba fix-xahar.

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

It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jwaqqaf it-trattament b'Vgenfli, 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 jzid 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 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-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'aflibercept 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 tjibitx.

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

Jekk il-kondizzjoni tiegħek tghaddi 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 taħt "Kif tipprepara u tagħti Vgenfli lill-adulti".

Jekk tinsa tieħu doża ta' Vgenfli

Aghmel appuntament ġdid għal vista u injezzjoni.

Jekk twaqqaf it-trattament b'Vgenfli

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

Bl-għoti ta' Vgenfli, jista' jkun hemm xi effetti sekondarji li jaffettwaw lill-għajnejn li jsehħu 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-naha 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), u **zieda tal-pressjoni ġewwa l-għajn**, ara sezzjoni 2. Dawn l-effetti sekondarji serji li jaffettwaw lill-għajnejn 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-għajn 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-għajn (emorraġija fir-retina)
- għajn ħamra ikkawżata minn fsada minn kanali zġhar 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-naha ta' wara tal-għajn, li jwassal għal leħħ ta' dawl 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-għajn (emorraġija fil-vitriju)

- ċertu forom ta' ċpar fil-lenti (katarretti)
- ħsara fis-saff ta' quddiem tal-boċċa tal-għajn (il-kornea)
- zieda fil-pressjoni ġewwa l-għajn
- tikek li jiċċaqalqu fil-vista (tikek)
- qluġħ tas-sustanza qisha ġel ta' ġol-għajn minn mar-retina (qluġħ tal-vitriju, li jwassal għal leħħ ta' dawl flimkien ma tikek)
- sensazzjoni ta' xi haġa barranija fl-għajn
- zieda fid-dmugh
- nefha tal-kappell tal-għajn
- fsada fis-sit tal-injezzjoni
- ħmura fl-għajn

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

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

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

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

Fil-provi kliniċi, kien hemm zieda fl-inċidenza ta' fsada minn kanali żgħar tad-demem fis-saffi ta' barra tal-għajn (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 aflibercept.

L-użu sistemiku ta' inibituri ta' VEGF, sustanzi simili għal dawk li jinsabu f' Vgenfli, huwa potenzjalment relatat mar-riskju ta' emboli tad-demem li jimblukaw 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' aflibercept fl-għajn.

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

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 Vgenfli

- 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 EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

- Aħżen fi friġġ (2°C sa 8°C). Tagħmlux fil-friża.
- Il-folja mhux miftuħa tista' tinħażen barra mill-friġġ taħt 25°C sa 24 siegħa.
- Aħżen fil-pakkett oriġinali 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'għadex tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Vgenfli

- Is-sustanza attiva hi: aflibercept. Kull siringa mimlija għal-lest fiha 6.6 mg aflibercept f'soluzzjoni ta' 0.165 mL. Dan jipprovdi ammont li jista' jintuża biex tingħata doża waħda ta' 0.05 mL li fiha 2 mg aflibercept
- Is-sustanzi l-oħra huma: sodium acetate trihydrate, acetic acid (glacial) 100%, sucrose, sodium chloride, polysorbate 20 (E 432), ilma għall-injezzjonijiet.

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

Kif jidher Vgenfli u l-kontenut tal-pakkett

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

Siringa mimlija għal-lest b'luer-lock twil b'doża waħda ta' 1 mL (PFS; volum tal-mili: soluzzjoni ta' 165 mikrolitru) magħmula minn reżina ta' cyclo-olefin polymer (COP), b'għata għat-tarf magħmula minn lastku tal-chlorinated butyl. Is-siringa hija magħluqa b'pistun magħmul minn lastku tal-chlorinated butyl miksi b'cross-linked silicone.

Kull kartuna tinkludi PFS waħda li fiha volum tal-mili nominali ta' 165 mikrolitru ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ġol-vitriju.

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pielplińska 19, 83-200 Starogard Gdański
Il-Polonja

Manifattur

KYMOS S.L.
Ronda De Can Fatjó 7b
Parc Tecnològic Del Vallès Cerdanyola Del Vallès
Barcelona
08290
Spanja

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

België / Belgique / Belgien

Mdbiologics LTD Ireland
Tél/Tel: +44 77 535 797 82

България

Zakłady Farmaceutyczne
POLPHARMA S.A.
Тел.: +48 22 364 61 01
Republika

Česká republika

Zakłady Farmaceutyczne
POLPHARMA S.A., organizační
složka
Tel: +420 272 656 940

Danmark

Mdbiologics LTD Ireland
Tlf.: +44 77 535 797 82

Deutschland

Zakłady Farmaceutyczne
POLPHARMA S.A.
Тел.: +48 22 364 61 01

Eesti

POLPHARMA S.A. atstovybė
Tel: +370 37 325131

Ελλάδα

Mdbiologics LTD Ireland
Τηλ: +44 77 535 797 82

España

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

France

Fresenius Kabi France
Tel: +33 1 41 14 26 00

Hrvatska

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

Ireland

Mdbiologics LTD Ireland
Τηλ: +44 77 535 797 82

Lietuva

POLPHARMA S.A. atstovybė
Tel: +370 37 325131

Luxembourg / Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

Mdbiologics LTD Ireland
Τηλ: +44 77 535 797 82

Norge

Mdbiologics LTD Ireland
Τηλ: +44 77 535 797 82

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Mdbiologics LTD Ireland
Τηλ: +44 77 535 797 82

România

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

Slovenija

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

POLPHARMA S.A. atstovybė
Tel: +370 37 325131

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Mdbiologics LTD Ireland
Τηλ: +44 77 535 797 82

Sverige

Mdbiologics LTD Ireland
Τηλ: +44 77 535 797 82

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

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

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

Kif tipprepara u tagħti Vgenfli

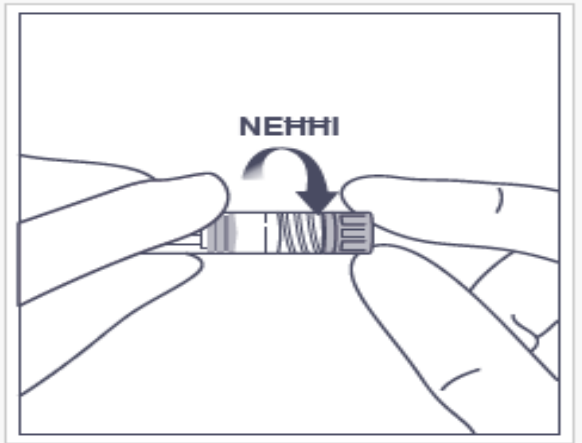
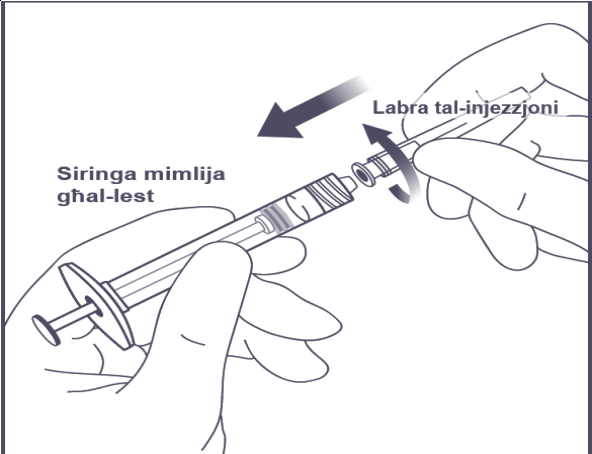
Is-siringa mimlija għal-lest għandha tintuża biss **għat-trattament ta' ghajn wahda**. Tiftaħ il-folja tas-siringa mimlija għal-lest sterili barra mill-kamra nadifa fejn se tinghata.

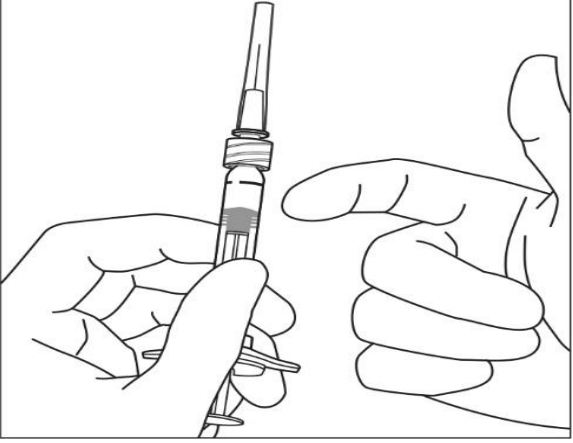
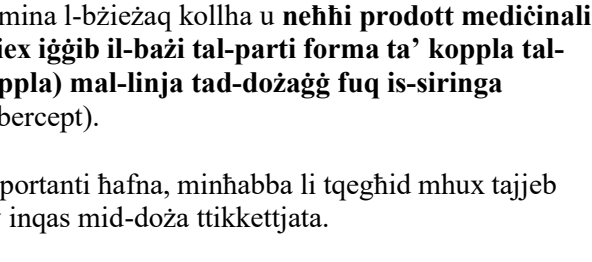
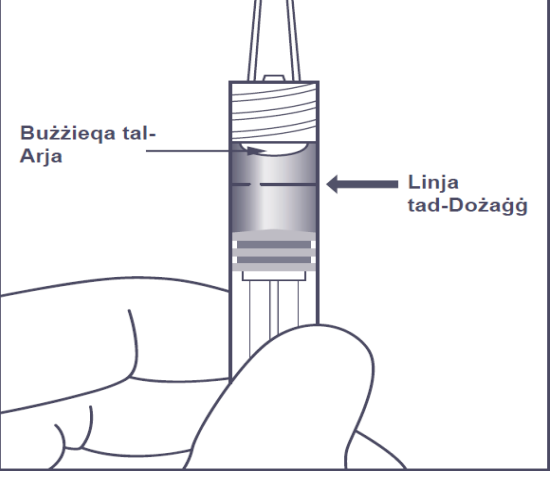
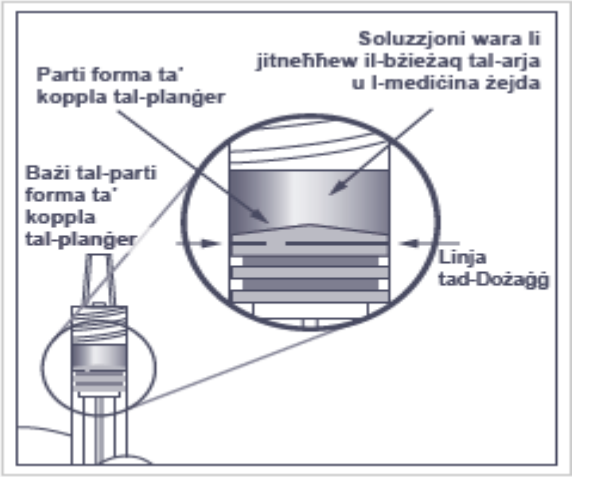
Is-siringa mimlija għal-lest fiha aktar mid-doża rakkomandata ta' 2 mg aflibercept (ekwivalenti għal 0.05 mL). Il-volum żejjed għandu jintrema qabel l-għoti.

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 taht 25 °C sa 24 siegħa. Wara li tinfetħ il-folja, ipproċedi f' kondizzjonijiet aseptiċi. Għall-injezzjoni gol-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' Vgenfli, 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 wahda waqt li tuża' l-id l-oħra biex taqbad l-għatu tas-siringa bis-sebġha l-kbir u s-sebġha werrej. Jekk jogħġbok innota: Għandek tneħhi l-għatu tas-siringa (tqacċatx b'daqqa ta' saba').	
4.	Biex tevita li tikkomprometti l-isterilità tal-prodott, tiġbidx il-plaġer lura.	
5.	Bl-użu ta' teknika aseptika, waħħal billi ddawwar b'mod sod il-labra tal-injezzjoni fuq il-ponta Luer-lock tas-siringa.	

6.	<p>Waqt li żżomm is-siringa bil-labra tippona 'l fuq, iċċekkja s-siringa għall-bżieċaq. Jekk ikun hemm xi bżieċaq, tettek is-siringa bil-mod b'subgħajk sakemm il-bżieċaq jitolgħu 'l fuq.</p>	
7.	<p>Il-volum eċċessiv irid jintrema qabel l-għoti. Elimina l-bżieċaq kollha u nehhi prodott mediċinali żejjed billi tgħafas 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).</p> <p>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.</p>	
	 <p>Bużżieqa tal-Arja</p> <p>Linja tad-Dożaġġ</p>	 <p>Parti forma ta' koppla tal-plunġer</p> <p>Soluzzjoni wara li jitneħħew il-bżieċaq tal-arja u l-mediċina żejda</p> <p>Bażi tal-parti forma ta' koppla tal-plunġer</p> <p>Linja tad-Dożaġġ</p>
8.	<p>Injetta waqt li tagħfas il-plunġer b'attenzjoni u bi pressjoni kostanti. Tapplikax pressjoni addizzjonali ladarba l-plunġer ikun laħaq il-qiegħ tas-siringa. Tagħtix is-soluzzjoni residwa osservata fis-siringa.</p>	
9.	<p>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.</p> <p>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.</p>	

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Vgenfli 40 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni f'kunjett afibercept

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

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

- Zomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn 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 Vgenfli u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Vgenfli
3. Kif se tinghata Vgenfli
4. Effetti sekondarji possibbli
6. Kif taħžen Vgenfli
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Vgenfli u għalxiex jintuża

Vgenfli huwa soluzzjoni li tiġi injettata fl-għajn għat-trattament ta' kondizzjonijiet fl-għajn fl-adulti msejha

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

Afibercept, is-sustanza attiva f'Vgenfli, 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-għajn. Dawn il-kanali tad-demem ġodda jistgħu jikkawżaw it-tnixxija ta' komponenti tad-demem fl-għajn u eventwalment jikkawżaw ħsara lit-tessuti fil-għajn responsabbli għall-vista.

F'pazjenti b'CRVO, iseħħ sadd fil-kanal prinċipali tad-demem li jgħorr id-demem il-bogħod mir-retina. B'riżultat ta' dan il-livell ta' VEGF jiżdiedu u jwasslu għal tnixxija ta' fluwidu fir-retina u b'hekk jikkawżaw neġha 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-demem li jgħorr id-demem il-bogħod mir-retina ikun imblukkat. B'rispons ta' dan il-livell ta' VEGF jiżdiedu u jwasslu għal tnixxija ta'

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

Edima makulari dijabetika hija nefha tar-retina li sseħħ 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.

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

2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Vgenfli

Mhux se tinghata Vgenfli

- 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-għajjn jew madwar l-għajjn (infezzjoni okulari jew periokulari).
- jekk inti għandek infjammazzjoni severa fl-għajjn (indikata minn uġiġh jew hmura).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tinghata Vgenfli:

- jekk għandek glawkoma.
- jekk tara jew rajt fil-passat leħhiet ta' dawl jew tikek u jekk ikollok żieda f'daqqa fid-daqqs 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' Vgenfli mhux rakkomandata.

Barra dan, huwa importanti għalik li tkun taf li:

- is-sigurtà u l-effikaċja ta' Vgenfli 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' Vgenfli jistgħu jikkawżaw żieda tal-pressjoni fl-għajjn (pressjoni intraokulari) f'xi pazjenti fi żmien 60 minuta mill-injezzjoni. It-tabib tiegħek se jissorvelja dan wara kull injezzjoni.
- jekk tiżviluppa infezzjoni jew infjammazzjoni ġewwa l-għajjn (endoftalmite) jew komplikazzjonijiet oħra, jista' jkollok uġiġh jew żieda fl-iskomdu fl-għajjn, hmura fl-għajjn li tmur għall-agħar, vista mċajpra jew imnaqqsa, u żieda fis-sensittività għad-dawl. Huwa importanti li kwalunkwe sintomi jiġu ddijanostikati u kkurati malajr kemm jista' jkun.
- It-tabib tiegħek se jiċċekkja jekk għandekx fatturi ta' riskju oħrajn li jistgħu jżidu ċ-ċans ta' tiċrita jew qluġh ta' wiehed mis-saffi fuq wara tal-għajjn (qluġh jew tiċrita tar-retina, u qluġh jew tiċrita tal-epitelju tal-pigment tar-retina), f'liema każ Vgenfli għandu jinghata b'attenzjoni.
- Vgenfli m'għandux jintuza waqt it-tqala sakemm il-benefiċċju potenzjali ma jkunx akbar mir-riskju potenzjali għat-tarbija mhux imwiolda.
- nisa li jistgħu joħroġu tqal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament u għal mill-inqas tliet xhur oħra wara l-aħħar injezzjoni ta' Vgenfli.

L-użu sistemiku ta' inibituri ta' VEGF, sustanzi simili għal daww li jinsabu f'Vgenfli, huwa potenzjalment relatat mar-riskju li emboli tad-demmm jimblukaw kanali tad-demmm (avvenimenti trombo-emboliċi arterjali) li jista' jwassal għal attakk tal-qalb jew puplesija. Hemm riskju teoretiku li jistgħu jseħħu avvenimenti bħal dawn wara injezzjoni ta' Vgenfli fl-għajjn. 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, Vgenfli 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 hafna (HbA1c ta' aktar minn 12%).
- persuni dijabetiċi li għandhom marda fl-għajnejn ikkawżata mid-dijabete msejha retinopatija dijabetika proliferattiva.

M'hemmx esperjenza fit-trattament ta'

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

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

Tfal u adolexxenti

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

Mediċini oħra u Vgenfli

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

Sewqan u thaddim ta' magni

Wara l-injezzjoni tiegħek b'Vgenfli 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' Vgenfli

Din il-mediċina fiha

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

3. Kif se tinghata Vgenfli

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

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

Vgenfli jinghata bħala injezzjoni fl-għajn (injezzjoni ġol-vitriju).

Qabel l-injezzjoni t-tabib tiegħek se juża likwidu għat-tlaħliħ tal-għajnejn 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-aġħar, l-intervall bejn l-injezzjonijiet jista' jitqassar.

Sakemm ma jkollok xi problemi jew ma tinghatax 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' Vgenfli darba fix-xahar.

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

It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jwaqqaf it-trattament b'Vgenfli, 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 jzid 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-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'aflibercept 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 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.

Jekk tinsa tiehu doża ta' Vgenfli

Aghmel appuntament ġdid għal vista u injezzjoni.

Jekk twaqqaf it-trattament b'Vgenfli

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

Bħal 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 jehtieġu li tikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament.**

Bl-ġhoti ta' Vgenfli, 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 sensitiv 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 qisha ġell ġewwa l-ghajn minn mar-retina** (qluġh tal-vitriju), u **żieda 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 żieda fl-uġiġh u l-ħmura fl-ghajn tiegħek wara l-injezzjoni tiegħek, **ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament.**

Lista ta' effetti sekondarji rrapportati

Li ġejja hija lista tal-effetti sekondarji rrapportati li jistgħu jkunu marbuta mal-proċedura tal-injezzjoni jew mal-medicina. Jekk jogħġbok t'allermax ruħek, jista' ma jkollok l-ebda wieħed minn dawn. Dejjem iddiskuti kwalunkwe effett sekondarju suspettat mat-tabib tiegħek.

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

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

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

- qluġh jew tiċrita ta' wieħed mis-saffi fin-naħa ta' wara tal-ghajn, li jwassal għal leħħ ta' dawl 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 forom ta' ċpar fil-lenti (katarretti)
- ħsara fis-saff ta' quddiem tal-boċċa tal-għajn (il-kornea)
- zieda fil-pressjoni ġewwa l-għajn
- tikek li jiċċaqalqu fil-vista (tikek)
- qluġħ tas-sustanza qisha ġel ta' ġol-għajn minn mar-retina (qluġħ tal-vitriju, li jwassal għal lehh ta' dawl flimkien ma tikek)
- sensazzjoni ta' xi haġa barranija fl-għajn
- zieda fid-dmugh
- nefha tal-kappell tal-għajn
- fsada fis-sit tal-injezzjoni
- ħmura fl-għajn
- * Kondizzjonijiet magħrufa li huma assoċjati ma' AMD imxarriba; osservati biss f'pazjenti b'AMD imxarriba.

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

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

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

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

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

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

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

L-użu sistemiku ta' inibituri ta' VEGF, sustanzi simili għal dawkk li jinsabu f'Vgenfli, 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' aflibercept fl-għajn.

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib tiegħek. 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 Vgenfli

- 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 EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Aħżen fi friġġ (2°C - 8°C). Tagħmlux fil-friża.
- Il-kunjett mhux miftuħ jista' jinħażen barra mill-friġġ taħt 25°C sa 24 siegħa.
- Aħżen fil-pakkett oriġinali 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 Vgenfli

- Is-sustanza attiva hi: aflibercept. Kull kartuna tinkludi kunjett tal-ħġieġ tat-tip I li fih volum ta' mili nominali ta' 278 mikrolitru ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ġol-vitriju b'tapp tal-lastku elastomeriku u għatu tal-aluminju, u labra tal-filtru 18 G. Kull kunjett fih ammont li jista' jintuża biex iwassal doża waħda ta' 50 mikrolitru li fiha 2 mg aflibercept.
- Is-sustanzi l-oħra huma: sodium acetate trihydrate, acetic acid (glacial) 100%, sucrose, sodium chloride, polysorbate 20 (E 432), Ilma għall-injezzjonijiet.

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

Kif jidher Vgenfli u l-kontenut tal-pakkett

Vgenfli 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

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pielplińska 19, 83-200 Starogard Gdański
Il-Polonja

Manifattur

KYMOS S.L.
Ronda De Can Fatjó 7b
Parc Tecnològic Del Vallès
Cerdanyola Del Vallès
Barcelona
08290
Spanja

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

België / Belgique / Belgien

Mdbiologics LTD Ireland
Tél/Tel: +44 77 535 797 82

България

Zakłady Farmaceutyczne
POLPHARMA S.A.
Тел.: +48 22 364 61 01
Republika

Česká republika

Zakłady Farmaceutyczne
POLPHARMA S.A., organizační
složka
Tel: +420 272 656 940

Danmark

Mdbiologics LTD Ireland
Tlf.: +44 77 535 797 82

Deutschland

Zakłady Farmaceutyczne
POLPHARMA S.A.
Тел.: +48 22 364 61 01

Eesti

POLPHARMA S.A. atstovybė
Tel: +370 37 325131

Ελλάδα

Mdbiologics LTD Ireland
Τηλ: +44 77 535 797 82

España

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

France

Fresenius Kabi France
Tel: +33 1 41 14 26 00

Hrvatska

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

Ireland

Mdbiologics LTD Ireland
Τηλ: +44 77 535 797 82

Lietuva

POLPHARMA S.A. atstovybė
Tel: +370 37 325131

Luxembourg / Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

Mdbiologics LTD Ireland
Τηλ: +44 77 535 797 82

Norge

Mdbiologics LTD Ireland
Τηλ: +44 77 535 797 82

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Mdbiologics LTD Ireland
Τηλ: +44 77 535 797 82

România

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

Mdbiologics LTD Ireland
Τηλ: +44 77 535 797 82

Κύπρος

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

Sverige

Mdbiologics LTD Ireland
Τηλ: +44 77 535 797 82

Latvija

POLPHARMA S.A. atstovybė
Tel: +370 37 325131

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-taghrif li jmiss qed jinghata għall-professionisti tal-kura tas-saħħa biss:

Il-kunjett għandu jintuża 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.

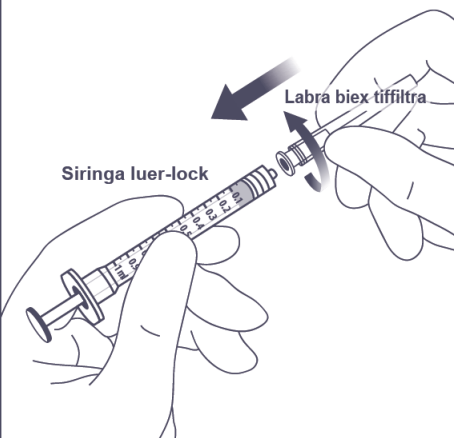
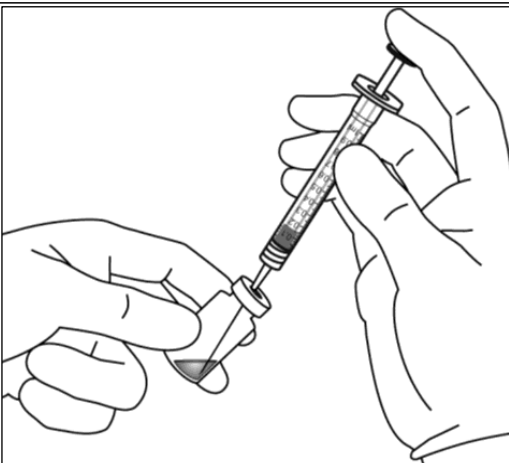
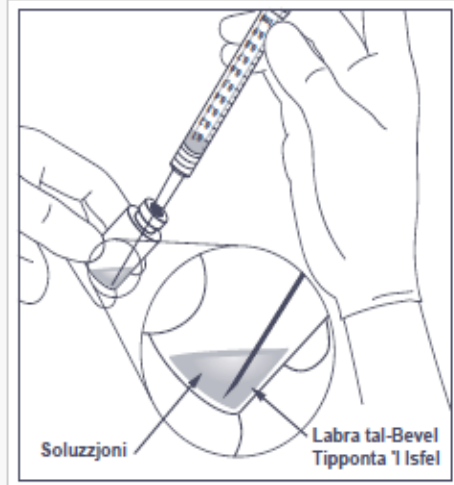
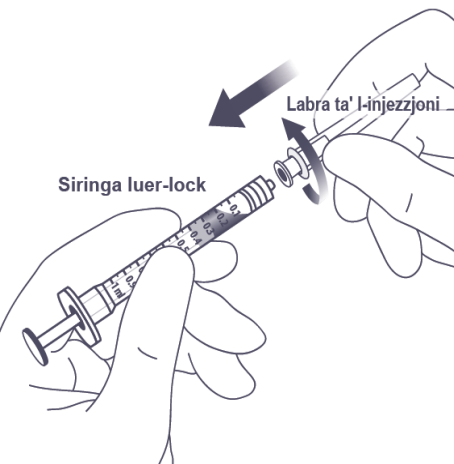
Is-soluzzjoni għandha tiġi spezzjonata viżwalment għal xi frak u/jew tibdil fil-kulur jew kwalunkwe varjazzjoni fid-dehra fiżika qabel ma tinghata. F'każ li jiġi osservat xi wiehed minn dawn, armi l-prodott medicinali.

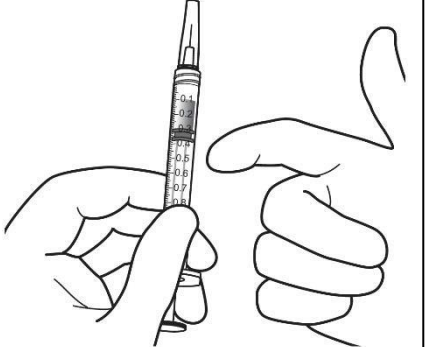
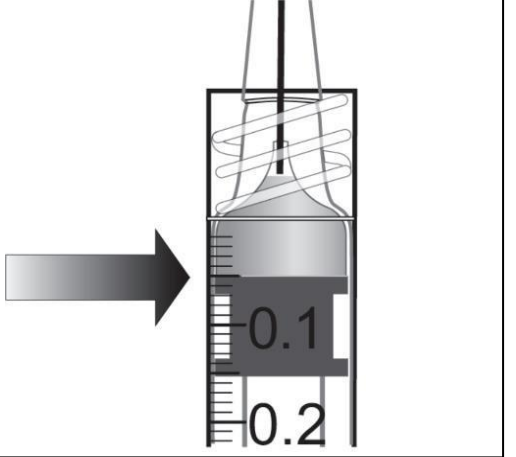
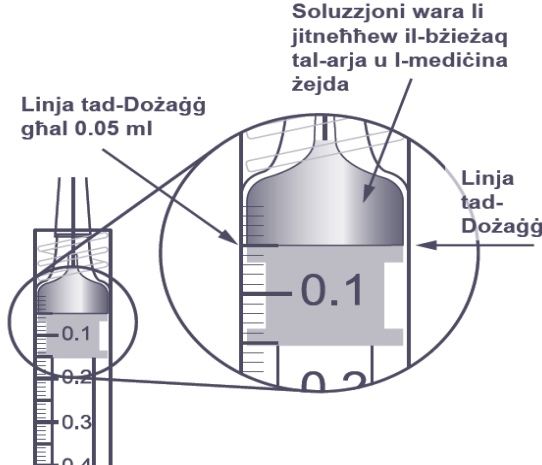
Il-kunjett mhux miftuħ jista' jinħażen barra mill-frigġ f' temperatura taħt 25 °C sa 24 siegħa. Wara li jinfetaħ il-kunjett, ipproċedi f'kondizzjonijiet asettici.

Għall-injezzjoni ġol-vitriju għandha tintuża 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.	Wahhal 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' Vgenfli 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 tiskoraggixxi 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.	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.	<p>Waqt li żżomm is-siringa bil-labra tipponta 'l fuq, iċċekkja s-siringa għall-bżieċaq. Jekk ikun hemm xi bżieċaq, tektek is-siringa bil-mod b' subgħajk sakemm il-bżieċaq jitolgħu 'l fuq.</p>	
9.	<p>Elimina l-bżieċaq kollha u neħhi prodott medċinali żejjed billi tgħafas il-plunger l-isfel bil-mod biex iġġib it-tarf �att tal-plunger mal-linja li timmarka 0.05 mL fuq is-siringa.</p>	<p>Elimina l-bżieċaq kollha u neħhi prodott medċinali żejjed billi tgħafas il-plunger l-isfel bil-mod biex iġġib it-tarf �att tal-plunger mal-linja li timmarka 0.05 mL fuq is-siringa.</p>
		
10.	<p>Il-kunjett huwa għall-użu ta' darba biss. L-estrazzjoni ta' doži multipli minn kunjett wiehed tista' �żid ir-riskju ta' kontaminazzjoni u infezzjoni sussegwenti. Kull fdal tal-prodott medċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.</p>	