

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vabysmo 120 mg/ml инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Фарицимаб е хуманизирано антитяло, произведено в клетъчна култура от бозайник, яйчник на китайски хамстер (Chinese Hamster Ovary, CHO), чрез рекомбинантна ДНК технология.

Един ml инжекционен разтвор съдържа 120 mg фарицимаб (faricimab).

Всеки флакон съдържа 28,8 mg фарицимаб в 0,24 ml разтвор. Това осигурява използваемо количество за доставяне на единична доза 0,05 ml разтвор, съдържащ 6 mg фарицимаб.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор

Бистър до опалесцентен, безцветен до кафеникаво-жълт разтвор, с рН 5,5 и осмолалитет 270-370 mOsm/kg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Vabysmo е показан за лечение на възрастни пациенти с:

- неоваскуларна (влажна) възрастообусловена макулна дегенерация (нВМД),
- зрително увреждане, дължащо се на диабетен макулен едем (ДМЕ).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Този лекарствен продукт трябва да се прилага от квалифициран лекар с опит в приложението на интравитреални инжекции. Всеки флакон трябва да се използва само за лечение на едно око.

Дозировка

Неоваскуларна (влажна) възрастообусловена макулна дегенерация (нВМД)

Препоръчителната доза е 6 mg (0,05 ml разтвор), приложен чрез интравитреална инжекция на всеки 4 седмици (веднъж месечно) за първите 4 дози.

След това се препоръчва оценка на активността на заболяването въз основа на анатомични и/или визуални резултати 20 и/или 24 седмици след започване на лечението, за да може то да бъде индивидуализирано. При пациенти без активност на заболяването трябва да се обмисли прилагането на фарицимаб на всеки 16 седмици (4 месеца). При пациенти с активност на заболяването трябва да се обмисли лечение на всеки 8 седмици (2 месеца) или 12 седмици

(3 месеца). Ако анатомичните и/или зрителните резултати се променят, интервалът на лечение трябва съответно да се коригира, като трябва да се приложи намаление на интервала, ако анатомичните и/или зрителните резултати се влошат (вж. точка 5.1). Съществуват ограничени данни за безопасност за интервали на лечение от 8 седмици или по-малко между инжекциите (вж. т.4.4). Наблюдението между посещенията за приложение трябва да планира въз основа на състоянието на пациента и по преценка на лекаря, но не съществува изискване за ежемесечно наблюдение между инжекциите.

Зрително увреждане, дължащо се на диабетен макулен едем (ДМЕ)

Препоръчителната доза е 6 mg (0,05 ml разтвор), приложена чрез интравитреална инжекция на всеки 4 седмици (веднъж месечно) за първите 4 дози.

След това лечението се индивидуализира, като се използва подходът "лекувай и удължавай". Въз основа на преценката на лекаря за анатомичните и/или зрителните резултати на пациента интервалът на приложение може да бъде удължен до веднъж на 16 седмици (4 месеца) на стъпки до 4 седмици. Ако анатомичните и/или зрителните резултати се променят, интервалът на лечение трябва да се коригира съответно, а ако анатомичните и/или зрителните резултати се влошат, интервалът трябва да се намали (вж. точка 5.1). Не са проучени интервали на лечение между инжекциите по-кратки от 4 седмици. Наблюдението между посещенията за приложение трябва да се планира в зависимост от състоянието на пациента и по преценка на лекаря, но няма изискване за ежемесечно наблюдение между инжекциите.

Продължителност на лечението

Този лекарствен продукт е предназначен за продължително лечение. Ако зрителните и/или анатомичните резултати показват, че пациентът не получава полза от продължително лечение, лечението трябва да се преустанови.

Забавена или пропусната доза

Ако някоя доза се забави или пропусне, пациентът трябва да бъде оценен от лекар при следващото възможно посещение и да продължи приложението в зависимост от преценката на лекаря.

Специални популации

Старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти на възраст 65 или повече години (вж. точка 5.2). Има ограничени данни за безопасност при пациенти с нВМД на възраст ≥ 85 години (вж. точка 4.4).

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Няма подходящо приложение на този лекарствен продукт при педиатричната популация за показанията нВМД и ДМЕ.

Начин на приложение

Само за интравитреално приложение.

Преди приложение Vabysto трябва да се прегледа визуално за твърди частици и промяна на цвета, и ако те са налице, флаконът не трябва да се използва.

Процедурата по интравитреално инжектиране трябва да се извършва при асептични условия, което включва употребата на хирургична дезинфекция на ръцете, стерилна покривка и стерилен спекулум за клепачи (или еквивалент). Преди извършване на интравитреалната процедура медицинската анамнеза на пациента трябва внимателно да се оцени за реакции на свръхчувствителност (вж. точка 4.8). Преди инжектирането трябва да се прилага адекватна анестезия и широкоспектърен локален микробицид за дезинфектиране на периокуларната кожа, клепачите и очната повърхност.

Инжекционната игла трябва да се въведе 3,5 до 4,0 mm зад лимбуса в кухината на стъкловидното тяло, с избягване на хоризонталния меридиан и насочване към центъра на очната ябълка. Инжекционният обем от 0,05 ml се прилага бавно; при последващите инжекции трябва да се използва различно място на склерата.

След инжектирането неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Непосредствено след интравитреалната инжекция пациентите трябва да се наблюдават за повишение на вътреочното налягане. Подходящото наблюдение може да се състои от проверка на перфузията на главата на зрителния нерв или тонометрия. Трябва да има на разположение стерилно оборудване за парацентеза при необходимост.

След интравитреална инжекция пациентите трябва да се инструктират да съобщават незабавно всички симптоми, показателни за енд офталмит (напр. загуба на зрение, болка в окото, зачервяване на окото, фотофобия, замъглено зрение).

За указания относно работата с лекарствения продукт преди приложението вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Активни очни или периокуларни инфекции или съмнение за такива.

Активно вътреочно възпаление.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Реакции, свързани с интравитреалната инжекция

Интравитреалните инжекции, включително тези с фарицимаб, се свързват с енд офталмит, вътреочно възпаление, регматогенно отлепване на ретината, разкъсване на ретината (вж. точка 4.8) и ятрогенна травматична катаракта. Винаги когато се прилага Vabysto, трябва да се използват подходящи асептични техники на инжектиране. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да съобщават незабавно всички симптоми, като например болка, загуба на зрение, фотофобия, замъглено зрение, мътнини или зачервяване, показателни за енд офталмит, или някоя от горните нежелани реакции, за да се лекуват незабавно и по подходящ начин. Пациенти с повишена честота на приложение на инжекции може да бъдат с повишен риск от усложнения, свързани с процедурата.

Повишение на вътреочното налягане

Преходно повишение на вътреочното налягане (ВОН) е наблюдавано в рамките на 60 минути от интравитреални инжекции, включително такива с фарицимаб (вж. точка 4.8). Необходими са специални предпазни мерки при пациентите със зле контролирана глаукома (не инжектирайте Vabysmo, докато ВОН е ≥ 30 mmHg). При всички случаи ВОН и перфузията на главата на зрителния нерв трябва да се наблюдават и лекуват по подходящ начин.

Системни ефекти

Системни нежелани събития, включително артериални тромбоемболични събития, се съобщават след интравитреално инжектиране на инхибитори на съдовия ендотелен растежен фактор (vascular endothelial growth factor, VEGF) и съществува теоретичен риск, че те може да са свързани с инхибиране на VEGF. В клинични изпитвания на фарицимаб при пациенти с нВМД и ДМЕ е наблюдавана ниска честота на възникване на артериални тромбоемболични събития. Съществуват ограничени данни за безопасността на лечението с фарицимаб при пациенти с ДМЕ с високо кръвно налягане ($\geq 140/90$ mmHG) и съдово заболяване, както и при пациенти с нВМД ≥ 85 -годишна възраст.

Имуногенност

Тъй като това е терапевтичен протеин, съществува потенциал за имуногенност на фарицимаб (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат инструктирани да уведомяват своя лекар за всички признаци или симптоми на вътреочно възпаление, като например загуба на зрение, болка в окото, повишена чувствителност към светлина, мътнини или влошаване на зачервяването на окото, които могат да бъдат клиничен признак на свръхчувствителност към фарицимаб (вж. точка 4.8).

Билатерално лечение

Безопасността и ефикасността на фарицимаб, приложен едновременно в двете очи, не са проучвани. Билатералното лечение би могло да причини очни нежелани реакции и в двете очи и/или да доведе до повишение на системната експозиция, която да увеличи риска от системни нежелани реакции. Докато не бъдат получени данни за билатерална употреба, това е теоретичен риск при фарицимаб.

Едновременна употреба на други анти-VEGF средства

Липсват данни относно едновременната употреба на Vabysmo с анти-VEGF лекарствени продукти в същото око. Фарицимаб не трябва да се прилага едновременно с други анти-VEGF лекарствени продукти (системни или очни).

Прекъсване на лечението

Лечението трябва да се прекъсне при пациенти с:

- Регматогенно отлепване на ретината, макулни дупки стадий 3 или 4, разкъсване на ретината; лечението не трябва да се подновява преди провеждането на адекватно възстановяване.
- Свързано с лечението намаляване на най-добрата коригирана зрителна острота (Best Corrected Visual Acuity, BCVA) ≥ 30 букви, в сравнение с последната оценка на зрителната острота; лечението не трябва да се подновява по-рано от следващото планирано приложение.
- Вътреочно налягане ≥ 30 mmHg.
- Субретинален кръвоизлив, включващ центъра на фовеята, или, ако размерът на кръвоизлива е $\geq 50\%$ от общата площ на лезията.

- Проведена или планирана вътреочна операция в рамките на предходните или следващите 28 дни; лечението не трябва да се подновява по-рано от следващото планирано лечение.

Разкъсване на ретиналния пигментен епител

Разкъсването на ретиналния пигментен епител (РПЕ) е усложнение на отлепването на пигментния епител (ОПЕ) при пациенти с нВМД. Рискните фактори, свързани с развитие на разкъсване на ретиналния пигментен епител след анти-VEGF терапия на нВМД, включват голямо и/или високо отлепване на пигментния епител. При започване на терапия с фарицимаб трябва да се внимава при пациенти с тези рискови фактори за разкъсване на ретиналния пигментен епител. Разкъсванията на РПЕ са чести при пациенти с нВМД и ОПВ, лекувани с интравитреални анти-VEGF средства, включително фарицимаб. Честотата на разкъсвания на РПЕ е по-висока в групата на фарицимаб (2,9%), в сравнение с групата на афлиберцепт (1,5%). По-голямата част от събитията настъпват по време на натоварващата фаза и са леки до средни по тежест, без да засягат зрението.

Популации с ограничени данни

Съществува само ограничен опит в лечението на пациенти с нВМД \geq 85-годишна възраст, на пациенти с ДМЕ със захарен диабет тип I, пациенти с HbA1c над 10%, пациенти с висок риск от пролиферативна диабетна ретинопатия (ДР), високо кръвно налягане (\geq 140/90 mmHg) и съдово заболяване, поддържани интервали на прилагане, по-къси от веднъж на 8 седмици (Q8W), или пациенти с нВМД или ДМЕ с активни системни инфекции. Съществува ограничена информация за безопасност за поддържане на интервали на прилагане веднъж на 8 седмици или по-къси, и те може да бъдат свързани с по-висок риск от очни и системни нежелани реакции, включително сериозни нежелани реакции. Освен това липсва опит с лечение с фарицимаб при пациенти с диабет, с неконтролирана хипертония. Лекарят трябва да има предвид тази липса на информация, когато лекува такива пациенти.

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Въз основа на биотрансформацията и елиминирането на фарицимаб (вж. точка 5.2) не се очакват взаимодействия. Въпреки това фарицимаб не трябва да се прилага едновременно с други системни или очни анти-VEGF лекарствени продукти (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечение и в продължение на най-малко 3 месеца след последната интравитреална инжекция фарицимаб.

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на фарицимаб при бременни жени. Системната експозиция на фарицимаб след очно приложение е ниска, но поради механизма си на действие (т.е. инхибиране на VEGF), фарицимаб трябва да се смята за потенциално тератогенен и ембрио-/фетотоксичен (вж. точка 5.3).

Фарицимаб не трябва да се използва по време на бременност, освен ако потенциалната полза не надхвърля потенциалния риск за фетуса.

Кърмене

Не е известно дали фарицимаб се екскретира в кърмата при хора. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Vabysmo не трябва да се използва по време на кърмене. Решението дали да се прекъсне кърменето или да се преустанови лечението с фарицимаб трябва да се основава на преценка за ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Не са наблюдавани ефекти върху репродуктивните органи или фертилитета в 6-месечно проучване с фарицимаб при дългоопашати макаци (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Vabysmo повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Може да възникнат временни нарушения на зрението след приложение на интравитреалната инжекция и свързаното с нея очно изследване. Пациентите не трябва да шофират и да работят с машини, докато зрителната функция не се възстанови достатъчно.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции са катаракта (13%), конюнктивален кръвоизлив (8%), отлепване на стъкловидното тяло (5%), повишено ВОН (4%), мътнини в стъкловидното тяло (4%), болка в окото (3%) и разкъсване на ретиналния пигментен епител (само при нВМД) (3%).

Най-сериозните нежелани реакции са увеит (0,6%), ендоталмит (0,5%), витреит (0,3%), разкъсване на ретината (0,2%), регматогенно отлепване на ретината (0,1%) и травматична катаракта (< 0,1%) (вж. точка 4.4).

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Нежеланите реакции, съобщени в клинични изпитвания, са изброени според системно-органичния клас по MedDRA и са подредени по честота при използване на следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$). В рамките на всяко групиране по честота нежеланите лекарствени реакции са представени по реда на намаляваща сериозност.

Таблица 1: Честота на нежеланите реакции

Системо-органен клас по MedDRA	Категория честота
Нарушения на очите	
Катаракта	Много чести
Конюнктивален кръвоизлив	Чести
Отлепване на стъкловидното тяло	Чести
Мътнини в стъкловидното тяло	Чести
Разкъсване на ретиналния пигментен епител (само при нВМД)	Чести
Повишено вътреочно налягане	Чести
Болка в окото	Чести
Повишено слъзоотделяне	Чести
Абразия на роговицата	Чести
Дразнене в окото	Чести
Кръвоизлив в стъкловидното тяло	Нечести
Очен дискомфорт	Нечести
Очен сърбеж	Нечести
Очна хиперемия	Нечести
Замъглено зрение	Нечести
Ирит	Нечести
Увеит	Нечести
Иридоциклит	Нечести
Витреит	Нечести
Усещане за чуждо тяло	Нечести
Ендофталмит	Нечести
Разкъсване на ретината	Нечести
Конюнктивална хиперемия	Нечести
Процедурна болка	Нечести
Намалена зрителна острота	Нечести
Регматогенно отлепване на ретината	Нечести
Преходно намалена зрителна острота	Редки
Травматична катаракта	Редки

Описание на избрани нежелани реакции

Нежелани реакции, свързани с лекарствения клас

Съществува теоретичен риск от събития с артериална тромбоемболия, включително инсулт и миокарден инфаркт, последващи интравитреална употреба на VEGF инхибитори. В клинични изпитвания при пациенти с нВМД и ДМЕ е наблюдавана ниска честота на събития с артериална тромбоемболия (вж. точка 4.4). При различните показания не е наблюдавана значима разлика между групите, лекувани с фарицимаб и със сравнителния лекарствен продукт.

Имуногенност

Съществува потенциал за имунен отговор при пациенти, лекувани с фарицимаб (вж. точка 4.4). След приложение на фарицимаб за период до 112 (за нВМД) и 100 (за ДМЕ) седмици, анти-фарицимаб антитела, възникващи по време на лечението, се откриват съответно при приблизително 13,8% и 9,6% от пациентите с нВМД и ДМЕ. Клиничното значение на анти-фарицимаб антителата за безопасността към момента не е изяснено. Честотата на вътреочно възпаление при пациенти, положителни за анти-фарицимаб антитела, е 12/98 (12,2%; нВМД) и 15/128 (11,7%; ДМЕ), а при пациенти, отрицателни за анти-фарицимаб антитела, е 8/562 (1,4%; нВМД) и 5/1 124 (0,4%; ДМЕ). Честотата на сериозни очни нежелани реакции при пациенти, положителни за анти-фарицимаб антитела, е 6/98 (6,1%; нВМД) и 14/128 (10,9%; ДМЕ), а при пациенти, отрицателни за анти-фарицимаб антитела, е 23/562 (4,1%; нВМД) и 45/1 124 (4,0%;

ДМЕ). Анти-фарицимаб антителата не са свързани с повлияване на клиничната ефикасност или системната фармакокинетика.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Предозиране с по-голям от препоръчителния инжекционен обем може да повиши вътреочното налягане. В случай на предозиране трябва да се наблюдава ВОН и трябва да се започне подходящо лечение, ако лекуващият лекар прецени, че е необходимо.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Офталмологични средства, антинеоваскуларизиращи средства, АТС код: S01LA09

Механизъм на действие

Фарицимаб е хуманизирано биспецифично имуноглобулин G1 (IgG1) антитяло, което действа чрез инхибиране на два отделни пътя посредством неутрализиране както на ангиопоетин-2 (Ang-2), така и на съдовия ендотелен растежен фактор А (VEGF-A).

Ang-2 предизвиква съдова нестабилност чрез повишаване на ендотелната дестабилизация, загуба на перицити и патологична ангиогенеза, като по този начин потенцира съдовата пропускливост и възпаление. Той също така сенсibiliзира кръвоносните съдове към действието на VEGF-A, което води до допълнителна съдова дестабилизация. Ang-2 и VEGF-A синергично повишават съдовата пропускливост и стимулират неоваскуларизацията.

Чрез двойно инхибиране на Ang-2 и VEGF-A фарицимаб намалява съдовата пропускливост и възпаление, инхибира патологичната ангиогенеза и възстановява съдовата стабилност.

Фармакодинамични ефекти

Намаление спрямо изходното ниво на медианата на концентрациите на несвързан Ang-2 и несвързан VEGF-A в окоето се наблюдава от ден 7 нататък в четирите проучвания фаза III, описани по-долу.

нВМД

В TENAYA и LUCERNE са използвани обективни, предварително определени зрителни и анатомични критерии, както и клиничната оценка на лекуващия лекар за направляване на решенията за лечение във времевите точки на оценка на активността на заболяването (седмица 20 и седмица 24).

Средното намаление на средната дебелина на централното подполе (central subfield thickness, CST) от изходното ниво при посещенията за първичната крайна точка (средно в седмици 40-48) е сравнимо с наблюдаваните при афлиберцепт, с -137 μm и -137 μm , при пациенти лекувани с фарицимаб, прилаган до веднъж на всеки 16 седмици (Q16W), в сравнение с -129 μm и -131 μm

за афлиберцепт, съответно в TENAYA и LUCERNE. Тези средни намаления на CST се поддържат на година 2.

На седмица 48 в двете проучвания се наблюдава сравним ефект на фарицимаб и афлиберцепт върху намалението на интратретиналната течност (IRF), субретиналната течност (SRF), и отлепването на пигментния епител (ОПЕ). Тези ефекти върху IRF, SRF, и ОПЕ се поддържат на година 2. Наблюдават се още и сравними промени в общата зона на CNV лезия и намаления на зоната на CNV пропускливаот от изходно ниво при пациенти в рамената на лечение с фарицимаб и афлиберцепт.

ДМЕ

В YOSEMITE и RHINE анатомичните показатели, свързани с макулен едем, са част от оценките на активността на заболяването, направляващи решенията за лечение.

Намалението на средната CST от изходно ниво при посещенията за първична крайна точка (средно в седмици 48-56) е числено по-голямо от това, наблюдавано при афлиберцепт, с $-207 \mu\text{m}$ и $-197 \mu\text{m}$ при пациенти, лекувани с фарицимаб веднъж на всеки 8 седмици (Q8W) и фарицимаб до веднъж на 16 седмици (Q16W), в сравнение с $-170 \mu\text{m}$ при Q8W при пациенти, лекувани с афлиберцепт в YOSEMITE; резултатите са съответно $196 \mu\text{m}$, $188 \mu\text{m}$ и $170 \mu\text{m}$ в RHINE. Съответстващи понижения на CST се наблюдават през втората година. По-голяма част от пациентите в двете рамена на фарицимаб постигат липса на IRF и липса на ДМЕ (определена като постигане на CST под $325 \mu\text{m}$) с времето през втората година в сравнение с афлиберцепт в двете проучвания.

Клинична ефикасност и безопасност

нВМД

Безопасността и ефикасността на Vabysto са оценени в две рандомизирани, многоцентрови, двойномаскирани, контролирани с активен компаратор 2-годишни проучвания за не по-малка ефикасност при пациенти с нВМД, TENAYA и LUCERNE. Включени са общо 1 329 пациенти, като 1 135 (85%) пациенти завършват проучванията до седмица 112. Общо 1 326 пациенти са получили най-малко една доза (664 на фарицимаб). Възрастта на пациентите варира от 50 до 99 години, средно 75,9 години [стандартно отклонение, SD, 8,6 години].

В двете проучвания пациентите са рандомизирани в съотношение 1:1 в едно от двете рамена на лечение:

- Фарицимаб 6 mg до Q16W след четири начални дози веднъж месечно
- Афлиберцепт 2 mg Q8W след три начални дози веднъж месечно

След първите четири дози веднъж месечно (седмици 0, 4, 8 и 12) пациентите, рандомизирани в рамото на фарицимаб, получават Q16W, приложение на всеки 12 седмици (Q12W) или Q8W въз основа на оценка на активността на заболяването в седмици 20 и 24. Активността на заболяването е оценена като са използвани обективни, предварително определени зрителни (BVCA) и анатомични (CST) критерии, както и клиничната оценка на лекуващия лекар за наличие на кръвоизлив в макулата или активност на нВМД, налагаща лечение (само седмица 24). Пациентите остават на тези фиксирани интервали на приложение до седмица 60 без допълнителна терапия. От седмица 60 нататък пациентите в рамото с фарицимаб преминават към гъвкава схема на прилагане, при която интервалът на лечение може да бъде променян чрез удължаване на интервала с до 4 седмици (до Q16W) или намаляване на интервала с до 8 седмици (до Q8W), въз основа на автоматизирана обективна оценка на предварително определени зрителни (BVCA) и анатомични (CST и кръвоизлив в макулата) критерии за активност на заболяването. Пациентите в рамото с афлиберцепт остават на приложение Q8W през целия период на проучването. И двете проучвания са с продължителност 112 седмици.

Резултати

Двете проучвания показват ефикасност по отношение на първичната крайна точка, определена като средната промяна на BCVA от изходното ниво, усреднена при посещенията в седмица 40, 44 и 48 и измерена чрез буквения скор на Проучване на ранното лечение на диабетната ретинопатия (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, ETDRS) (Таблица 2 и Таблица 3). В двете проучвания при пациентите, лекувани с фарицимаб до Q16W, има не по-малка ефикасност по отношение на средната промяна на BCVA от изходното ниво в сравнение с пациентите, лекувани с афлиберцепт Q8W, на година 1, като подобрението на зрението се поддържа до седмица 112. Подобрението на BCVA от изходното ниво в седмица 112 е показано на Фигура 1.

Процентът на пациентите, лекувани през всеки от различните интервали на лечение, в седмица 112, съответно в TENAYA и LUCERNE е:

- Q16W: 59% и 67%
- Q12W: 15% и 14%
- Q8W: 26% и 19%

Таблица 2: Резултати за ефикасност при посещенията за първичната крайна точка^a и на година 2^b в TENAYA

Резултати за ефикасност	TENAYA			
	Година 1		Година 2	
	Фарицимаб до Q16W N = 334	Афлиберцепт Q8W N = 337	Фарицимаб до Q16W N = 334	Афлиберцепт Q8W N = 337
Средна промяна от изходното ниво на BCVA, измерена чрез буквен скор ETDRS (95% CI)	5,8 (4,6; 7,1)	5,1 (3,9; 6,4)	3,7 (2,1; 5,4)	3,3 (1,7; 4,9)
Разлика в средните стойности по метода на LS (95% CI)	0,7 (-1,1; 2,5)		0,4 (-1,9; 2,8)	
Процент пациенти с подобрение \geq 15 букви от изходното ниво (СМН претеглен процент, 95% CI)	20,0% (15,6%; 24,4%)	15,7% (11,9%; 19,6%)	22,5% (17,8%; 27,2%)	16,9% (12,7%; 21,1%)
Разлика в СМН претеглен % (95% CI)	4,3% (-1,6%; 10,1%)		5,6% (-0,7%; 11,9%)	
Процент пациенти, избегнали загуба на \geq 15 букви от изходното ниво (СМН претеглен процент, 95% CI)	95,4% (93,0%; 97,7%)	94,1% (91,5%; 96,7 %)	92,1% (89,1%; 95,1%)	88,6% (85,1%; 92,2%)
Разлика в СМН претеглен % (95% CI)	1,3% (-2,2%; 4,8%)		3,4% (-1,2%; 8,1%)	

^aСредно от седмици 40, 44 и 48; ^bСредно от седмици 104, 108, 112

BCVA: Best Corrected Visual Acuity (Най-добра коригирана зрителна острота)

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (Проучване на ранното лечение на диабетната ретинопатия)

CI: Доверителен интервал

LS: Least Square (Най-малки квадрати)

СМН: Метод на Cochran–Mantel–Haenszel; статистически тест, който генерира оценка на връзка с бинарен резултат и се използва за оценка на категорийни променливи.

Таблица 3: Резултати за ефикасност при посещенията за първичната крайна точка^a и на година 2^b в LUCERNE

Резултати за ефикасност	LUCERNE			
	Година 1		Година 2	
	Фарицимаб до Q16W N = 331	Афлиберцепт Q8W N = 327	Фарицимаб до Q16W N = 331	Афлиберцепт Q8W N = 327
Средна промяна от изходното ниво на BCVA, измерена чрез буквен скор ETDRS (95% CI)	6,6 (5,3; 7,8)	6,6 (5,3; 7,8)	5,0 (3,4; 6,6)	5,2 (3,6; 6,8)
Разлика в средните стойности по метода на LS (95% CI)	0,0 (-1,7; 1,8)		-0,2 (-2,4, 2,1)	
Процент пациенти с подобрение ≥ 15 букви от изходното ниво (СМН претеглен процент, 95% CI)	20,2% (15,9%, 24,6%)	22,2% (17,7%, 26,8%)	22,4% (17,8%, 27,1%)	21,3% (16,8%, 25,9%)
Разлика в СМН претеглен % (95% CI)	-2,0% (-8,3%, 4,3%)		1,1% (-5,4%, 7,6%)	
Процент пациенти, избегнали загуба на ≥ 15 букви от изходното ниво (СМН претеглен процент, 95% CI)	95,8% (93,6%, 98,0%)	97,3% (95,5%, 99,1%)	92,9% (90,1%, 95,8%)	93,2% (90,2%, 96,2%)
Разлика в СМН претеглен % (95% CI)	-1,5% (-4,4%, 1,3%)		-0,2% (-4,4%, 3,9%)	

^aСредно от седмици 40, 44 и 48; ^bСредно от седмици 104, 108, 112

BCVA: Best Corrected Visual Acuity (Най-добра коригирана зрителна острота)

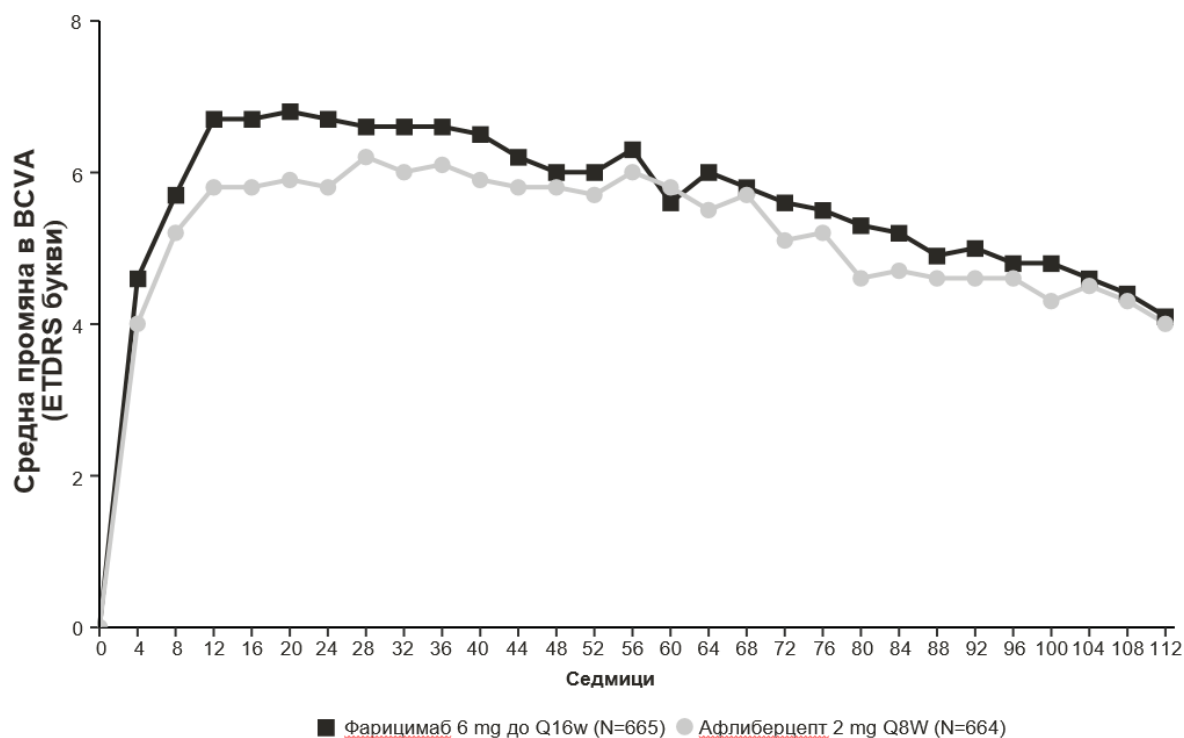
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (Проучване на ранното лечение на диабетната ретинопатия)

CI: Доверителен интервал

LS: Least Square (Най-малки квадрати)

СМН: Метод на Cochran–Mantel–Haenszel; статистически тест, който генерира оценка на връзка с бинарен резултат и се използва за оценка на категорийни променливи.

Фигура 1: Средна промяна на зрителната острота от изходното ниво до година 2 (седмица 112); комбинирани данни от проучванията TENAYA и LUCERNE



Както в TENAYA, така и в LUCERNE, подобрението на BCVA и CST от изходното ниво в седмица 60 е сравнимо в двете рамена на лечение и съответства на наблюдаваното в седмица 48.

На седмица 60, 46% от пациентите и в TENAYA, и в LUCERNE са на интервал Q16W. От тях 69% от пациентите и в двете проучвания поддържат Q16W до седмица 112 без намаляване на интервала.

На седмица 60, 80% и 78% от пациентите съответно в TENAYA и LUCERNE са на интервал \geq Q12W (Q16W или Q12W). От тях съответно 67% и 75% от пациентите поддържат интервал \geq Q12W през 112-та седмица без намаляване на интервала под Q12W.

На седмица 60, 33% от пациентите и в TENAYA, и в LUCERNE са на интервал Q12W. От тях 3,2 % и 0 % от пациентите, съответно в TENAYA и LUCERNE поддържат интервал Q12W до седмица 112.

На седмица 60, 20% и 22% от пациентите, съответно в TENAYA и LUCERNE са на интервал Q8W. От тях 34% и 30% от пациентите, съответно в TENAYA и LUCERNE поддържат терапия Q8W до седмица 112.

Резултатите за ефикасност във всички оценени подгрупи (напр. възраст, пол, раса, изходна зрителна острота, вид на лезията, размер на лезията) във всяко проучване и в сборния анализ съответстват на резултатите в общата популация.

В двете проучвания фарицимаб до Q16W показва клинично значимо подобрение от изходното ниво до седмица 48 в съставния скор по Въпросника за зрителна функция на Националния офталмологичен институт (National Eye Institute Visual Function Questionnaire, NEI VFQ -25), който е сравним с този за афлиберцепт Q8W и надвишава прага от 4 точки. Величината на тези промени съответства на 15 букви подобрение в BCVA.

До седмица 112, честотата на очни нежелани събития в проучваното око е съответно 53,9% и 52,1%, а на нежелани събития, които не са свързани с очите, е 73,3% и 74,3% в рамената на фарицимаб и афлиберцепт (вж. точка 4.4 и 4.8).

ДМЕ

Безопасността и ефикасността на фарицимаб са оценени в две рандомизирани, многоцентрови, двойномаскирани, контролирани с активен компаратор 2-годишни проучвания (YOSEMITE и RHINE) при пациенти с ДМЕ. В двете проучвания са включени общо 1 891 пациенти, като 1 622 (86%) пациенти са завършили проучванията до седмица 100. Общо 1 887 пациенти са лекувани с поне една доза до седмица 56 (1 262 на фарицимаб). Възрастта на пациентите варира от 24 до 91, средно 62,2 години [SD 9,9]. Общата популация включва както нелекувани с анти-VEGF средства пациенти (78%), така и пациенти, които са лекувани с инхибитор на VEGF преди участието си в проучването (22%). В двете проучвания пациентите са рандомизирани в съотношение 1:1:1 в една от трите схеми на лечение:

- Фарицимаб 6 mg Q8W след първите 6 дози веднъж месечно.
- Фарицимаб 6 mg до Q16W с коригиране на приложението на 4, 8, 12 или 16-седмични интервали след първите 4 дози веднъж месечно
- Афлиберцепт 2 mg Q8W след първите 5 дози веднъж месечно.

В рамото с Q16W с коригиране на приложението интервалът на приложение следва стандартизирания подход „лечение и удължаване“. Интервалът може да се повишава на стъпки през 4 седмици или да се намалява през 4 или 8 седмици въз основа на анатомични и/или зрителни резултати, чрез използване на данни, получени само по време на посещенията за дозиране на проучваното лекарство.

Резултати

Двете проучвания показват ефикасност по отношение на първичната крайна точка, определена като средната промяна на BCVA от изходното ниво до година 1 (средно от посещенията в седмица 48, 52 и 56), измерена чрез буквения скор ETDRS. В двете проучвания при пациентите, лекувани с фарицимаб до Q16W, има не по-малка ефикасност по отношение на средната промяна на BCVA от изходното ниво в сравнение с пациентите, лекувани с афлиберцепт Q8W към година 1, като тези зрителни ползи се запазват към година 2.

След 4 първоначални дози веднъж месечно, пациентите в рамото с коригиране на приложението на фарицимаб до Q16W са получили общо между минимум 6 и максимум 21 инжекции до седмица 96. На седмица 52 74% и 71% от пациентите в рамото с коригиране на приложението на фарицимаб до Q16W постигат интервал на прилагане Q16W или Q12W съответно в YOSEMITE и RHINE (53% и 51% на Q16W, 21% и 20% на Q12W). От тези пациенти 75% и 84% поддържат интервал на прилагане \geq Q12W без намаление на интервала под Q12W до седмица 96; от пациентите на Q16W в седмица 52, съответно 70% и 82% от пациентите поддържат интервал на прилагане Q16W без намаление на интервала до седмица 96 в YOSEMITE и RHINE. На седмица 96 78% от пациентите в рамото с коригиране на приложението на фарицимаб до Q16W постигат интервал на прилагане Q16W или Q12W и в двете проучвания (60% и 64% за Q16W, 18% и 14% за Q12W). Интервалът на прилагане на 4% и 6% от пациентите е удължен до Q8W и се запазва с интервали на прилагане \leq Q8W до седмица 96; 3% и 5% получават само приложение Q4W, съответно в YOSEMITE и RHINE, до седмица 96.

Подробни резултати от анализите на проучванията YOSEMITE и RHINE са показани в Таблица 4, Таблица 5 и Фигура 2 по-долу.

Таблица 4: Резултати за ефикасност при посещенията за първичната крайна точка в Година 1^a и в Година 2^b в YOSEMITE

Резултати за ефикасност	YOSEMITE			RHINE		
	Фарицимаб Q8W N = 315	Фарицимаб с коригиране на приложението до Q16W N = 313	Афлиберцепт Q8W N = 312	Фарицимаб Q8W N = 262	Фарицимаб с коригиране на приложението до Q16W N = 270	Афлиберцепт Q8W N = 259
Средна промяна от изходното ниво на BCVA, измерена чрез буквен скор ETDRS, (97,5% CI за Година 1 и 95% CI за Година 2)	10,7 (9,4; 12,0)	11,6 (10,3; 12,9)	10,9 (9,6; 12,2)	10,7 (9,4; 12,1)	10,7 (9,4; 12,1)	11,4 (10,0; 12,7)
Разлика в средните стойности по метода на LS (97,5% CI за Година 1 и 95% CI за Година 2)	-0,2 (-2,0; 1,6)	0,7 (-1,1; 2,5)		-0,7 (-2,6; 1,2)	-0,5 (-2,5; 1,2)	
Процент пациенти с подобрение най-малко 15 букви на BCVA от изходното ниво (СМН претеглен процент, 95% CI за Година 1 и Година 2)	29,2% (23,9%, 34,5%)	35,5% (30,1%, 40,9%)	31,8% (26,6%, 37,0%)	37,2% (31,4%, 42,9%)	38,2% (32,8%, 43,7%)	37,4% (31,7%, 43,0%)
Разлика в СМН претеглен (95% CI за Година 1 и 2)	-2,6% (-10,0%, 4,9%)	3,5% (-4,0%, 11,1%)		-0,2% (-8,2%, 7,8%)	0,2% (-7,6%, 8,1%)	

Резултати за ефикасност	YOSEMITE			RHINE		
	Фарицимаб Q8W N = 315	Фарицимаб с коригиране на приложението до Q16W N = 313	Афлиберцепт Q8W N = 312	Фарицимаб Q8W N = 262	Фарицимаб с коригиране на приложението до Q16W N = 270	Афлиберцепт Q8W N = 259
Процент пациенти, избегнали загуба на най-малко 15 букви в ВСВА от изходното ниво (СМН претеглен процент, 95% CI за Година 1 и 2)	98,1% (96,5%, 99,7%)	98,6% (97,2%, 100,0%)	98,9% (97,6%, 100,0%)	97,6% (95,7%, 99,5%)	97,8% (96,1%, 99,5%)	98,0% (96,2%, 99,7%)
Разлика в СМН претеглен % (95% CI за Година 1 и 2)	-0,8% (-2,8%, 1,3%)	-0,3% (-2,2%, 1,5%)		-0,4% (-2,9%, 2,2%)	-0,2% (-2,6%, 2,2%)	

*Средно от седмици 48, 52, 56

BCVA: Best Corrected Visual Acuity

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (Проучване на ранното лечение на диабетната ретинопатия)

CI: Доверителен интервал

LS: Least Square (Най-малки квадрати)

СМН: Метод на Cochran–Mantel–Haenszel; статистически тест, който генерира оценка на връзка с бинарен резултат и се използва за оценка на категорични променливи.

Бележка: СМН претеглен % за рамото на афлиберцепт представлява сравнение на фарицимаб Q8W спрямо афлиберцепт; съответният СМН обаче претеглен % за сравнение на фарицимаб с коригиране на приложението спрямо афлиберцепт е подобен на показанията по-горе.

Таблица 5: Резултати за ефикасност при посещенията за първична крайна точка в Година 1^a и Година 2^b в RHINE

Резултати за ефикасност	RHINE					
	Година 1			Година 2		
	Фарицимаб Q8W N = 317	Фарицимаб с коригиране на приложението до Q16W N = 319	Афлиберцепт Q8W N = 315	Фарицимаб Q8W N = 259	Фарицимаб с коригиране на приложението до Q16W N = 282	Афлиберцепт Q8W N = 254
Средна промяна от изходното ниво на BCVA, измерена чрез буквен скор ETDRS (97,5% CI за Година 1 и 95% CI за Година 2)	11,8 (10,6, 13,0)	10,8 (9,6, 11,9)	10,3 (9,1, 11,4)	10,9 (9,5, 12,3)	10,1 (8,7, 11,5)	9,4 (7,9, 10,8)
Разлика в средните стойности по метода на LS (97,5% CI за Година 1 и 95% CI за Година 2)	1,5 (-0,1, 3,2)	0,5 (-1,1, 2,1)		1,5 (-0,5, 3,6)	0,7 (-1,3, 2,7)	
Процент пациенти с подобрение най-малко 15 букви на BCVA от изходното ниво (СМН претеглен процент, 95% CI за Година 1 и Година 2)	33,8% (28,4%, 39,2%)	28,5% (23,6%, 33,3%)	30,3% (25,0%, 35,5%)	39,8% (34,0%, 45,6%)	31,1% (26,1%, 36,1%)	39,0% (33,2%, 44,8%)
Разлика в СМН претеглен (95% CI за Година 1 и 2)	3,5% (-4,0%, 11,1%)	-2,0% (-9,1%, 5,2%)		0,8% (-7,4%, 9,0%)	-8% (-15,7%, -0,3%)	
Процент пациенти, избегнали загуба на най-малко 15 букви в BCVA от изходното ниво (СМН претеглен процент, 95% CI за Година 1 и 2)	98,9% (97,6%, 100,0%)	98,7% (97,4%, 100,0%)	98,6% (97,2%, 99,9%)	96,6% (94,4%, 98,8%)	96,8% (94,8%, 98,9%)	97,6% (95,7%, 99,5%)
Разлика в СМН претеглен % (95% CI за Година 1 и 2)	0,3% (-1,6%, 2,1%)	0,0% (-1,8%, 1,9%)		-1,0% (-3,9%, 1,9%)	-0,7% (-3,5%, 2,0%)	

^a Средно от седмици 48, 52, 56; ^b Средно от седмици 92,96, 100

BCVA: Best Corrected Visual Acuity

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (Проучване на ранното лечение на диабетната ретинопатия)

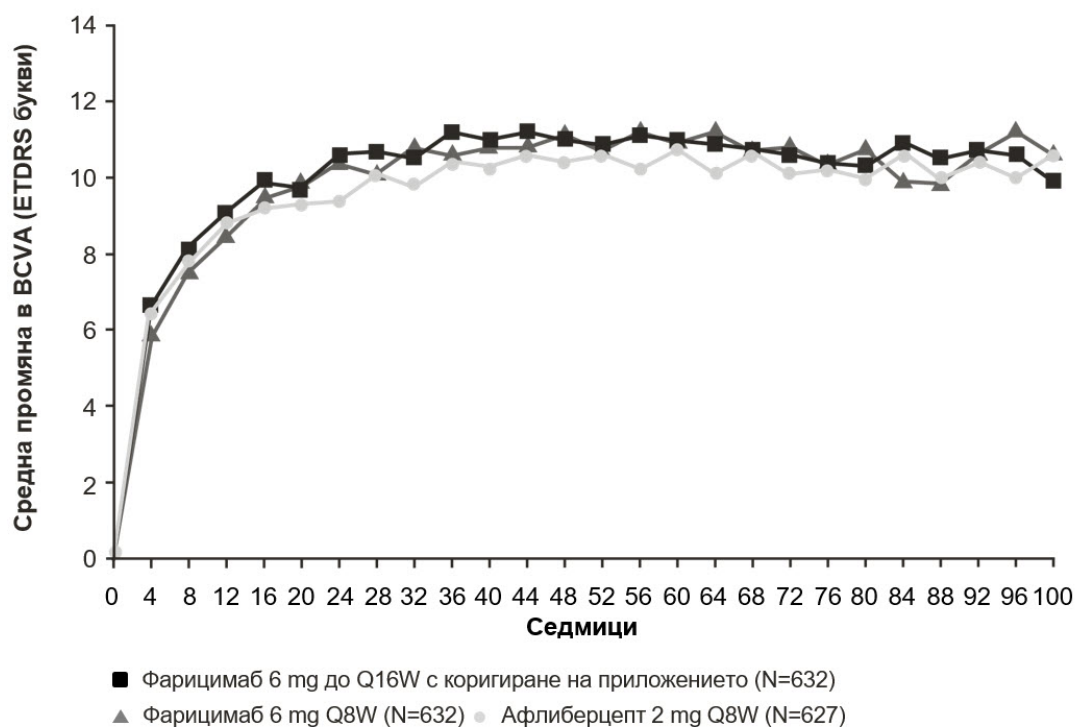
CI: Доверителен интервал

LS: Least Square (Най-малки квадрати)

CMH: Метод на Cochran–Mantel–Haenszel; статистически тест, който генерира оценка на връзка с бинарен резултат и се използва за оценка на категорични променливи.

Бележка: CMH претеглен % за рамото на афлиберцепт представлява сравнение на фарицимаб Q8W спрямо афлиберцепт; съответният CMH обаче претеглен % за сравнение на фарицимаб с коригиране на приложението спрямо афлиберцепт е подобен на показания по-горе.

Фигура 2: Средна промяна в зрителната острота от изходно ниво до Година 2 (седмица 100); комбинирани данни от проучванията YOSEMITE и RHINE



Резултатите за ефикасност при пациентите, които не са лекувани с анти-VEGF средства преди участието си в проучването, и във всички други оценени подгрупи (напр. по възраст, пол, раса, изходно ниво на HbA1c, изходна зрителна острота) във всяко проучване съответстват на резултатите в общата популация.

В проучванията на фарицимаб Q8W и с коригиране на приложението до Q16W, се установява клинично значимо подобрение от изходното ниво до седмица 52 на предварително определената крайна точка за ефикасност – съставния скор NEI VFQ-25, който е сравним с афлиберцепт Q8W и надвишава прага от 4 точки. Фарицимаб Q8W и с коригирано приложение до Q16W също демонстрират клинично значими подобрения от изходното ниво до седмица 52 на предварително определените крайни точки за ефикасност в NEI VFQ-25 дейности на близко разстояние, дейности на далечно разстояние и скорове за шофиране, които са сравними с афлиберцепт Q8W. Величината на тези промени съответства на 15 букви подобрение в BCVA. Сходни проценти пациенти, лекувани с фарицимаб Q8W, фарицимаб с коригиране на приложението до Q16W и афлиберцепт Q8W получават клинично значимо подобрение от ≥ 4 точки от изходно ниво до седмица 52 в предварително определената крайна точка за ефикасност – съставния скор NEI VFQ-25. Резултатите се поддържат към седмица 100.

Допълнителен основен резултат за ефикасност в проучванията при ДМЕ е промяната по скалата за тежест на диабетната ретинопатия на Проучване на ранното лечение на диабетната ретинопатия (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Diabetic Retinopathy Severity Scale, ETDRS-DRSS) от изходното ниво до седмица 52. От 1 891 пациенти, включени в проучванията YOSEMITE и RHINE, 708 и 720 пациенти съответно са подходящи за оценка на крайните точки за ДР.

На изходно ниво скоровете ETDRS-DRSS варират от 10 до 71.

По-голямата част от пациентите, приблизително 60%, имат умерена до тежка степен на непролиферативна ДР (DRSS 43/47/53) на изходно ниво.

Процентът на пациентите, постигнали подобрене в ETDRS-DRSS ≥ 2 стъпки и ≥ 3 стъпки от изходно ниво в седмица 52 и седмица 96 е показан в Таблица 6 и Таблица 7 по-долу.

Таблица 6: Процент пациенти, постигнали подобрене от изходно ниво в скората ETDRS-DRSS ≥ 2 стъпки и ≥ 3 стъпки на седмица 52 и на седмица 96 в YOSEMITE (популация за оценка на ДР)

	YOSEMITE					
	52 Седмици			96 Седмици		
	Фарицимаб Q8W n = 237	Фарицимаб с коригиране на приложението до Q16W n = 242	Афлиберцепт Q8W n = 229	Фарицимаб Q8W n = 220	Фарицимаб с коригиране на приложението до Q16W n = 234	Афлиберцепт Q8W n = 221
Процент пациенти с ≥ 2 стъпки подобрене в ETDRS-DRSS от изходно ниво (СМН претеглен процент)	46,0%	42,5%	35,8%	51,4%	42,8%	42,2%
Претеглена разлика (97,5% CI за Година 1 и 95% за Година 2)	10,2% (1,6%, 18,7%)	6,1% (-2,4%, 14,6%)		9,1% (0,0%, 18,2%)	0,0% (-8,9%, 8,9%)	
Процент пациенти с ≥ 3 стъпки подобрене в ETDRS-DRSS от изходно ниво (СМН претеглен процент)	16,8%	15,5%	14,7%	22,4%	14,6%	20,9%
Претеглена разлика (95% CI за Година 1 и Година 2)	2,1% (-4,3%, 8,6%)	0,6% (-5,8%, 6,9%)		1,5% (-6,0%, 9,0%)	-6,7% (-13,6%, 0,1%)	

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (Проучване на ранното лечение на диабетната ретинопатия)
CI: Доверителен интервал

CMH: Метод на Cochran–Mantel–Haenszel; статистически тест, който генерира оценка на връзка с бинарен резултат и се използва за оценка на категорични променливи.

Бележка: CMH претеглен % за рамото с афлиберцепт представлява сравнение на фарицимаб Q8W спрямо афлиберцепт; въпреки това, съответният CMH претеглен % за сравнение на фарицимаб с коригиране на приложението спрямо афлиберцепт е подобен на показания по-горе.

Таблица 7: Процент пациенти, които получават подобрене от изходно ниво в скоря ETDRS-DRSS ≥ 2 стъпки и ≥ 3 стъпки на седмица 52 и на седмица 96 в RHINE (популация за оценка на ДР)

	RHINE					
	52 Седмици			96 Седмици		
	Фарицимаб Q8W n = 231	Фарицимаб с коригиране на приложението до Q16W n = 251	Афлиберцепт Q8W n = 238	Фарицимаб Q8W n = 214	Фарицимаб с коригиране на приложението до Q16W n = 228	Афлиберцепт Q8W n = 203
Процент пациенти с ≥ 2 стъпки подобрене в ETDRS-DRSS от изходно ниво (CMH претеглен процент)	44,2%	43,7%	46,8%	53,5%	44,3%	43,8%
Претеглена разлика (97,5% CI за Година 1 и 95% за Година 2)	-2,6% (-11,3%, 6,2%)	-3,5% (-12,1%, 5,1%)		9,7% (0,4%, 19,1%)	0,3% (-8,9%, 9,5%)	
Процент пациенти с ≥ 3 стъпки подобрене в ETDRS-DRSS от изходно ниво (CMH претеглен процент)	16,7%	18,9%	19,4%	25,1%	19,3%	21,8%
Претеглена разлика (95% CI за Година 1 и Година 2)	-0,2% (-5,8%, 5,3%)	-1,1% (-8,0%, 5,9%)		3,3% (-4,6%, 11,3%)	-2,7% (-10,2%, 4,8%)	

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (Проучване на ранното лечение на диабетната ретинопатия)

CI: Доверителен интервал

CMH: Метод на Cochran–Mantel–Haenszel; статистически тест, който генерира оценка на връзка с бинарен резултат и се използва за оценка на категорични променливи.

Бележка: CMH претеглен % за рамото на афлиберцепт представлява сравнение на фарицимаб Q8W спрямо афлиберцепт; съответният CMH обаче претеглен % за сравнение на фарицимаб с коригиране на приложението спрямо афлиберцепт е подобен на показания по-горе.

Ефектите от лечението в подгрупите, подходящи за оценка (напр. по предходно анти-VEGF лечение, възраст, пол, раса, HbA1c на изходно ниво и зрителна острота на изходно ниво) във всяко проучване като цяло съответстват на резултатите в общата популация.

Ефектите от лечението в подгрупите по тежест на ДР на изходно ниво са различни и показват най-голямо подобрене в DRSS с ≥ 2 стъпки сред пациенти с умерено тежка и тежка

непролиферативна ДР, като приблизително 90% от пациентите получават подобрене във всички рамена на лечение и в двете проучвания.

До седмица 100, честотата на очни нежелани събития в проучваното око е 49,7%, 49,2% и 45,4%, а на нежелани събития, които не са свързани с очите, е 73,0%, 74,2% и 75,7% съответно в рамената на фарицимаб Q8W, фарицимаб до Q16W и афлиберцепт Q8W (вж. точка 4.4 и 4.8).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Vabysmo във всички подгрупи на педиатричната популация при нВМД и ДМЕ (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фарицимаб се прилага интравитреално за оказване на локални ефекти в окото.

Абсорбция и разпределение

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ (включващ нВМД и ДМЕ N = 2 246), е изчислено, че максималните плазмени концентрации на несвързания (несвързан с VEGF-A и Ang-2) фарицимаб (C_{max}) се наблюдават приблизително 2 дни след дозата. Изчислено е, че средната ($\pm SD$ [стандартно отклонение]) плазмена C_{max} е 0,23 (0,07) $\mu g/ml$ и 0,22 (0,07) $\mu g/ml$ съответно при пациенти с нВМД и с ДМЕ. Прогнозира се, че след многократно приложение средните най-ниски плазмени концентрации на несвързания фарицимаб ще бъдат 0,002-0,003 $\mu g/ml$ при приложение Q8W.

Фарицимаб показва пропорционална на дозата фармакокинетика (въз основа на C_{max} и AUC) в дозовия диапазон 0,5 mg – 6 mg. Не се установява видимо кумулиране на фарицимаб в стъкловидното тяло или в плазмата след приложение веднъж месечно.

Прогнозира се, че максималните плазмени концентрации на несвързан фарицимаб ще бъдат приблизително 600 и 6 000 пъти по-ниски отколкото съответно в камерната и във витреалната течност. Поради това няма вероятност от системни фармакодинамични ефекти, което се подкрепя допълнително от липсата на значими промени на концентрацията на несвързан VEGF и Ang-2 в плазмата след лечение с фарицимаб в клиничните проучвания.

Популационният фармакокинетичен анализ показва ефект на възрастта и телесното тегло съответно върху очната или системната фармакокинетика на фарицимаб. Счита се, че и двата ефекта не са клинично значими; не е необходимо коригиране на дозата.

Биотрансформация и елиминиране

Фарицимаб е терапевтично средство на базата на протеини, следователно метаболизмът и елиминирането му не са напълно охарактеризирани. Очаква се фарицимаб да се катаболизира в лизозомите до малки пептиди и аминокиселини, които може да се екскретират през бъбреците по начин, подобен на елиминирането на ендогенния IgG.

Профилът плазмена концентрация-време на фарицимаб намалява успоредно с профилите концентрация-време на камерната и витреалната течност. Изчисленият среден полуживот в окото и привиден системен полуживот на фарицимаб е 7,5 дни.

Специални популации

Старческа възраст

В четирите клинични проучвания фаза III приблизително 60% (1 149/1 929) от пациентите, рандомизирани за лечение с фарицимаб, са на възраст ≥ 65 години. Популационен

фармакокинетичен анализ показва ефект на възрастта върху очната фармакокинетика на фарицимаб. Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти на 65 и повече години (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Не са провеждани специални проучвания с фарицимаб при пациенти с бъбречно увреждане. Фармакокинетичният анализ на пациентите във всички клинични проучвания, 64% от които имат бъбречно увреждане (лека степен 38%, умерена степен 24% и тежка степен 2%), не показва разлики по отношение на системната фармакокинетика на фарицимаб след интравитреално приложение на фарицимаб. Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

Не са провеждани специални проучвания с фарицимаб при пациенти с чернодробно увреждане. Въпреки това, в тази популация няма нужда от специални съображения, тъй като метаболизмът се извършва чрез протеолиза и не зависи от чернодробната функция. Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

Други специални популации

Системната фармакокинетика на фарицимаб не се влияе от расата. Няма данни полът да повлиява клинично значимо системната фармакокинетика на фарицимаб. Не е необходимо коригиране на дозата.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не са провеждани проучвания на канцерогенния или мутагенния потенциал на фарицимаб.

При бременни дългоопашати макаци интравенозни инжекции с фарицимаб, водещи до експозиция в серума (C_{max}) над 500 пъти максималната експозиция при хора, не предизвикват токсичност за развитието или тератогенност, и нямат ефект върху теглото или структурата на плацентата. Въпреки това, въз основа на фармакологичния си ефект, фарицимаб трябва да се счита за потенциално тератогенен и ембрио-/фетотоксичен.

Системната експозиция след очно приложение на фарицимаб е много ниска.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

L-хистидин
Оцетна киселина 30% (за корекция на рН)
L-метионин
Полисорбат 20
Натриев хлорид
D-захароза
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

30 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Преди приложение неотвореният флакон може да се съхранява на стайна температура, 20°C до 25°C, за период до 24 часа.

Осигурете незабавно инжектиране след приготвянето на дозата.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

0,24 ml стерилен разтвор в стъклен флакон с гумена запушалка с покритие, запечатан с алуминиева обкатка с жълт пластмасов отчупващ се диск.

Опаковка от 1 флакон и 1 тъпа филтърна игла за прехвърляне (18G x 1½ инча, 1,2 mm x 40 mm, 5 µm).

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Да не се разклаща.

Флаконът съдържа повече от препоръчителната доза 6 mg. Не трябва се използва целият обем на напълване на флакона (0,24 ml). Излишният обем трябва да се отстрани преди инжектирането. Инжектирането на целия обем на флакона води до предозиране. Дозата за инжектиране трябва да отговаря на делението 0,05 ml, т.е. 6 mg фарицимаб.

Vabysmo трябва да се прегледа визуално след изваждане от хладилника и преди приложение. Ако в разтвора има видими частици или е мътен, флаконът не трябва да се използва.

Съдържанието на флакона и филтърната игла за прехвърляне са стерилни и са само за еднократна употреба. Не използвайте, ако опаковката, флаконът и/или филтърната игла за прехвърляне са повредени или с изтекъл срок на годност. Подробни указания за употреба са дадени в листовката.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639
Grenzach-Wyhlen
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1683/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 15 септември 2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите) на биологично активното(ите) вещество(а)

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377
Penzberg
Германия

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str 1
79639
Grenzach-Whylen
Германия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1,8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускането на Vabysmo на пазара във всяка държава-членка притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да съгласува съдържанието и формата на обучителната програма, включително средствата за комуникация, начините на разпределение и всички други аспекти на програмата, с националния компетентен орган.

Обучителната програма има за цел адекватно да информира пациентите/обгрижващите ги лица за рисковете, свързани с Vabysmo, основните признаци и симптоми при тези рискове, както и за това кога да потърсят спешно лекарска помощ, за да се сведат до минимум рисковете и всички произтичащи от тях усложнения, като се насърчава незабавна намеса.

Във всяка държава-членка, в която Vabysmo е на пазара, ПРУ трябва да осигури на всички пациенти/обгрижващи лица, които се очаква да използват Vabysmo, достъп до следния обучителен пакет:

- Пакет с информация за пациента

Пакетът с информация за пациента се състои от листовката за пациента и ръководство за пациента/обгрижващото лице. Ръководството за пациента/обгрижващото го лице се предоставя в писмен и аудио формат, и трябва да съдържа следните елементи:

- Описание на неоваскуларната възрастообусловена макулна дегенерация (нВМД) и диабетния макулен едем (ДМЕ)
- Описание на Vabysmo, действието му и какво да се очаква от лечението с Vabysmo
- Описание на основните признаци и симптоми при основните рискове, свързани с Vabysmo, т.е. инфекциозен ендофталмит и вътреочно възпаление
- Описание за това кога да се търси спешна помощ от медицинския специалист, ако се появят признаците и симптомите при тези рискове
- Препоръки за адекватни грижи след инжекцията

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vabysmo 120 mg/ml инжекционен разтвор
фарицимаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един ml от разтвора съдържа 120 mg фарицимаб.
Всеки флакон съдържа 28,8 mg фарицимаб (120 mg/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: L-хистидин, оцетна киселина, L-метионин, полисорбат 20, натриев хлорид, захароза, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 x 0,24 ml флакон

1 филтърна игла

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Само за еднократна употреба
Преди употреба прочетете листовката
Интравитреално приложение
Единична доза: 6 mg/0,05 ml
28,8 mg/0,24 ml

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник

Да не се замразява

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1683/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC

SN

NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ
ФЛАКОН**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Vabysmo 120 mg/ml инжекционен разтвор
фарицимаб
Интравитреално приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР<, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА >

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

28,8 mg/0,24 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Vabysmo 120 mg/ml инжекционен разтвор фарицимаб (faricimab)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Vabysmo и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Vabysmo
3. Как се използва Vabysmo
4. Възможни нежелани реакции
5. Как се съхранява Vabysmo
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Vabysmo и за какво се използва

Какво представлява Vabysmo и за какво се използва

Vabysmo съдържа активното вещество фарицимаб, което принадлежи към група лекарства, наречени антинеоваскуларизиращи средства.

Вашият лекар ще инжектира Vabysmo в окото Ви за лечение на очни нарушения, наречени:

- неоваскуларна (влажна) възрастообусловена макулна дегенерация (нВМД),
- зрително увреждане, дължащо се на диабетен макулен едем (ДМЕ).

Тези заболявания засягат макулата – централната част от ретината (светлочувствителният слой в задната част на окото) – която отговаря за детайлното централно зрение. нВМД се причинява от разрастване на неестествени кръвоносни съдове, които пропускат кръв и течност към макулата, а ДМЕ се причинява от пропускливи кръвоносни съдове, които причиняват оток на макулата.

Как действа Vabysmo

Vabysmo специфично разпознава и блокира активността на протеини, известни като ангиопоетин-2 и съдов ендотелен растежен фактор А. Когато тези протеини присъстват в повисоки от нормалните нива, те може да предизвикат разрастване на неестествени кръвоносни съдове и/или увреждане на нормалните кръвоносни съдове с изтичане в макулата, което причинява оток или увреждане, което може да се отрази отрицателно на зрението. Като се прикрепя към тези протеини, Vabysmo може да блокира тяхното действие и да предотврати разрастването на неестествени кръвоносни съдове, пропускането и отичането. Vabysmo може да подобри заболяването и/или да забави влошаването му, като по този начин да поддържа или дори да подобри зрението Ви.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Vabysmo

Не използвайте Vabysmo:

- ако сте алергични към фарицимаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).
- ако имате активна или предполагаема инфекция във или около окото.
- ако имате болка или зачервяване в окото (очно възпаление).

Ако нещо от горните се отнася до Вас, кажете на Вашия лекар. Не трябва да Ви се прилага Vabysmo.

Предупреждения и предпазни мерки

Кажете на Вашия лекар, преди да Ви се приложи Vabysmo:

- ако имате глаукома (очно заболяване, обикновено причинено от високо налягане в окото).
- ако имате анамнеза за виждане на проблясъци или мътнини (тъмни плуващи петна) и ако имате внезапно повишаване на размера и броя на мътнините.
- ако сте имали очна операция през последните четири седмици или ако се планира очна операция през следващите четири седмици.
- ако някога сте имали очни заболявания или сте получавали лечение на очите.

Кажете незабавно на Вашия лекар, ако:

- получите внезапна загуба на зрение.
- получите признаци на възможна очна инфекция или възпаление, като например влошаващо се зачервяване на окото, болка в окото, засилен очен дискомфорт, замъглено или намалено зрение, повишен брой малки частици в зрителното поле, повишена чувствителност към светлина.

Освен това е важно да знаете, че:

- безопасността и ефикасността на Vabysmo при едновременно приложение в двете очи не са проучвани и такава употреба може да доведе до повишен риск от получаване на нежелани реакции.
- при някои пациенти инжекциите с Vabysmo може да причинят временно повишение на налягането в окото (вътреочно налягане) в рамките на 60 минути след инжекцията. Вашият лекар ще проследява това след всяка инжекция.
- Вашият лекар ще провери дали имате други рискови фактори, които може да повишат вероятността от разкъсване или отлепване на един от слоевете в дъното на окото (отлепване или разкъсване на ретината и отлепване или разкъсване на ретиналния пигментен епител), като в такъв случай Vabysmo трябва да се прилага внимателно.

Когато се прилагат и други лекарства, които действат по подобен начин на Vabysmo, съществува риск от кръвни съсиреци, които да запушат кръвоносните съдове (събития на артериална тромбоемболия), което може да доведе до сърдечен инфаркт или инсулт. Тъй като малки количества от лекарството преминават в кръвта, съществува теоретичен риск от такива събития след инжектиране на Vabysmo в окото.

Има само ограничен опит в лечението на:

- пациенти с активни инфекции
- пациенти с нВМД на възраст 85 години и повече
- пациенти с ДМЕ поради захарен диабет тип I
- пациенти с диабет с високи средни стойности на кръвната захар (Hb1Ac над 10%)
- пациенти с диабет с очно заболяване, наречено пролиферативна диабетна ретинопатия, причинено от диабет
- пациенти с диабет с високо кръвно налягане над 140/90 mmHg и заболяване на кръвоносните съдове

- пациенти с ДМЕ, които получават инжекции през период, по-кратък от 8 седмици за дълъг период от време.

Има само ограничен опит в лечението на пациенти, които получават инжекции през период, по-кратък от веднъж на 8 седмици за дълъг период от време, като тези пациенти може да бъдат с повишен риск от нежелани реакции.

Няма опит в лечението на:

- пациенти с диабет, с високо кръвното налягане, което не е под контрол.

Ако някое от горепосочените се отнася за Вас, Вашият лекар ще обмисли тази липса на информация по време на лечението Ви с Vabysmo.

Деца и юноши

Употребата на Vabysmo при деца и юноши не е проучвана, защото нВМД и ДМЕ възникват предимно при възрастни.

Други лекарства и Vabysmo

Кажете на Вашия лекар, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.

Бременност и кърмене

Vabysmo не е проучван при бременни жени. Vabysmo не трябва да се използва по време на бременност, освен ако потенциалната полза за пациентката не надхвърля потенциалния риск за нероденото дете.

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар, преди да Ви се приложи това лекарство.

Не се препоръчва кърмене по време на лечение с Vabysmo, защото не е известно дали Vabysmo преминава в кърмата при хора.

Жени, които могат да забременеят, трябва да използват ефективен метод за предпазване от забременяване по време на лечението и в продължение на най-малко три месеца след спиране на лечението с Vabysmo. Ако забременеете или мислите, че сте бременна по време на лечение, кажете веднага на Вашия лекар.

Шофиране и работа с машини

След Вашата инжекция Vabysmo може да имате временни проблеми със зрението (например замъглено зрение). Не шофирайте и не работете с машини, докато те продължават.

Vabysmo съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как се използва Vabysmo

Как се прилага Vabysmo

Препоръчителната доза е 6 mg фарицимаб.

Неоваскуларна (влажна) възрастообусловена макулна дегенерация (нВМД)

- Ще се лекувате с една инжекция всеки месец през първите 4 месеца.
- След това може да получавате инжекции до веднъж на 4 месеца. Вашият лекар ще определи интервала на лечение въз основа на състоянието на окото Ви.

Увреждане на зрението поради диабетен макулен едем (ДМЕ)

- Ще се лекувате с една инжекция всеки месец през първите 4 месеца.
- След това може да получавате инжекции до веднъж на 4 месеца. Вашият лекар ще определи интервала на лечение въз основа на състоянието на окото Ви.

Начин на приложение

Vabysmo се инжектира в окото (интравитреална инжекция) от лекар с опит в поставянето на вътреочни инжекции.

Преди инжекцията Вашият лекар ще използва дезинфектираща промивка за очи, за да изчисти внимателно окото за предотвратяване на инфекция. Вашият лекар ще накапе една капка в окото (локален анестетик), за да обезчувстви окото за намаляване или предотвратяване на болка от инжекцията.

Колко ще продължи лечението с Vabysmo

Това е продължително лечение, възможно е да продължи месеци или години. Вашият лекар редовно ще наблюдава състоянието Ви, за да проверява дали лечението има желан ефект. В зависимост от това как се повлиявате от лечението с Vabysmo, Вашият лекар може да поиска да преминете към по-често или по-рядко приложение.

Ако сте пропуснали доза Vabysmo

Ако сте пропуснали доза, насрочете си нов час с Вашия лекар възможно най-скоро.

Ако сте спрели употребата на Vabysmo

Говорете с Вашия лекар преди да спрете лечението. Спирането на лечението може да увеличи риска от загуба на зрение и зрението Ви може да се влоши.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Нежеланите реакции на Vabysmo инжекция се дължат или на самото лекарство, или на процедурата на инжектиране, като засягат предимно окото.

Някои нежелани реакции може да бъдат сериозни

Свържете се **незабавно** с Вашия лекар, ако имате някои от следните симптоми, които са признаци на алергични реакции, възпаление или инфекции:

- болка в окото, повишен дискомфорт, влошаващо се зачервяване на окото, замъглено или намалено зрение, по-голям брой малки частици в зрителното поле или повишена чувствителност към светлина – това са признаци на възможна очна инфекция, възпаление или алергична реакция.
- внезапно намаление или промяна на зрението.

Други възможни нежелани реакции

Други нежелани реакции, които може да настъпят след лечение с Vabysmo, включват изброените по-долу.

Повечето нежеланите реакции са леки до умерени и обикновено изчезват в рамките на седмица след всяка инжекция.

Свържете се с Вашия лекар, ако някоя от следните нежелани реакции стане тежка.

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- Помътняване на лещата на окото (катаракта)

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- Разкъсване на ретината (слоят в задната част на окото, който долавя светлината) или на някой от нейните слоеве
- Отлепване на стъкловидното тяло (гелоподобна субстанция, която изпълва централната част на окото)
- Повишаване на налягането вътре в окото (повишено вътреочно налягане)
- Кървене от малките кръвоносни съдове във външния слой на окото (кръвоизлив в конюнктивата)
- Движещи се петна или тъмни форми в зрителното поле (мътнини в стъкловидното тяло)
- Болка в окото
- Повишено образуване на сълзи (повишена лакримация)
- Драскотини на роговицата, увреждане на прозрачния слой на очната ябълка, който покрива ириса (абразия на роговицата)
- Дразнене в окото

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души):

- Сериозно възпаление или инфекция вътре в окото (ендофталмит)
- Възпаление на гелообразното вещество вътре в окото/зачервено око (витреит)
- Възпаление на ириса и околните тъкани в окото (ирит, иридоциклит, увеит)
- Кървене в окото (кръвоизлив в стъкловидното тяло)
- Очен дискомфорт
- Сърбеж
- Зачервено око (очна/конюнктивална хиперемия)
- Усещане за чуждо тяло в окото
- Замъглено зрение
- Намалена острота на зрението
- Болка по време на процедурата (процедурна болка)
- Отлепване на ретината

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- Временно намаление на остротата на зрението
- Замъгляване на лещата, вследствие на травма (травматична катаракта)

Когато се прилагат и други лекарства, които действат по подобен начин на Vabysmo, съществува риск от кръвни съсиреци, които да запушат кръвоносните съдове (събития на артериална тромбоемболия), което може да доведе до сърдечен инфаркт или инсулт. Тъй като малки количества от лекарството преминават в кръвта, съществува теоретичен риск от такива събития след инжектиране на Vabysmo в окото.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите

нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как се съхранява Vabysmo

Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра носи отговорност за съхранението на това лекарство и за правилното изхвърляне на неизползвания продукт. Информацията по-долу е предназначена за медицински специалисти.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до:“ и върху етикета след „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Преди употреба неотвореният флакон може да се съхранява на стайна температура, 20°C до 25°C, за период до 24 часа.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Vabysmo

- Активното вещество е фарицимаб. Един ml инжекционен разтвор съдържа 120 mg фарицимаб. Всеки флакон съдържа 28,8 mg фарицимаб в 0,24 ml разтвор. Това осигурява използваемо количество за доставяне на единична доза 0,05 ml разтвор, съдържащ 6 mg фарицимаб.
- Другите съставки са: L-хистидин, оцетна киселина 30%, L-метионин, натриев хлорид, захароза, полисорбат 20, вода за инжекции.

Как изглежда Vabysmo и какво съдържа опаковката

Vabysmo е бистър до опалесцентен, безцветен до кафеникаво-жълт разтвор.

Опаковка от един стъклен флакон и една стерилна 5 µm тъпа филтърна игла за прехвърляне (18G x 1½ инча, 1,2 mm x 40 mm) само за еднократна употреба.

Притежател на разрешението за употреба

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639
Grenzach-Wyhlen
Германия

Производител

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str 1
79639

Grenzach-Whylen
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland

Roche Продукти (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Malta

(See Ireland)

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88.

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Κύπρος
Γ.Α.Σταμάτης & Σια Ατδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Sverige
Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

United Kingdom (Northern Ireland)
Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Дата на последно преразглеждане на листовката

Ποдробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Преди да започнете:

- Прочетете внимателно всички указания, преди да използвате Vabysto.
- Комплектът Vabysto включва стъклен флакон и филтърна игла за прехвърляне. Стъкленият флакон е само да една доза. Филтърната игла е само за еднократна употреба.
- Vabysto трябва да се съхранява в хладилник при температура между 2°C до 8°C.

Да не се замразява.

Да не се разклаща.

- Оставете Vabysto да достигне стайна температура, 20°C до 25°C, преди да продължите с приложението. Съхранявайте флакона в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.
- Флаконът Vabysto може да се съхранява на стайна температура за период до 24 часа.
- Флаконът Vabysto трябва да се прегледа визуално преди приложение. Vabysto е бистър до опалесцентен и безцветен до кафеникаво-жълт разтвор.

Не използвайте, ако се виждат частици, помътняване или промяна на цвета.

Не използвайте, ако опаковката, флаконът и/или филтърната игла за прехвърляне са с изтекъл срок на годност, повредени или са били отворяни (вж. **Фигура А**).

- Използвайте асептична техника за приготвянето на интравитреалната инжекция.



Фигура А

Указания за употреба на флакона:

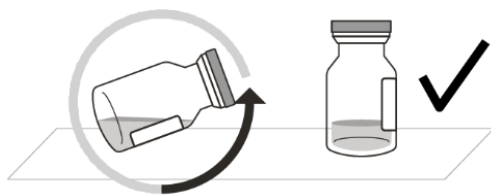
1. Съберете следните материали:

- Един флакон Vabysto (включен)
- Една стерилна тъпа филтърна игла за прехвърляне 5 микрона 18G x 1½ инча, 1,2 mm x 40 mm (включена)
- Една стерилна спринцовка Луер лок от 1 ml с деление за доза 0,05 ml (**не е включена**)
- Една стерилна инжекционна игла 30G x ½ инча (**не е включена**)

Обърнете внимание, че се препоръчва инжекционна игла 30G, за да се избегне повишен натиск при инжектиране, който може да се получи с игли с по-малък диаметър.

- Тампон, напоен със спирт (**не е включен**).

2. Сложете флакона в изправено положение върху равна повърхност (за около 1 минута) след изваждането му от опаковката, за да осигурите събирането на цялата течност на дъното на флакона (вж. **Фигура Б**). Леко потупайте флакона с пръст (вж. **Фигура В**), тъй като течността може да е полепнала по върха му.



Фигура Б



Фигура В

3. Махнете отчупващото се капаче на флакона (вж. **Фигура Г**) и избършете гумената запушалка на флакона с тампон, напоен със спирт (вж. **Фигура Д**).

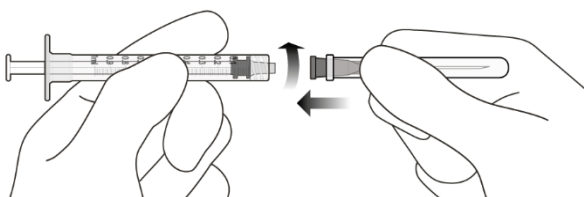


Фигура Г



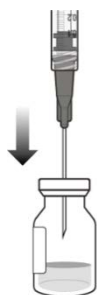
Фигура Д

4. Асептично и здраво прикрепете включената филтърна игла за прехвърляне 18G x 1½ инчова към спринцовка Луер лок от 1 ml (вж. **Фигура Е**).

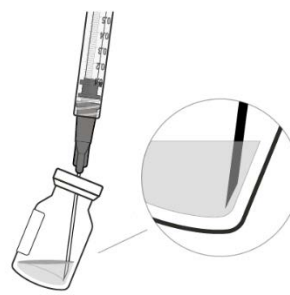


Фигура Е

5. Като използвате асептична техника, въведете филтърната игла за прехвърляне в центъра на гумената запушалка на флакона (вж. **Фигура Ж**), натиснете навътре докрай, след това наклонете леко флакона, така че иглата да докосне ръба на дъното на флакона (вж. **Фигура З**).

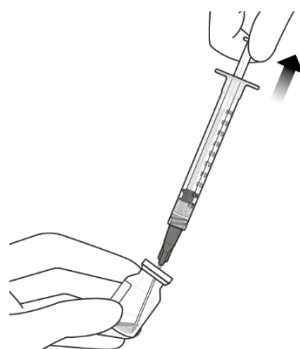


Фигура Ж



Фигура З

6. Дръжте флакона леко наклонен и **бавно** изтеглете цялата течност от флакона (вж. **Фигура И**). Дръжте скосения край на филтърната игла за прехвърляне потопен в течността, за да избегнете вкарването на въздух.

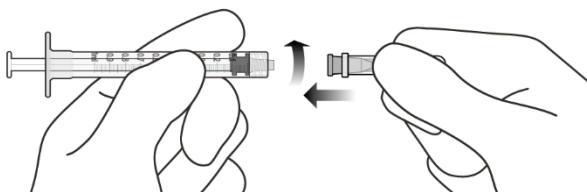


Фигура И

7. Уверете се, че буталото е изтеглено достатъчно, когато изпразвате флакона, за да се изпразни напълно филтърната игла за прехвърляне (вж. **Фигура И**).
8. Отстранете филтърната игла за прехвърляне от спринцовката и я изхвърлете в съответствие с местните изисквания.

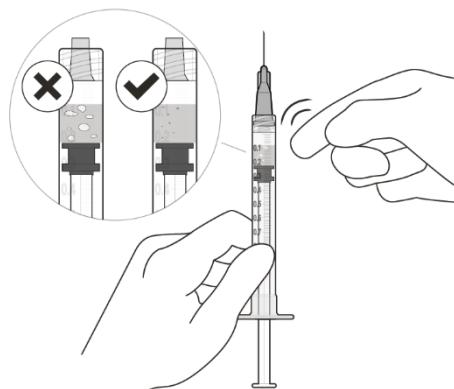
Не използвайте филтърната игла за прехвърляне за интравитреалната инжекция.

9. Асептично и здраво прикрепете инжекционна игла 30G x ½ инча към спринцовката Луер лок (вж. **Фигура Й**).



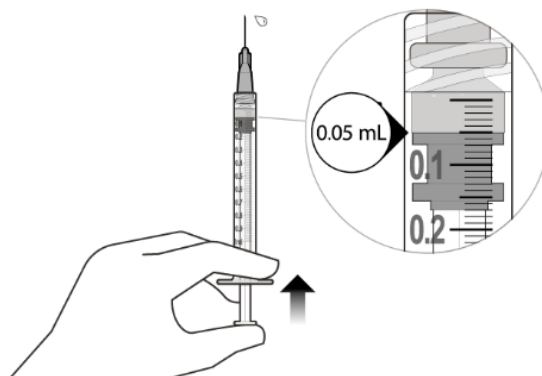
Фигура Й

10. Внимателно махнете пластмасовия предпазител на иглата, като го издърпате без да го огъвате.
11. За да проверите за въздушни мехурчета, дръжте спринцовката с иглата, насочена нагоре. Ако има мехурчета, леко потупайте спринцовката с пръст докато мехурчетата се издигнат до върха (вж. **Фигура К**).



Фигура К

12. Внимателно изгонете въздуха от спринцовката и иглата и **бавно** натиснете буталото, така че върхът на гумения стопер да се изравни с делението за доза 0,05 ml. Спринцовката е готова за инжектиране (вж. **Фигура Л**). Осигурете **незабавно** поставяне на инжекцията след подготвянето на дозата.



Фигура Л

13. Инжектирайте бавно, докато гуменият стопер достигне края на спринцовката, за да се достави обемът от 0,05 ml. Уверете се, че цялата доза е доставена, като проверите дали гуменият стопер е достигнал края на цилиндъра на спринцовката.

Излишният обем трябва да се отстрани преди инжектиране. Дозата за инжектиране трябва да отговаря на делението 0,05 ml, за да се избегне предозиране.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.