

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vabysmo 120 mg/ml injektioneste, liuos

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Farisimabi on nisäkässoluviljelmässä yhdistelmä-DNA-tekniikalla, kiinanhamsterin munasarjasoluissa (CHO), tuotettu humanisoitu vasta-aine.

Yksi ml injektionestettä, liuosta, sisältää 120 mg farisimabia.

Yksi injektioipullo sisältää 28,8 mg farisimabia 0,24 ml:ssa liuosta. Tästä saadaan käyttöannokseksi 0,05 ml:n kerta-annos liuosta, joka sisältää 6 mg farisimabia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

Kirkas tai opalisoiva, väritön tai ruskehtavankeltainen liuos, jonka pH on 5,5 ja osmolaliteetti on 270–370 mosm/kg.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Vabysmo on tarkoitettu aikuisille potilaille

- neovaskulaarisen (kostean) silmänpohjan ikärappeuman (nAMD) hoitoon
- diabeettisesta makulaturvotuksesta (DME) aiheutuneen näkökyvyn heikkenemisen hoitoon.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Tämän lääkevalmisteen saa annostella lääkäri, jolla on kokemusta lasiaiseen annettavista injektioista. Yhtä injektioipulloa tulee käyttää vain yhden silmän hoitoon (injektioipullostta otetaan yksi käyttöannos 0,05 ml liuosta, joka sisältää 6 mg farisimabia).

#### Annostus

#### Kostea silmänpohjan ikärappeuma

Suosittelun annos on 6 mg (0,05 ml liuosta) injektiona lasiaiseen 4 viikon välein (kuukausittain) neljän ensimmäisen annoksen ajan.

Tämän jälkeen tautiaktiivisuus suositellaan arvioimaan näöntarkkuuden ja/tai anatomisen hoitovasteen perusteella 20 ja/tai 24 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta, jotta hoitoa voidaan säätää yksilöllisesti. Potilaille, joilla ei ole tautiaktiivisuutta, tulee harkita farisimabin antamista 16 viikon (4 kuukauden) välein. Potilaille, joilla on tautiaktiivisuutta, tulee harkita hoitoa 8 viikon (2 kuukauden) tai 12 viikon (3 kuukauden) välein. 8 viikon välein annettavien injektioiden antovälistä tai sitä lyhyemmästä

antovälistä on vain rajallisesti turvallisuutta koskevaa tietoa. Seuranta hoitokäyntien välillä tulee ajoittaa potilaan tilan ja lääkärin arvion perusteella. Kuukausittainen seuranta injektioiden välillä ei ole välttämätöntä.

### Diabeettisesta makulaturvotuksesta aiheutunut näkökyvyn heikkeneminen

Suosittelun annos on 6 mg (0,05 ml liuosta) injektiona lasiaiseen 4 viikon välein (kuukausittain) neljän ensimmäisen annoksen ajan.

Tämän jälkeen hoitoväliä pidennetään yksilöllisesti (treat-and-extend approach). Antovälin pidentäminen perustuu lääkärin arvioon potilaan näöntarkkuudesta ja/tai anatomisesta hoitovasteesta; antoväli voidaan pidentää enintään 4 viikkoa kerrallaan enintään 16 viikkoon (4 kuukauteen). Jos potilaan näkökyky ja/tai anatominen hoitovaste muuttuu, hoidon antoväliä pitää muuttaa vastaavasti, ja antoväliä pitää lyhentää, jos potilaan näkökyky ja/tai anatominen hoitovaste heikkenee (ks. kohta 5.1). Alle 4 viikon annettavien injektioiden antoväliä ei ole tutkittu. Seuranta hoitokäyntien välillä tulee ajoittaa potilaan tilan ja lääkärin arvion perusteella. Kuukausittainen seuranta injektioiden välillä ei ole välttämätöntä.

### Hoidon kesto

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu pitkäaikaishoitoon. Jos näkökyky ja/tai anatomivasteet osoittavat, että potilas ei hyödy hoidon jatkamisesta, hoito pitää lopettaa.

### Annoksen viivästyminen tai jääminen väliin

Jos annos viivästyy tai jää väliin, potilaan tulee saapua lääkärin arvioitavaksi seuraavalle vapaalle vastaanottokäynnille ja hoitoa tulee jatkaa hoitoa harkinnan mukaan.

### Erytispotilasryhmät

#### *Iäkkäät*

65-vuotiaiden ja sitä vanhempien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2). Yli 85-vuotiaista kosteaa silmänpohjan ikärappeumaa sairastavista potilaista on rajallisesti turvallisuutta koskevia tietoja (ks. kohta 4.4).

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

#### *Maksan vajaatoiminta*

Maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

#### *Pediatriiset potilaat*

Pediatriisille potilaille ei ole asiaankuuluvaa käyttöä tällä lääkevalmisteella kostean silmänpohjan ikärappeuman ja diabeettisen makulanturvotuksen hoidossa.

### Antotapa

Vain silmän lasiaiseen.

Vabysmo-valmiste on tarkastettava silmämääräisesti ennen antoa hiukkasten ja värimuutosten havaitsemiseksi. Jos näitä havaitaan, injektiopullon ei pidä käyttää.

Lasiaisinjektio tulee antaa aseptisissä olosuhteissa, mikä käsittää kirurgian edellyttämän käsien desinfiointin, steriilin leikkausliinan ja steriilin luomenlevittimen (tai vastaavan). Potilaan aiemmat yliherkkyysoireet on selvitettävä tarkoin ennen intravitreaalista toimenpidettä (ks. kohta 4.8). Ennen injektioita silmän ympärystä, silmäluomi ja silmän pinta desinfioidaan laajakirjoisella mikrobisidilla ja annetaan riittävä puudutus.

Injektioneula pistetään lasiaistilaan 3,5–4,0 mm limbuksesta posteriorisesti välttämällä samalla horisontaalista meridiaania ja tähdätään silmämunan keskiosaan. Sen jälkeen annettava 0,05 ml:n injektioilavuus injisoidaan hitaasti. Kovakalvon pistoskohtaa vaihdetaan seuraavien injektioiden yhteydessä.

Injektion jälkeen käyttämättä jäävä lääkevalmiste tai jättemateriaali on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Potilasta on seurattava välittömästi intravitrealisen injektion jälkeen silmänpaineen kohoamisen varalta. Asianmukaiseen seurantaan voi kuulua näköhermon pään perfuusion tarkistaminen tai tonometria. Steriilit parasenteesivälineet on oltava tarvittaessa saatavilla.

Intravitrealisen injektion jälkeen potilaita tulee neuvoa ilmoittamaan viipymättä endoftalmiittiin viittaavista oireista (esim. näkökyvyn menetys, silmäkipu, silmän punoitus, valonarkuus, näön sumeneminen).

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen käsittelystä ennen lääkkeen antoa.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aktiiviset tai epäillyt silmän tai silmänympäryksen infektiot.

Aktiivinen silmänsisäinen tulehdus.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

#### Lasiaiseen annettuun injektioon liittyvät reaktiot

Lasiaiseen annettuihin injektioihin, farisimabi-injektiot mukaan lukien, on liittynyt endoftalmiittia, silmänsisäistä tulehdusta, regmatogeenisia verkkokalvoirtaumia ja verkkokalvon repeämiä (ks. kohta 4.8). Vabysmo-valmistetta annettaessa on aina noudatettava asianmukaista aseptista injektiotekniikkaa. Potilaita pitää kehottaa ilmoittamaan viipymättä kaikista endoftalmiittiin tai mistä tahansa edellä mainittuihin haittavaikutuksiin viittaavista oireista, kuten kivusta, näkökyvyn menetyksestä, valonarkuudesta, näön sumenemisesta, lasiaiskellujista tai punoituksesta, jotta asianmukainen hoito voidaan aloittaa nopeasti. Potilailla, joille injektioita annetaan tavanomaista tiheämmin, voi olla suurempi toimenpiteeseen liittyvien komplikaatioiden riski.

#### Silmänpaineen nousu

Ohimenevää silmänpaineen nousua on havaittu 60 minuutin kuluessa lasiaiseen annetusta injektioista, mukaan lukien farisimabi (ks. kohta 4.8). Erityinen varovaisuus on tarpeen potilailla, joilla on huonossa hoitotasapainossa oleva glaukooma (Vabysmo-valmistetta ei saa injisoida, jos silmänpaine on  $\geq 30$  mmHg). Sekä silmänpainetta että näköhermon pään perfuusiota on aina seurattava ja hoidettava asianmukaisesti.

#### Systeemiset vaikutukset

Systeemisiä haittatapahtumia, mukaan lukien valtimotromboembolisia tapahtumia, on raportoitu lasiaiseen injektioitavan verisuonen endoteelin kasvutekijän (VEGF) estäjähoidon jälkeen. On

olemassa teoreettinen riski, että nämä voivat liittyä VEGF:n estoon. Kosteaa silmänpohjan ikärappeumaa ja diabeettista makulaturvotusta sairastavilla potilailla tehdyissä kliinisissä farisimabitutkimuksissa havaittiin valtimotromboembolisia tapahtumia; niiden ilmaantuvuus oli vähäinen. Farisimabihoiton turvallisuutta koskevat tiedot diabeettista makulaturvotusta sairastavista potilaista, joilla on korkea verenpaine ( $\geq 140/90$  mmHg) ja verisuonitauti, sekä  $\geq 85$ -vuotiaista kosteaa silmänpohjan ikärappeumaa sairastavista potilaista ovat supeat.

### Immunogeenisuus

Farisimabi on terapeutinen proteiini, joten siihen voi liittyä immunogeenisuutta (ks. kohta 4.8). Potilaita pitää ohjeistaa kertomaan lääkärille silmänsisäisen tulehduksen oireista ja löydöksistä, kuten näkökyvyn menetyksestä, silmäkivusta, lisääntyneestä valonarkuudesta, lasiaiskellujista tai silmän punoituksen pahenemisesta, jotka voivat olla farisimabista aiheutuvaan yliherkkyyteen liittyviä kliinisiä oireita (ks. kohta 4.8).

### Molempien silmien hoito

Farisimabin turvallisuutta ja tehoa molempien silmien samanaikaiseen hoitoon ei ole tutkittu. Molempien silmien hoidosta voi aiheutua molempiin silmiin haittavaikutuksia ja/tai lisääntynyt systeeminen altistus, joka voi lisätä systeemisten haittavaikutusten riskiä. Tämä on farisimabiin liittyvä teoreettinen riski, kunnes molempien silmien hoidosta saadaan tietoja.

### Samanaikainen käyttö muiden verisuonen endoteelin kasvutekijän (VEGF) estäjien kanssa

Farisimabin ja verisuonen endoteelin kasvutekijän estäjien samanaikaisesta käytöstä samaan silmään ei ole tietoja saatavilla. Farisimabia ei pidä antaa samanaikaisesti muiden verisuonen endoteelin kasvutekijän estäjien (systeemisesti tai silmään annettavien) kanssa.

### Hoidon keskeyttäminen

Hoito pitää keskeyttää, jos

- potilaalla on regmatogeeninen verkkokalvoirtauma, 3. tai 4. asteen makulareikiä, verkkokalvon repeämä; hoitoa ei pidä aloittaa uudelleen ennen kuin tila on asianmukaisesti korjattu
- potilaan hoitoon liittyvä paras laseilla korjattu näöntarkkuus (BCVA) on laskenut  $\geq 30$  kirjainta verrattuna näöntarkkuuden edelliseen arviointiin; hoitoa ei pidä jatkaa ennen seuraavaa sovitua hoitokertaa
- potilaan silmänpaine on  $\geq 30$  mmHg
- potilaalla on verkkokalvon alainen verenvuoto verkkokalvon keskikuopan alueella, tai jos verenvuodon laajuus on  $\geq 50$  % koko leesion alueesta
- potilaalle on edeltävien 28 päivän aikana tehty silmäleikkaus tai silmäleikkausta suunnitellaan seuraavien 28 päivän aikana; hoitoa ei pidä jatkaa ennen seuraavaa sovitua hoitokertaa.

### Verkkokalvon pigmenttiepiteelin repeämä

Kosteaan silmänpohjan ikärappeumaan annetun anti-VEGF-hoidon jälkeen verkkokalvon pigmenttiepiteelin repeämän kehittymiseen liittyviä riskitekijöitä ovat laaja-alainen ja/tai korkea pigmenttiepiteelin irtauma. Aloitettaessa farisimabihoitoa, varovaisuutta on noudatettava niiden potilaiden kohdalla, joilla on tällaisia verkkokalvon pigmenttiepiteelin repeämän riskitekijöitä. Verkkokalvon pigmenttiepiteelin repeämä on pigmenttiepiteelin irtauman komplikaatio kosteaa silmänpohjan ikärappeumaa sairastavilla potilailla. Verkkokalvon pigmenttiepiteelin repeämät ovat yleisempiä kosteaa silmänpohjan ikärappeumaa sairastavilla potilailla, joilla on pigmenttiepiteelin irtoama ja jotka saavat lasiaiseen annettavaa anti-VEGF-hoitoa, mukaan lukien farisimabia. Verkkokalvon pigmenttiepiteelin repeämän esiintyvyys oli farisimabiryhmässä (2,9 %) suurempi kuin afliberseptiryhmässä (1,4 %). Valtaosa tapahtumista ilmeni latausvaiheen aikana, ja ne olivat lieviä tai keskivaikeita eivätkä vaikuttaneet näkökykyyn.

## Potilasryhmät, joista on rajallisesti tietoja

≥ 85-vuotiaiden, kosteaa silmänpohjan ikärappeumaa sairastavien potilaiden hoidosta, samoin kuin diabeettisen makulaturvotuksen hoidosta, on vain rajallisesti kokemusta seuraavilla potilasryhmillä: potilaat, joilla on tyypin I diabetes, joiden HbA1c on yli 10 %, joilla on suuren riskin proliferatiivinen diabeettinen retinopatia, joilla on korkea verenpaine (≥ 140/90 mmHg) ja verisuonitauti, joilla hoidon antoväli on pitkään lyhyempi kuin Q8W tai joilla on kostea silmänpohjan ikärappeuma tai diabeettinen makulaturvotus ja aktiivisia systeemisiä infektioita. Pitkäaikaisesta hoidosta 8 viikon antovälillä tai sitä lyhyemmällä antovälillä on rajallisesti tietoa, ja siihen voi liittyä suurempi silmien ja systeemisten haittavaikutusten riski, mukaan lukien vakavien haittavaikutusten riski. Farisimabi-hoidosta ei myöskään ole kokemusta diabetespotilailla, joilla on huonossa hoitotasapainossa oleva verenpainetauti. Lääkärin on otettava näiden potilasryhmien hoidossa huomioon mainittujen tietojen puuttuminen.

## Natriumsisältö

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Farisimabin biotransformaation ja eliminaation perusteella (ks. kohta 5.2) yhteisvaikutuksia ei oletettavasti esiinny. Farisimabia ei kuitenkaan pidä antaa samanaikaisesti muiden systeemisesti tai silmään annettavien anti-VEGF-lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohta 4.4).

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, tulee käyttää tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 3 kuukautta viimeisen lasiaiseen annetun farisimabi-injektion jälkeen.

### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja farisimabin käytöstä raskaana oleville naisille. Silmään annetusta farisimabista aiheutuva systeeminen altistus on vähäinen, mutta farisimabi on vaikutusmekanisminsa perusteella (verisuonten endoteelin kasvutekijän esto) katsottava mahdollisesti teratogeeniseksi ja alkio-sikiötoksiseksi (ks. kohta 5.3).

Farisimabia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei mahdollinen hyöty ole sikiölle aiheutuvaa mahdollista riskiä suurempi.

### Imetys

Ei tiedetä, erittykö farisimabi ihmisen rintamaitoon. Rintaruokittavaan vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Vabysmo-valmistetta ei pidä käyttää imetyksen aikana. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko farisimabihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

### Hedelmällisyys

Kuusi kuukautta kestäneessä jaavanmakakeilla tehdyssä farisimabitutkimuksessa ei havaittu vaikutuksia lisääntymiselimiin tai hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Vabysmo-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Lasiiseen annetusta injektioista ja siihen liittyvästä silmätutkimuksesta voi aiheutua tilapäisiä näköhäiriöitä. Potilaiden ei pidä ajaa moottoriajoneuvoa eikä käyttää koneita ennen kuin näkökyky on palautunut riittävästi.

## 4.8 Haittavaikutukset

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat kaihi (11 %), sidekalvon verenvuoto (7 %), silmänpaineen nousu (4 %), lasiaiskellujat (4 %), silmäkipu (3 %) ja verkkokalvon pigmenttiepiteelin repeämä (3 %) (vain kostea silmänpohjan ikärappeuma).

Vakavimpia haittavaikutuksia olivat uveiitti (0,5 %), vitreiitti (0,3 %) endoftalmiitti (0,3 %), verkkokalvon repeämä (0,2 %) ja regmatogeeninen verkkokalvon irtauma (< 0,1 %) (ks. kohta 4.4).

### Haittavaikutustaulukko

Kliinisissä tutkimuksissa raportoidut haittavaikutukset on lueteltu MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen ja yleisyyden perusteella seuraavan esitystavan mukaisesti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

### **Taulukko 1. Haittavaikutusten esiintyvyydet**

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Esiintyvyydet
<b>Silmät</b>	
Kaihi	Hyvin yleinen
Sidekalvon verenvuoto	Yleinen
Lasiaiskellujat	Yleinen
Verkkokalvon pigmenttiepiteelin repeämä (vain kostea silmänpohjan ikärappeuma)	Yleinen
Kohonnut silmänpaine	Yleinen
Silmäkipu	Yleinen
Lisääntynyt kyynelvuoto	Yleinen
Silmä-ärsytys	Melko harvinainen
Lasiaisverenvuoto	Melko harvinainen
Epämukavuuden tunne silmässä	Melko harvinainen
Silmän kutina	Melko harvinainen
Sarveiskalvon naarmu	Melko harvinainen
Silmän hyperemia	Melko harvinainen
Sumentunut näkökyky	Melko harvinainen
Iriitti	Melko harvinainen
Uveiitti	Melko harvinainen
Iridosykliitti	Melko harvinainen
Vitreiitti	Melko harvinainen
Rikan tunne silmässä	Melko harvinainen
Endoftalmiitti	Melko harvinainen
Verkkokalvon repeämä	Melko harvinainen
Sidekalvon hyperemia	Melko harvinainen
Heikentynyt näöntarkkuus	Melko harvinainen
Tilapäisesti heikentynyt näöntarkkuus	Harvinainen
Regmatogeeninen verkkokalvon irtauma	Harvinainen

## Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

### Lääkevalmisteluokkaan liittyvät haittavaikutukset

Verisuonen endoteelin kasvutekijän (VEGF) estäjien lasiaiseen annon jälkeen on olemassa valtimotromboembolisten tapahtumien, mukaan lukien aivohalvauksen ja sydäninfarktin, teoreettinen riski. Kliinisissä farisimabitutkimuksissa kosteaa silmänpohjan ikärappeumaa ja diabeettista makulaturvotusta sairastavilla potilailla havaittiin vähäinen valtimotromboembolisten tapahtumien ilmaantuvuus (ks. kohta 4.4). Farisimabilla ja vertailuvalmisteella hoitoa saaneiden ryhmien välillä ei havaittu missään käyttöaiheessa merkittävää eroa.

#### *Immunogeenisuus*

Farisimabihoitoa saaville potilaille saattaa kehittyä immuunivaste (ks. kohta 4.4). Enimmillään 48 viikon (kosteaa silmänpohjan ikärappeuma) ja 100 viikon (diabeettinen makulaturvotus) ajan annetun farisimabihoidon jälkeen noin 10,4 %:lla kosteaa silmänpohjan ikärappeumaa sairastavista ja 9,6 %:lla diabeettista makulaturvotusta sairastavista potilaista havaittiin hoidon aikana ilmenneitä vasta-aineita farisimabia kohtaan. Anti-farisimabin vasta-aineiden kliininen merkitys turvallisuuden kannalta on toistaiseksi epäselvä. Silmänsisäisiä tulehduksia havaittiin 5 potilaalla 75:stä (6,7 %, kosteaa silmänpohjan ikärappeuma) ja 15 potilaalla 128:sta (11,7 %, diabeettinen makulaturvotus) anti-farisimabi vasta-ainepositiivisista potilaista. Anti-farisimabi vasta-ainenegatiivisilla potilailla silmänsisäisiä tulehduksia havaittiin 7 potilaalla 582:sta (1,2 %, kosteaa silmänpohjan ikärappeuma) ja 5 potilaalla 1 124:stä (0,4 %, diabeettinen makulaturvotus). Vakavia silmän haittavaikutuksia ilmaantui 3 potilaalla 75:stä (4,0 %, kosteaa silmänpohjan ikärappeuma) ja 14 potilaalla 128:sta (10,9 %, diabeettinen makulaturvotus) anti-farisimabi vasta-ainepositiivisesta potilaasta. Anti-farisimabi vasta-ainenegatiivisilla potilailla vakavia silmän haittavaikutuksia ilmaantui 8 potilaalla 582:sta (1,4 %, kosteaa silmänpohjan ikärappeuma) ja 45 potilaalla 1 124:stä (4,0 %, diabeettinen makulaturvotus). Anti-farisimabin vasta-aineet eivät vaikuttaneet kliiniseen tehoon tai systeemiseen farmakokinetiikkaan.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Yliannostus suositeltua suuremmalla injektioilavuudella voi aiheuttaa silmänpaineen nousua. Yliannostuksen yhteydessä on seurattava silmänpainetta. Asianmukainen hoito on aloitettava, jos hoitava lääkäri katsoo sen tarpeelliseksi.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Silmätautien lääkkeet, uudissuonittumisen estoon käytettävät lääkkeet, ATC-koodi: S01LA09

#### Vaikutusmekanismi

Farisimabi on humanisoitu kaksoisspesifinen immunoglobuliini G1 (IgG1) vasta-aine, joka vaikuttaa estämällä kahta erillistä reittiä neutraloimalla sekä angiopoietiini-2:ta (ANG2) että verisuonen endoteelin kasvutekijä A:ta (VEGF-A).



ANG2 aiheuttaa verisuoniston epätasapainoa edistämällä endoteelin epävakautta, perisyyttikatoa ja patologista angiogeneesiä ja siten voimistamalla vuotoa verisuonistosta ja tulehdusta. Se myös herkistää verisuonet VEGF-A:n aktiivisuudelle, mikä lisää entisestään verisuoniston epävakautta. ANG2 ja VEGF-A lisäävät synergistisesti verisuoniston läpäisevyyttä ja stimuloivat uudissuoniston muodostumista.

Farisimabi estää sekä ANG2:ta että VEGF-A:ta ja siten vähentää verisuoniston läpäisevyyttä ja tulehdusta, estää patologista verisuonien uudismuodostusta ja stabiloi verisuonistoa.

### Farmakodynaamiset vaikutukset

Jäljempänä kuvatuissa neljässä vaiheen III tutkimuksessa havaittiin 7. päivästä alkaen silmän vapaan ANG2:n ja vapaan VEGF-A:n pitoisuuden (mediaani) väheneminen lähtötilanteesta.

#### *Kostea silmänpohjan ikärappeuma*

TENAYA- ja LUCERNE-tutkimuksissa käytettiin objektiivisia, ennalta määritettyjä näkökyvyn ja anatomian kriteerejä sekä hoitavan lääkärin kliinistä arviota, ohjaamaan hoitopäätöstä taudin aktiivisuuden arviointiajankohtina (viikko 20 ja viikko 24).

Verkkokalvon keskikuopan (keskikentän) keskimääräisen paksuuden (central subfield thickness, CST) havaittiin vähentyneen farisimabihoidolla lähtötilanteesta viikkoon 48 mennessä, ja tulos oli yhdenmukainen aflibersepti-hoidon tulosten kanssa. CST pieneni lähtötilanteesta ensimmäisen päätetapahtuman arviointikäyntiin mennessä (keskimäärin viikoilla 40–48) farisimabi-hoitoa enimmillään 16 viikon (enintään Q16W) välein saaneilla TENAYA-tutkimuksessa -137  $\mu\text{m}$  ja LUCERNE-tutkimuksessa -137  $\mu\text{m}$ . Afliberseptihoidolla vastaavat luvut olivat -129  $\mu\text{m}$  ja -131  $\mu\text{m}$ .

Farisimabin ja afliberseptin nesteen kertymistä verkkokalvon sisään tai verkkokalvon alle sekä pigmenttiepiteelin irtaumia vähentävä vaikutus oli kummassakin tutkimuksessa verrannollinen viikolla 48. Myös suonikalvon uudissuonittumisen kokonaisalueella havaittu muutos ja suonikalvon uudissuonittumisen vuotoalueen pieneneminen lähtötilanteesta olivat farisimabi- ja afliberseptihoitoaaroissa verrannolliset.

#### *Diabeettinen makulaturvotus*

YOSEMITE- ja RHINE-tutkimuksissa makulaturvotukseen liittyvät anatomiset parametrit olivat osa hoitopäätöksiä ohjaavia arvioita sairauden aktiivisuudesta.

Verkkokalvon keskikuopan (keskikentän) paksuuden vähenemä lähtötilanteesta oli ensisijaisen päätetapahtuman käynneillä (keskimäärin viikoilla 48–56) numeerisesti suurempaa kuin afliberseptihoidolla: YOSEMITE-tutkimuksessa CST pieneni -207  $\mu\text{m}$  farisimabin Q8W-haarassa ja -197  $\mu\text{m}$  joustavassa Q16W-farisimabihaarassa verrattuna -170  $\mu\text{m}$ :iin afliberseptin Q8W-haarassa; RHINE-tutkimuksessa CST pieneni farisimabin Q8W-haarassa 196  $\mu\text{m}$  ja joustavassa Q16W-farisimabihaarassa 188  $\mu\text{m}$  verrattuna 170  $\mu\text{m}$ :iin afliberseptin Q8W-haarassa.

### Kliininen teho ja turvallisuus

#### *Kostea silmänpohjan ikärappeuma*

Farisimabin turvallisuutta ja tehoa kosteaa silmänpohjan ikärappeumaa sairastaville potilaille arvioitiin kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, vertailuvalmisteella kontrolloidussa, kaksi vuotta kestäneessä hoitojen vähintään samanveroisuutta (non-inferiority) selvittäneessä monikeskustutkimuksessa (TENAYA ja LUCERNE). Tutkimuksiin otettiin mukaan yhteensä 1 329 potilasta, ja 1 326 potilasta sai vähintään yhden annoksen (664 sai farisimabiannoksen). Potilaiden ikä oli 50–99 vuotta, ja keskimääräinen ikä oli 75,9 vuotta (keskihajonta 8,6 vuotta).

Potilaat satunnaistettiin kummassakin tutkimuksessa suhteessa 1:1 toiseen kahdesta hoitohaarasta:

- farisimabi 6 mg enintään 16 viikon välein aluksi neljän kuukausittain annetun annoksen jälkeen (enintään Q16W)
- aflibersepti 2 mg 8 viikon välein aluksi kolmen kuukausittain annetun annoksen jälkeen (Q8W).

Aluksi kuukausittain annettujen neljän annoksen jälkeen (viikot 0, 4, 8 ja 12) potilaat satunnaistettiin farisimabihaaraan, jossa he saivat hoitoa 16 viikon välein (Q16W), 12 viikon välein (Q12W) tai 8 viikon välein (Q8W) taudin aktiivisuudesta tehdyn arvion perusteella. Arvio tehtiin viikoilla 20 ja 24, ja se perustui objektiivisiin ennalta määriteltyihin näköhavaintoon ja anatomisiin kriteereihin sekä hoitavan lääkärin kliiniseen arvioon. Potilaat saivat hoitoa viikkoon 60 saakka saman määritellyn antovälin mukaisesti ilman lisähoitoa.

### Tulokset

Kummassakin tutkimuksessa todettiin ensisijaista päätetapahtumaa koskeva teho, joksi määriteltiin viikkojen 40, 44 ja 48 käynneillä lähtötilanteesta todetun parhaan laseilla korjatun näöntarkkuuden (BCVA) muutoksen keskiarvo ETDRS-kirjaimina (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) pisteytettynä (taulukko 2). Kummassakin tutkimuksessa farisimabihoitoa enintään 16 viikon välein saaneiden potilaiden parhaan laseilla korjatun näöntarkkuuden keskimääräinen muutos lähtötilanteessa oli vähintään samanveroinen (non-inferior) niihin potilaisiin nähden, jotka saivat afliberseptiä Q8W. Parhaan laseilla korjatun näöntarkkuuden paraneminen lähtötilanteesta viikon 48 aikapisteessä esitetään kuvassa 1.

Potilaiden osuudet kunkin antovälin osalta TENAYA- ja LUCERNE-tutkimusten viikolla 48 olivat:

- Q16W 46 % (TENAYA) ja 45 % (LUCERNE)
- Q12W 34 % (TENAYA) ja 33 % (LUCERNE)
- Q8W 20 % (TENAYA) ja 22 % (LUCERNE)

**Taulukko 2. Tehoa koskevat hoitotulokset TENAYA- ja LUCERNE-tutkimusten ensisijaisen päätetapahtuman käynneillä<sup>a</sup>**

Tehoa koskevat hoitotulokset	TENAYA		LUCERNE	
	Farisimabi enintään Q16W N = 334	Aflibersepti Q8W N = 337	Farisimabi enintään Q16W N = 331	Aflibersepti Q8W N = 327
Keskimääräinen BCVA:n muutos lähtötilanteesta ETDRS-kirjaimin pisteytettynä (95 %:n luottamusväli)	5,8 (4,6–7,1)	5,1 (3,9–6,4)	6,6 (5,3–7,8)	6,6 (5,3–7,8)
Ero keskimääräisenä muutoksena, LS (95 %:n luottamusväli)	0,7 (-1,1–2,5)		0,0 (-1,7–1,8)	
Niiden potilaiden osuus, joilla $\geq 15$ kirjaimen parannus lähtötilanteesta (CMH-painotettu osuus, 95 %:n luottamusväli)	20,0 % (15,6–24,4 %)	15,7 % (11,9–19,6 %)	20,2 % (15,9–24,6 %)	22,2 % (17,7–26,8 %)
Ero CMH-painotuksessa, % (95 %:n luottamusväli)	4,3 % (-1,6–10,1 %)		-2,0 % (-8,3–4,3 %)	
Niiden potilaiden osuus, jotka välttivät $\geq 15$ kirjaimen huononemisen lähtötilanteesta (CMH-painotettu osuus, 95 %:n luottamusväli)	95,4 % (93,0–97,7 %)	94,1 % (91,5–96,7 %)	95,8 % (93,6–98,0 %)	97,3 % (95,5–99,1 %)
Ero CMH-painotuksessa, % (95 %:n luottamusväli)	1,3 % (-2,2–4,8 %)		-1,5 % (-4,4–1,3 %)	

<sup>a</sup>Viikkojen 40, 44 ja 48 keskiarvo

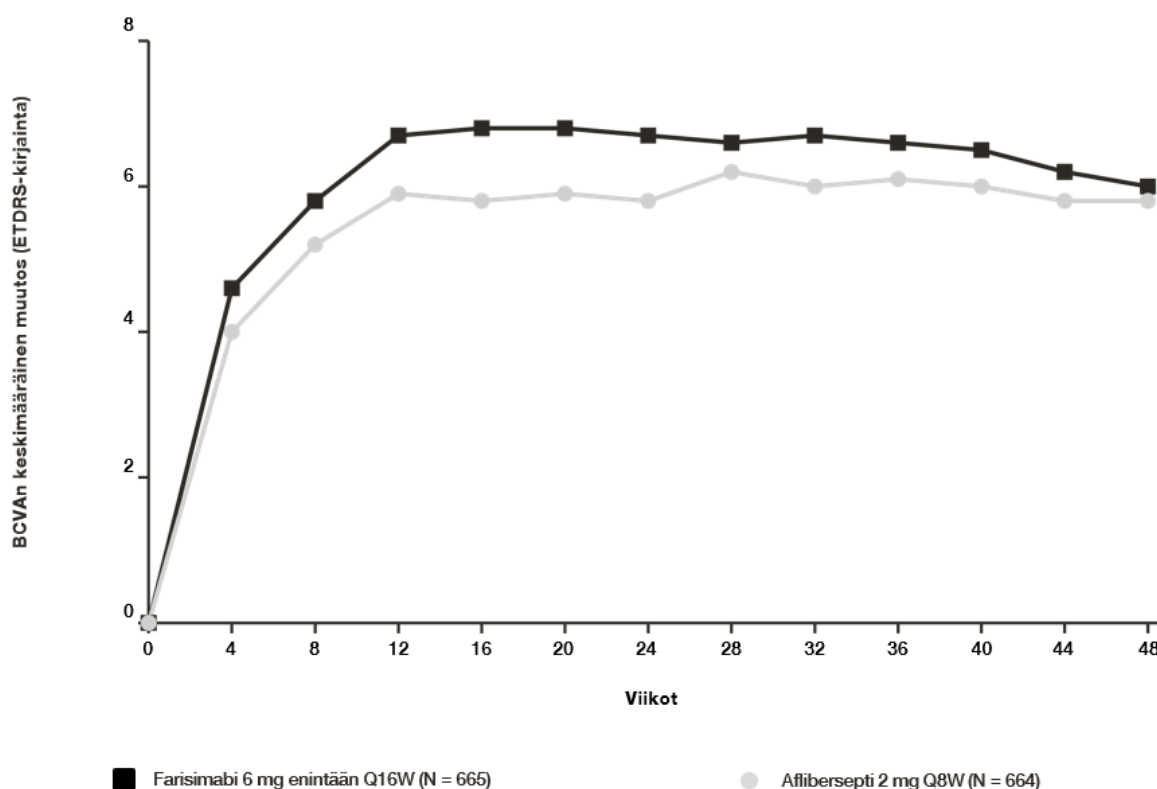
BCVA: paras korjattu näöntarkkuus

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

LS: pienimmät nelilösummat

CMH: Cochran–Mantel–Haenszelin menetelmä; tilastollinen testi, jolla muodostetaan arvio yhteydestä binaariseen hoitotulokseen ja jota käytetään luokkamuuttujien arviointiin.

**Kuva 1. Näöntarkkuuden keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikkoon 48; TENAYA- ja LUCERNE-tutkimusten yhdistetyt tiedot**



Sekä TENAYA- että LUCERNE-tutkimuksessa parhaan laseilla korjatun näöntarkkuuden ja verkkokalvon keskikuopan (keskikentän) paksuuden paraneminen lähtötilanteesta oli viikolla 60 verrannollista näissä kahdessa hoitohaarassa ja yhdenmukaista viikkoon 48 nähden.

Tehon tulokset kummankin tutkimuksen kaikissa arvioitavissa olleissa alaryhmissä (esim. ikä, sukupuoli, etninen tausta, lähtötilanteen näöntarkkuus, leesiotyppi, leesion koko) ja yhdistetyssä analyysissä olivat yhdenmukaisia koko potilasjoukkojen tulosten kanssa.

Tutkimuksissa farisimabi enintään Q16W-haarassa todettiin ennalta määritellyssä tehon päätetapahtumassa eli NEI VFQ-25 (National Eye Institute Visual Function Questionnaire) -yhdistelmäpisteiden keskimääräisessä muutoksessa lähtötilanteesta viikkoon 48 paranemista, joka oli verrannollista afliberseptiin Q8W nähden ja ylitti 4 pisteen raja-arvon. Näiden muutosten suuruusluokka vastaa parhaan laseilla korjatun näöntarkkuuden (BCVA) paranemista 15 kirjaimella.

Tutkittavassa silmässä viikkoon 48 mennessä havaittujen silmiin liittyvien hättävaiikutusten ilmaantuvuus oli farisimabihaarassa 38,3 % ja afliberseptihaarassa 37,2 % ja silmiin liittymättömien hättävaiikutusten ilmaantuvuus oli farisimabihaarassa 52,1 % ja afliberseptihaarassa 54,8 % (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

#### *Diabeettinen makulaturvotus*

Farisimabin turvallisuutta ja tehoa diabeettista makulaturvotusta sairastaville potilaille arvioitiin kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloidussa, kaksi vuotta kestäneessä hoitojen vähintään samanveroisuutta (non-inferiority) selvittäneessä monikeskustutkimuksessa (YOSEMITE ja RHINE). Näihin kahteen tutkimukseen otettiin mukaan yhteensä 1 891 potilasta, joista 1 622 potilasta (86 %) oli tutkimuksissa mukana viikon ajan. Yhteensä 1 887 potilasta sai vähintään yhden annoksen viikkoon 56 mennessä (1 262 sai

farisimabihoitoa). Potilaiden ikä oli 24–91 vuotta, ja keskimääräinen ikä oli 62,2 vuotta (keskihajonta 9,9 vuotta). Koko potilasjoukossa oli mukana sekä verisuonen endoteelin kasvutekijän (VEGF) estäjillä aiemmin hoitamattomia potilaita (78 %) että potilaita, jotka olivat saaneet ennen tutkimukseen osallistumista hoitoa endoteelin kasvutekijän estäjällä (22 %). Potilaat satunnaistettiin kummassakin tutkimuksessa suhteessa 1:1:1 yhteen kolmesta hoitohaarasta:

- farisimabi 6 mg Q8W hoitoväli, aloitusannos neljän viikon välein 6 ensimmäistä annosta.
- farisimabi 6 mg joustavalla annostuksella enintään Q16W; aloitusannos neljän viikon välein 4 ensimmäistä annosta, ensimmäisten neljän kuukausittaisen annoksen jälkeen hoitoa annettiin 4, 8, 12 tai 16 viikon välein.
- aflibersepti 2 mg Q8W hoitoväli, aloitusannos neljän viikon välein 5 ensimmäistä annosta.

Hoitohaarassa, jossa käytettiin joustavaa Q16W-annostusta, antoväliä pidennettiin vakioidusti (standardized treat-and-extend approach). Antoväliä voitiin pidentää 4 viikkoa kerrallaan tai lyhentää 4 tai 8 viikkoa kerrallaan näkökyvyn ja/tai anatomisten hoitotulosten perusteella käyttämällä vain tutkimuslääkkeen antokäynneillä saatuja tietoja.

### Tulokset

Kummassakin tutkimuksessa todettiin ensisijaista päätetapahtumaa koskeva teho, joksi määriteltiin 1 vuoden aikapisteessä (viikkojen 48, 52 ja 56 käyntien keskiarvo) lähtötilanteesta todetun parhaan laseilla korjatun näöntarkkuuden (BCVA) muutoksen keskiarvo ETDRS-kirjaimina pisteytettynä. Kummassakin tutkimuksessa farisimabihoitoa enintään Q16W saaneiden potilaiden parhaan laseilla korjatun näöntarkkuuden keskimääräinen muutos lähtötilanteesta oli 1 vuoden aikapisteessä vähintään samanveroinen (non-inferior) niihin potilaisiin nähden, jotka saivat afliberseptiä Q8W, ja näkökyvyssä todettu paraneminen säilyi kahden vuoden ajan. Kummankin tutkimuksen yksityiskohtaiset tulokset esitetään jäljempänä taulukossa 3, taulukossa 4 ja kuvassa 2.

Alkuvaiheessa annettujen neljän kuukausittaisen annoksen jälkeen farisimabihoitoa joustavalla enintään Q16W-annostuksella saaneen haaran potilaille voitiin antaa yhteensä vähintään 6 ja enintään 21 injektiota 96 viikon aikana. Viikolla 52 YOSEMITE-tutkimuksessa 74 % ja RHINE-tutkimuksessa 71 % potilaista, jotka saivat farisimabihoitoa joustavalla Q16W-annoksella, oli saavuttanut Q16W- tai Q12W-antovälin (Q16W 53 % YOSEMITE-tutkimuksessa ja 51 % RHINE-tutkimuksessa, Q12W 21 % YOSEMITE-tutkimuksessa ja 20 % RHINE-tutkimuksessa). Näistä potilaista 75 % (YOSEMITE) ja 84 % (RHINE) jatkoi  $\geq$  Q12W-annostuksella eikä antoväliä lyhennetty viikkoon 96 mennessä alle Q12W-antovälin; Q16W-antoväliä viikolla 52 käyttäneistä potilaista 70 % (YOSEMITE) ja 82 % (RHINE) jatkoi Q16W-antovälillä eikä antoväliä lyhennetty viikkoon 96 mennessä. Viikolla 96 kummassakin tutkimuksessa 78 % potilaista, jotka saivat farisimabihoitoa joustavalla enintään Q16W-annoksella, oli saavuttanut Q16W- tai Q12W-antovälin (Q16W 60 % YOSEMITE-tutkimuksessa ja 64 % RHINE-tutkimuksessa, Q12W 18 % YOSEMITE-tutkimuksessa ja 14 % RHINE-tutkimuksessa). YOSEMITE-tutkimuksessa 4 %:lla ja RHINE-tutkimuksessa 6 %:lla potilaista annostukseksi oli suurennettu Q8W ja he jatkoivat hoitoa antovälillä  $\leq$  Q8W viikkoon 96 saakka; YOSEMITE-tutkimuksessa 3 % ja RHINE-tutkimuksessa 5 % sai hoitoa antovälillä vain Q4W.

Yksityiskohtaiset tulokset YOSEMITE- ja RHINE-tutkimusten analyyseistä luetellaan jäljempänä taulukossa 3, taulukossa 4 sekä kuvassa 2.

**Taulukko 3. Tehoa koskevat hoitotulokset YOSEMITE-tutkimuksen 1 vuoden aikapisteessä ensisijaisen päätetapahtuman käynneillä<sup>a</sup> ja 2 vuoden aikapisteessä<sup>b</sup>**

Tehoa koskevat hoitotulokset	YOSEMITE					
	1 vuosi			2 vuotta		
	Farisimabi Q8W N = 315	Farisimabi joustava enintään Q16W N = 313	Aflibersepti Q8W N = 312	Farisimabi Q8W N = 262	Farisimabi joustava enintään Q16W N = 270	Aflibersepti Q8W N = 259
BCVAn keskimääräinen muutos lähtötilanteesta ETDRS-kirjaimin pisteytettyinä (1 vuoden 97,5 %:n luottamusväli ja 2 vuoden 95 %:n luottamusväli)	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)
Ero keskimääräisenä muutoksena, LS (1 vuoden 97,5 %:n luottamusväli ja 2 vuoden 95 %:n luottamusväli)	-0,2 (-2,0–1,6)	0,7 (-1,1–2,5)		-0,7 (-2,6–1,2)	-0,7 (-2,5–1,2)	
Niiden potilaiden osuus, joilla BCVAn vähintään 15 kirjaimen parannus lähtötilanteesta (CMH-painotettu osuus, 1 ja 2 vuoden 95 %:n luottamusväli)	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 %)
Ero CMH-painotuksessa, % (1 ja 2 vuoden 95 %:n luottamusväli)	-2,6 % (-10,0–4,9 %)	3,5 % (-4,0–11,1 %)		-0,2 % (-8,2–7,8 %)	0,2 % (-7,6–8,1 %)	

Tehoa koskevat hoitotulokset	YOSEMITE					
	1 vuosi			2 vuotta		
	Farisimabi Q8W N = 315	Farisimabi joustava enintään Q16W N = 313	Aflibersepti Q8W N = 312	Farisimabi Q8W N = 262	Farisimabi joustava enintään Q16W N = 270	Aflibersepti Q8W N = 259
Niiden potilaiden osuus, jotka välttivät BCVA:n vähintään 15 kirjaimen huononemisen lähtötilanteesta (CMH-painotettu osuus, 1 ja 2 vuoden 95 %:n luottamusväli)	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 %)
Ero CMH-painotuksessa, % (1 ja 2 vuoden 95 %:n luottamusväli)	-0,8 % (-2,8–1,3 %)	-0,3 % (-2,2–1,5 %)		-0,4 % (-2,9–2,2 %)	-0,2 % (-2,6–2,2 %)	

<sup>a</sup>Viikkojen 48, 52 ja 56 keskiarvo; <sup>b</sup>Viikkojen 92, 96 ja 100 keskiarvo

BCVA: paras korjattu näöntarkkuus

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

LS: pienimmät neliösummat

CMH: Cochran–Mantel–Haenszelin menetelmä; tilastollinen testi, jolla muodostetaan arvio yhteydestä binaariseen hoitotulokseen ja jota käytetään luokkamuuttujien arviointiin.

Huom.: Afliberseptihaaran CMH-painotus (%) esitetty farisimabihoiton 8 viikon välein ja afliberseptin vertailusta, mutta vastaava CMH-painotus (%) farisimabihoiton joustavina annoksina ja afliberseptin vertailusta on samankaltainen kuin edellä on esitetty.

**Taulukko 4. Tehoa koskevat hoitotulokset RHINE-tutkimuksen 1 vuoden aikapisteessä ensisijaisen päätetapahtuman käynneillä<sup>a</sup> ja 2 vuoden aikapisteessä<sup>b</sup>**

Tehoa koskevat hoitotulokset	RHINE					
	1 vuosi			2 vuotta		
	Farisimabi Q8W N = 317	Farisimabi joustava enintään Q16W N = 319	Aflibersepti Q8W N = 315	Farisimabi Q8W N = 259	Farisimabi joustava enintään Q16W N = 282	Aflibersepti Q8W N = 254
BCVAn keskimääräinen muutos lähtötilanteesta ETDRS-kirjaimin pisteytettyinä (1 vuoden 97,5 %:n luottamusväli ja 2 vuoden 95 %:n luottamusväli)	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)
Ero keskimääräisenä muutoksena, LS (1 vuoden 97,5 %:n luottamusväli ja 2 vuoden 95 %:n luottamusväli)	1,5 (-0,1–3,2)	0,5 (-1,1–2,1)		1,5 (-0,5–3,6)	0,7 (-1,3–2,7)	
Niiden potilaiden osuus, joilla BCVAn vähintään 15 kirjaimen parannus lähtötilanteesta (CMH-painotettu osuus, 1 ja 2 vuoden 95 %:n luottamusväli)	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 %)
Ero CMH-painotuksessa, % (1 ja 2 vuoden 95 %:n luottamusväli)	3,5 % (-4,0–11,1 %)	-2,0 % (-9,1–5,2 %)		0,8 % (-7,4–9,0 %)	-8 % (-15,7 – -0,3 %)	
Niiden potilaiden osuus, jotka välttivät BCVAn vähintään 15 kirjaimen huononemisen lähtötilanteesta (CMH-painotettu osuus, 1 ja 2 vuoden 95 %:n luottamusväli)	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 %)
Ero CMH-painotuksessa, % (1 ja 2 vuoden 95 %:n luottamusväli)	0,3 % (-1,6–2,1 %)	0,0 % (-1,8–1,9 %)		-1,0 % (-3,9–1,9 %)	-0,7 % (-3,5–2,0 %)	

<sup>a</sup>Viikkojen 48, 52 ja 56 keskiarvo; <sup>b</sup>Viikkojen 92, 96 ja 100 keskiarvo

BCVA: paras korjattu näöntarkkuus

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

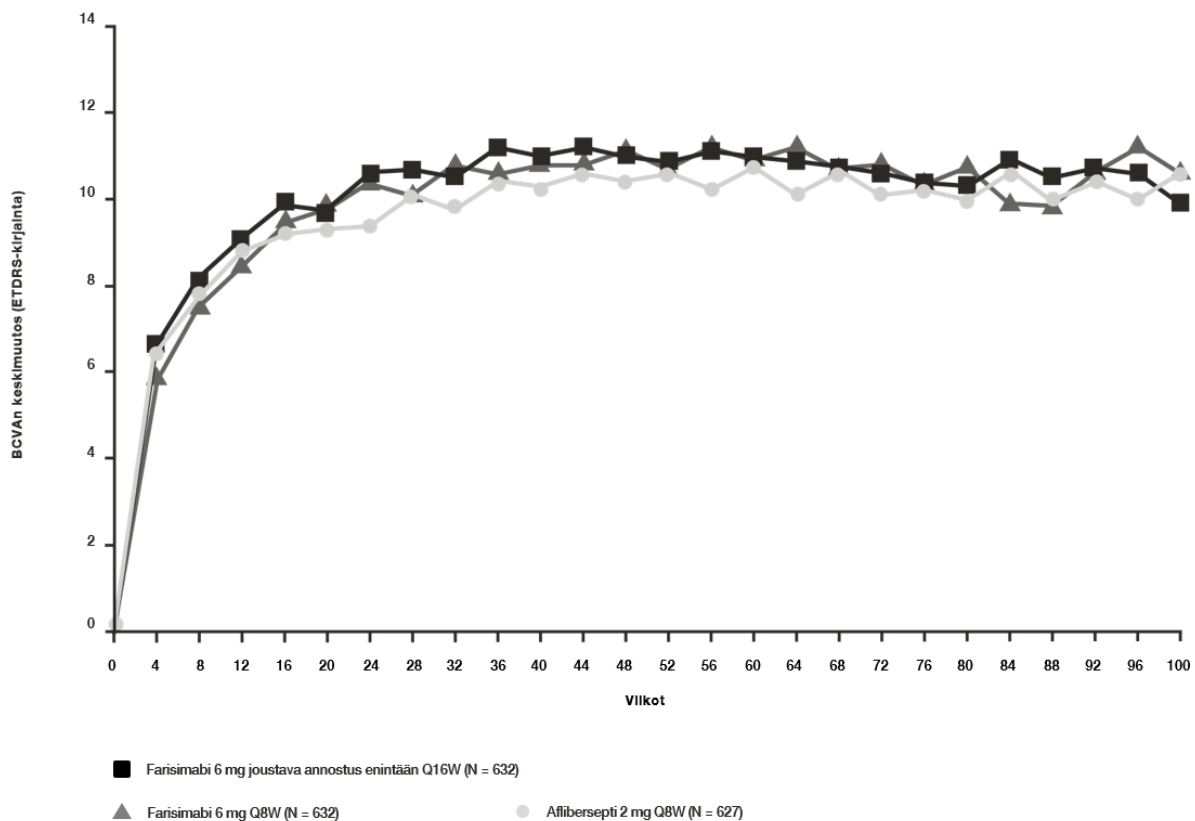
LS: pienimmät neliösummat

CMH: Cochran–Mantel–Haenszelin menetelmä; tilastollinen testi, jolla muodostetaan arvio yhteydestä binaariseen hoitotulokseen ja jota käytetään luokkamuuttujien arviointiin.

Huom.: Afliberseptihaaran CMH-painotus (%) esitetty farisimabihoiton 8 viikon välein ja afliberseptin vertailusta, mutta vastaava CMH-painotus (%) farisimabihoiton joustavina annoksina ja afliberseptin vertailusta on samankaltainen kuin edellä on esitetty.



**Kuva 2. Näöntarkkuuden keskimääräinen muutos lähtötilanteesta vuoteen 2 (viikkoon 100); YOSEMITE- ja RHINE-tutkimusten yhdistetyt tiedot**



Kussakin tutkimuksessa tehon tulokset potilailla, jotka eivät olleet saaneet hoitoa verisuonen endoteelin kasvutekijän (VEGF) estäjillä ennen tutkimukseen osallistumista, ja kaikissa muissa arvioitavissa olleissa alaryhmissä (esim. iän, sukupuolen, etnisen taustan, lähtötilanteen HbA1c-pitoisuuden, lähtötilanteen näöntarkkuuden mukaan) olivat verrannolliset koko potilasjoukkojen tulosten kanssa.

Tutkimuksissa farisimabin Q8W- ja joustavalla Q16W-annosteluilla todettiin lähtötilanteesta viikkoon 52 keskimääräisen muutoksen ennalta määritellyssä tehon päätetapahtumassa paranemista NEI VFQ-25 -yhdistelmäpisteissä. Tulokset olivat verrattavissa Q8W-afliberseptihoitoon ja ylittivät 4 pisteen raja-arvon. Farisimabin Q8W- ja joustavalla Q16W-annosteluilla todettiin lähtötilanteesta viikkoon 52 kliinisesti merkityksellistä paranemista myös ennalta määritettyjen tehon päätetapahtumien muutoksessa; näitä olivat lähinäköä vaativien toimintojen, kaukonäköä vaativien toimintojen ja ajamista koskevat NEI VFQ-25 -pisteet, jotka olivat verrannolliset afliberseptin Q8W-antovälin kanssa. Näiden muutosten suuruusluokka vastaa BCVA:n paranemista 15 kirjaimella. Samansuuruisella osalla farisimabihoitoa Q8W, farisimabihoitoa joustavalla enintään Q16W-annostelulla ja afliberseptin Q8W-annostelulla saaneista potilaista todettiin viikolla 52 ennalta määritellyssä tehon päätetapahtumassa eli NEI VFQ-25 -yhdistelmäpisteissä kliinisesti merkityksellinen  $\geq 4$  pisteen paraneminen lähtötilanteesta. Nämä tulokset säilyivät viikkoon 100 saakka.

Muu keskeinen tehon hoitotulos diabeettista makulaturvotusta koskeneissa tutkimuksissa oli ETDRS-DRSS-pisteiden (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Diabetic Retinopathy Severity Scale) muutos lähtötilanteesta viikkoon 52. YOSEMITE - ja RHINE-tutkimuksiin mukaan otetuista 1 891 potilaasta diabeettista retinopatiaa koskevien päätetapahtumien osalta arvioitavissa oli 708 (YOSEMITE) ja 720 potilasta (RHINE).

Lähtötilanteen ETDRS-DRSS-pisteet olivat 10–71.

Valtaosalla potilaista (noin 60 %:lla) oli lähtötilanteessa keskivaikea tai vaikea ei-proliferatiivinen diabeettinen retinopatia (DRSS 43/47/53).

Niiden potilaiden osuus, joilla todettiin ETDRS-DRSS-tutkimuksessa  $\geq 2$  askelen ja  $\geq 3$  askelen paranemista lähtötilanteesta viikolla 52 ja viikolla 96 esitetään jäljempänä taulukossa 5 ja taulukossa 6.

**Taulukko 5. Niiden potilaiden osuus YOSEMITE-tutkimuksessa, joilla ETDRS-DRSS-tutkimuksessa  $\geq 2$  askeleen ja  $\geq 3$  askeleen parannus lähtötilanteesta viikolla 52 ja viikolla 96 (diabeettisen retinopatian suhteen arvioitavissa ollut potilasjoukko)**

	YOSEMITE					
	52 viikkoa			96 viikkoa		
	Farisimabi Q8W n = 237	Farisimabi joustava enintään Q16W n = 242	Aflibersepti Q8W n = 229	Farisimabi Q8W n = 220	Farisimabi joustava enintään Q16W n = 234	Aflibersepti Q8W n = 221
Niiden potilaiden osuus, joilla ETDRS-DRSS-tutkimuksessa $\geq 2$ askeleen parannus lähtötilanteesta (CMH-painotettu osuus)	46,0 %	42,5 %	35,8 %	51,4 %	42,8 %	42,2 %
Painotettu ero (1 vuoden 97,5 %:n luottamusväli, 2 vuoden 95 %:n luottamusväli)	10,2 % (1,6–18,7 %)	6,1 % (-2,4–14,6 %)		9,1 % (0,0–18,2 %)	0,0 % (-8,9–8,9 %)	
Niiden potilaiden osuus, joilla ETDRS-DRSS-tutkimuksessa $\geq 3$ askeleen parannus lähtötilanteesta (CMH-painotettu osuus)	16,8 %	15,5 %	14,7 %	22,4 %	14,6 %	20,9 %
Painotettu ero (1 ja 2 vuoden 95 %:n luottamusväli)	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-DRSS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Diabetic Retinopathy Severity Scale

CMH: Cochran–Mantel–Haenszelin menetelmä; tilastollinen testi, jolla muodostetaan arvio yhteydestä binaariseen hoitotulokseen ja jota käytetään luokkamuuttujien arviointiin.

Huom.: Afliberseptihaaran CMH-painotus (%) esitetty farisimabihoiton 8 viikon välein ja afliberseptin vertailusta, mutta vastaava CMH-painotus (%) farisimabihoiton joustavalla annostuksella ja afliberseptin vertailusta on samankaltainen kuin edellä on esitetty.

**Taulukko 6. Niiden potilaiden osuus RHINE-tutkimuksessa, joilla ETDRS-DRSS-tutkimuksessa  $\geq 2$  askeleen ja  $\geq 3$  askeleen parannus lähtötilanteesta viikolla 52 ja viikolla 96 (diabeettisen retinopatian suhteen arvioitavissa ollut potilasjoukko)**

	RHINE					
	52 viikkoa			96 viikkoa		
	Farisimabi Q8W n = 231	Farisimabi joustava enintään Q16W n = 251	Aflibersepti Q8W n = 238	Farisimabi Q8W n = 214	Farisimabi joustava enintään Q16W n = 228	Aflibersepti Q8W n = 203
Niiden potilaiden osuus, joilla ETDRS-DRSS-tutkimuksessa $\geq 2$ askeleen parannus lähtötilanteesta (CMH-painotettu osuus)	44,2 %	43,7 %	46,8 %	53,5 %	44,3 %	43,8 %
Painotettu ero (1 vuoden 97,5 %:n luottamusväli, 2 vuoden 95 %:n luottamusväli)	-2,6 % (-11,3–6,2 %)	-3,5 % (-12,1–5,1 %)		9,7 % (0,4–19,1 %)	0,3 % (-8,9–9,5 %)	
Niiden potilaiden osuus, joilla ETDRS-DRSS-tutkimuksessa $\geq 3$ askeleen parannus lähtötilanteesta (CMH-painotettu osuus)	16,7 %	18,9 %	19,4 %	25,1 %	19,3 %	21,8 %
Painotettu ero (1 ja 2 vuoden 95 %:n luottamusväli)	-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-DRSS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Diabetic Retinopathy Severity Scale

CMH: Cochran–Mantel–Haenszelin menetelmä; tilastollinen testi, jolla muodostetaan arvio yhteydestä binaariseen hoitotulokseen ja jota käytetään luokkamuuttujien arviointiin.

Huom.: Afliberseptihaaran CMH-painotus (%) esitetty farisimabihoiton 8 viikon välein ja afliberseptin vertailusta, mutta vastaava CMH-painotus (%) farisimabihoiton joustavalla annostuksella ja afliberseptin vertailusta on samankaltainen kuin edellä on esitetty.

Kummassakin tutkimuksessa hoidon teho arvioitavissa olleissa alaryhmissä (esim. aiemman verisuonen endoteelin kasvutekijää (VEGF) estävän hoidon, iän, sukupuolen, etnisen taustan, lähtötilanteen HbA1c-pitoisuuden ja lähtötilanteen näöntarkkuuden mukaan) oli yleensä yhdenmukainen koko potilasjoukon tulosten kanssa.

Hoitovaikutus alaryhmissä oli erilainen diabeettisen retinopatian lähtötilanteen vaikeusasteen mukaan, ja DRSS-tutkimuksessa todettiin suurin  $\geq 2$  askeleen parannus niillä potilailla, joilla oli kohtalaisen vaikea-asteinen tai vaikea-asteinen ei-proliferatiivinen diabeettinen retinopatia, sillä kummankin tutkimuksen kaikissa hoitohaaroissa yhdenmukaisesti noin 90 %:lla potilaista todettiin tilan paranemista.

Tutkittavassa silmässä viikkoon 100 mennessä havaittujen silmiin liittyvien haittavaikutusten ilmaantuvuus oli farisimabi Q8W-haarassa 49,7 %, farisimabi enintään Q16W-haarassa 49,2 % ja aflibersepti Q8W-haarassa 45,4 % ja silmiin liittymättömien haittavaikutusten ilmaantuvuus oli farisimabi Q8W-haarassa 73,0 %, farisimabi enintään Q16W-haarassa 74,2 % ja aflibersepti Q8W-haarassa 75,7 % (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset farisimabin käytöstä kostean silmänpohjan ikärappeuman ja diabeettisen makulaturvotuksen hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Farisimabi injektoidaan lasiaiseen, jotta silmään saadaan paikallinen vaikutus.

### Imeytyminen ja jakautuminen

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella (kosteaa silmänpohjan ikärappeuma ja diabeettinen makulaturvotus mukaan lukien N = 2 246), vapaan (VEGF-A:han ja ANG2:een sitoutumattoman) farisimabin huippupitoisuus plasmassa ( $C_{max}$ ) saavutetaan arviolta noin 2 päivää annoksen jälkeen. Keskimääräiseksi ( $\pm$  keskihajonta) huippupitoisuudeksi ( $C_{max}$ ) plasmassa arvioidaan kosteaa silmänpohjan ikärappeumaa sairastavilla 0,23 (0,07)  $\mu\text{g/ml}$  ja diabeettista makulaturvotusta sairastavilla 0,22 (0,07)  $\mu\text{g/ml}$ . Toistettujen antokertojen jälkeen vapaan farisimabin pienimpien pitoisuuksien plasmassa ennustetaan olevan keskimäärin 0,002–0,003  $\mu\text{g/ml}$  Q8W-annostelulla.

Farisimabin farmakokinetiikka annosvälillä 0,5–6 mg on suhteessa annokseen ( $C_{max}$ - ja AUC-arvojen perusteella). Kuukausittaisessa annossa farisimabin ei havaittu kertyneen lasiaiseen eikä plasmiaan.

Vapaan farisimabin huippupitoisuuksien plasmassa ennustetaan olevan noin 600 kertaa pienemmät kuin kammionesteessä ja 6000 kertaa pienemmät kuin lasiaisnesteessä. Sen vuoksi systeemiset farmakodynaamiset vaikutukset ovat epätodennäköisiä, mitä myös farisimabihoito kliinisissä tutkimuksissa tukee, sillä vapaan VEGF:n ja ANG2:n pitoisuuksissa plasmassa ei ollut merkittäviä muutoksia

Populaatiofarmakokineettinen analyysi on osoittanut, että ikä ja paino vaikuttavat farisimabin systeemiseen farmakokinetiikkaan tai sen farmakokinetiikkaan silmässä. Kumpaakaan vaikutusta ei katsottu kliinisesti merkittäväksi, joten annosta ei tarvitse muuttaa.

### Biotransformaatio ja eliminaatio

Farisimabi on proteiini, joten sen metaboliaa ja eliminaatiota ei ole täysin selvitetty. Farisimabin oletetaan kataboloituvan lysosomeissa pieniksi peptideiksi ja aminohapoiksi, jotka saattavat erittyä munuaisten kautta samalla tavoin kuin endogeeninen IgG eliminoituu.

Farisimabin pitoisuus-aikaprofiili plasmassa pieneni rinnan lasiaisen ja kammionesteen pitoisuus-aikaprofiilin kanssa. Farisimabin laskennallisen puoliintumisajan silmässä ja näennäisen systeemisen puoliintumisajan keskiarvo on 7,5 vuorokautta.

### Erityispotilasryhmät

#### *Iäkkäät*

Neljässä vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa noin 60 % (1 149/1 929) potilaista, jotka satunnaistettiin saamaan farisimabihoitoa, oli  $\geq$  65-vuotiaita. Populaatiofarmakokineettinen analyysi on osoittanut, että ikä vaikuttaa farisimabin farmakokinetiikkaan silmässä. Vaikutuksella ei katsota olevan kliinistä merkitystä. 65-vuotiaiden ja vanhempien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 4.2).

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Farisimabilla ei ole tehty spesifisiä tutkimuksia munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Farmakokineettinen analyysi neljään vaiheeseen III kliiniseen tutkimukseen osallistuneista potilaista, joista 64 %:lla oli munuaisten vajaatoimintaa (lievä 38 %, keskivaikea 24 % ja vaikea 2 %), ei tuonut esiin eroja farisimabin systeemisessä farmakokinetiikassa, kun farisimabi annettiin lasiaiseen. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 4.2).

### *Maksan vajaatoiminta*

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tehty spesifisiä farisimabitutkimuksia. Tämän potilasryhmän osalta ei tarvitse huomioida erityisiä seikkoja, koska metabolia tapahtuu proteolyysin välityksellä eikä ole riippuvainen maksan toiminnasta. Maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 4.2).

### Muut potilasryhmät

Etninen tausta ei vaikuta farisimabin systeemiseen farmakokinetiikkaan. Sukupuolella ei osoitettu kliinisesti oleellista vaikutusta farisimabin systeemiseen farmakokinetiikkaan. Annosta ei tarvitse muuttaa.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farisimabin karsinogeenisuuden tai mutageenisuuden selvittämiseksi ei ole tehty tutkimuksia.

Tiineille jaavanmakakeille laskimoon annetuista farisimabi-injektioista aiheutui seerumiin yli 500-kertainen altistus ( $C_{max}$ ) verrattuna ihmisen maksimialtistukseen, eikä siitä aiheutunut kehitystoksisuutta eikä teratogeenisuutta; se ei myöskään vaikuttanut istukan painoon tai rakenteeseen, vaikka farisimabi pitää farmakologisen vaikutuksensa perusteella katsoa mahdollisesti teratogeeniseksi ja alkio-/sikiötoksiseksi.

Silmään annetusta farisimabista aiheutuva systeeminen altistus on hyvin vähäinen.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

L-histidiini  
Etikkahappo 30 % (pH:n säätöön)  
L-metioniini  
Polysorbaatti 20  
Natriumkloridi  
D-sakkarosi  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

### **6.3 Kesto aika**

30 kuukautta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C).  
Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Avaamatonta injektiopulloa voidaan säilyttää ennen käyttöä huoneenlämmössä (20–25 °C) enintään 24 tuntia.

Varmista, että injektiot annetaan heti annoksen valmistelun jälkeen.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

0,24 ml steriiliä liuosta lasisessa injektiopullossa, jossa on päällystetty kumitulppa ja joka on sinetöity alumiinikorkilla ja keltaisella irti napsautettavalla (flip-off) muovilevyllä.

Pakkauskoko: 1 injektiopullo ja 1 tylppä suodattimella varustettu siirtoneula (18G x 1½”, 1,2 mm x 40 mm, 5 µm).

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei saa ravistaa.

Injektiopullo sisältää enemmän kuin suositellun 6 mg:n annoksen. Injektiopullon koko täyttötilavuutta (0,24 ml) ei ole tarkoitus käyttää. Ylimääräinen tilavuus on poistettava ennen injektiota. Injektiopullon koko tilavuuden injisointi johtaa yliannokseen. Injisoitava annos pitää asettaa 0,05 ml:n annosmerkin kohdalle eli 6 mg:aan farisimabia.

Vabysmo pitää jääkaapista otettaessa ja ennen antoa tarkistaa silmämääräisesti. Jos havaitaan hiukkasia tai samentumaa, injektiopulloa ei saa käyttää.

Injektiopullon sisältö ja suodattimella varustettu siirtoneula ovat steriilejä ja kertakäyttöisiä. Älä käytä, jos pakkaus, injektiopullo ja/tai suodattimella varustettu siirtoneula ovat vaurioituneet tai niiden viimeinen käyttöpäivämäärä on ohitettu. Yksityiskohtaiset käyttöohjeet ovat pakkausselosteessa.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/22/1683/001

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

**A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**

Biologisen (biologisten) vaikuttavan aineen (vaikuttavien aineiden) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Roche Diagnostics GmbH  
Nonnenwald 2  
Penzberg  
82377  
Saksa

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Str 1  
Grenzach-Wyhlen  
79639  
Saksa

**B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

**C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteeseen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määriteltä Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

**D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

• **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).



- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Myyntiluvan haltijan on ennen Vabysmo-valmisteen markkinoille tuloa kussakin jäsenvaltiossa sovittava kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa koulutusohjelman sisällöstä ja muodosta, mukaan lukien viestintäkanavat, jakelutavat ja muut koulutusohjelmaa koskevat seikat.

Koulutusohjelman tarkoituksena on kertoa potilaille / potilasta hoitaville henkilöille riittävästi Vabysmo-valmisteen riskeistä, näiden riskien keskeiset oireet ja löydökset sekä milloin pitää hakeutua kiireellisesti lääkäriin, jotta toimenpiteisiin viiveettä ryhtymällä voidaan minimoida riskit ja niistä aiheutuvat komplikaatiot.

Myyntiluvan haltijan pitää varmistaa kussakin jäsenvaltiossa, jossa Vabysmo on markkinoilla, että kaikilla potilailla / potilasta hoitavilla henkilöillä, jotka oletettavasti käyttävät Vabysmo-valmistetta, on pääsy seuraavaan koulutuspakettiin tai koulutuspaketti on toimitettu heille:

- potilaan tietopaketti

Potilaan tietopaketti koostuu pakkausselosteesta ja oppaasta potilaalle / potilasta hoitavalle henkilölle. Opas potilaalle on saatavissa kirjallisessa muodossa ja äänitallenteena ja se sisältää seuraavat keskeiset elementit:

- kuvaus kosteasta silmänpohjan ikärappeumasta ja diabeettisesta makulaturvotuksesta
- kuvaus Vabysmo-valmisteesta, miten se toimii ja mitä Vabysmo-hoidolta voi odottaa
- kuvaus Vabysmo-valmisteseen liittyvien keskeisten riskien eli infektiivisen endoftalmiitin ja silmänsisäisen inflammaation keskeisistä oireista ja löydöksistä
- kuvaus siitä, millaisten oireiden ja löydösten ilmaantuessa pitää hakeutua kiireellisesti lääkäriin
- suositukset riittävästä hoidosta injektion jälkeen.

- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

<b>Kuvaus</b>	<b>Määräaika</b>
Avoim jatkovaiheen monikeskustutkimus farisimabin pitkäaikaisen turvallisuuden ja siedettävyyden arvioimiseksi neovaskulaarista (kosteaa) silmänpohjan ikärappeumaa (nAMD) sairastavilla potilailla	1. vuosineljännes 2025
Avoim jatkovaiheen monikeskustutkimus farisimabin pitkäaikaisen turvallisuuden ja siedettävyyden arvioimiseksi diabeettista makulaturvotusta (DME) sairastavilla potilailla	4. vuosineljännes 2024

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT  
ULKOKOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Vabysmo 120 mg/ml injektioneste, liuos  
farisimabi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi ml liuosta sisältää 120 mg farisimabia.  
Yksi injektiopullo sisältää 28,8 mg farisimabia (120 mg/ml).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää myös L-histidiiniä, etikkahappoa, L-metioniinia, polysorbaatti 20:ta, natriumkloridia, sakkaroosia, injektionesteisiin käytettävää vettä.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Injektioneste, liuos  
1 x 0,24 ml:n injektiopullo  
1 suodatinneula

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Vain kertakäyttöön  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä  
Lasiaiseen.  
Kerta-annos: 6 mg/0,05 ml  
28,8 mg/0,24 ml

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa  
Ei saa jäättyä  
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/22/1683/001

**13. ERÄNUMERO**

Batch

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
INJEKTIOPULLO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Vabysmo 120 mg/ml injektioneste, liuos  
farisimabi  
Lasiaiseen

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

28,8 mg/0,24 ml

**6. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## **Pakkausseloste: Tietoa potilaalle**

### **Vabysmo 120 mg/ml injektioneste, liuos** farisimabi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Vabysmo on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Vabysmo-valmistetta
3. Miten Vabysmo-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Vabysmo-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Vabysmo on ja mihin sitä käytetään**

##### **Mitä Vabysmo on ja mihin sitä käytetään**

Vabysmo sisältää vaikuttavana aineena farisimabia, joka kuuluu uudissuonittumista estävien lääkeaineiden ryhmään.

Lääkäri antaa Vabysmo-pistoksen silmään seuraavien silmäsairauksien hoitoon aikuisilla:

- kostea silmänpohjan ikärappeuma
- diabeettisesta makulaturvotuksesta aiheutuva näkökyvyn heikkeneminen.

Nämä sairaudet vaikuttavat verkkokalvon (silmän takaosan valoa aistiva kerros) keskiosaan eli makulaan, jossa on keskeinen tarkkan näön keskus. Kostea silmänpohjan ikärappeuma aiheutuu poikkeavien verisuonten kasvusta. Niistä vuotaa makulaan verta ja nestettä. Diabeettinen makulaturvotus aiheutuu verisuonten vuotamisesta, mikä aiheuttaa makulan turpoamisen.

##### **Miten Vabysmo vaikuttaa**

Vabysmo tunnistaa spesifisesti angiopoietiini-2- ja verisuonen endoteelitekijä A -nimiset valkuaisaineet ja sitoutuu niihin. Kun näitä valkuaisaineita on normaalia enemmän, ne voivat aiheuttaa poikkeavien verisuonten kasvua ja/tai ne voivat vaurioittaa normaaleja verisuonia, jolloin ne vuotavat makulaan ja aiheuttavat sen turpoamisen tai vaurioitumisen, mikä puolestaan heikentää henkilön näkökykyä. Vabysmo voi näihin valkuaisaineisiin kiinnittymällä estää niiden toimintaa ja ehkäistä poikkeavien verisuonten kasvua, vuotamista ja siten turvotusta. Vabysmo voi lievittää näitä sairauksia ja/tai hidastaa niiden pahenemista ja siten ylläpitää tai jopa parantaa näkökykyä.



## 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Vabysmo-valmistetta

### Sinulle ei saa antaa Vabysmo-valmistetta

- jos olet allerginen farisimabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on aktiivinen tai epäilty infektio silmässä tai silmän ympärillä
- jos sinulla on kipua tai punoitusta silmässä (silmätulehdus).

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua, kerro siitä lääkärille. Sinulle ei pidä antaa Vabysmo-valmistetta.

### Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen Vabysmo-valmisteen saamista

- jos sinulla on silmänpainetauti eli glaukooma (silmäsairaus, joka tavallisesti aiheutuu korkeasta silmänpaineesta)
- jos sinulla on aiemmin ollut näkökentässä valonvälähdyksiä tai lasiaiskellujia (tummia kelluvia pilkkuja) ja jos lasiaiskellujien koko tai määrä on äkillisesti suurentunut
- jos olet ollut silmäleikkauksessa edeltävien neljän viikon aikana tai jos sinulle suunnitellaan silmäleikkausta seuraavien neljän viikon aikana
- jos sinulla on joskus ollut jokin silmänsairaus tai olet saanut silmään hoitoa.

Kerro lääkärille heti

- jos menetät äkillisesti näkökykysi
- jos sinulle kehittyy mahdollisen silmäinfektion tai -tulehduksen oireita, kuten lisääntyntä silmän punoitusta, silmäkipua, lisääntyntä epämukavuuden tunnetta silmässä, näkökyvyn sumenemista tai heikkenemistä, pienten hiukkasten määrän lisääntymistä näkökentässä, lisääntyvää valonarkuutta.

Sinun on lisäksi tärkeää olla tietoinen, että

- kummankin silmän samalla kertaa tehtävän Vabysmo-hoidon turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu ja tällainen käyttö voi lisätä haittavaikutusten riskiä
- Vabysmo-pistoksista voi aiheutua joillekin potilaille tilapäistä silmänpaineen kohoamista 60 minuutin kuluessa pistoksesta. Lääkäri seuraa tätä jokaisen pistoksen jälkeen.
- lääkäri tarkistaa, onko sinulla muita riskitekijöitä, jotka voivat lisätä silmän takaosan kerrosten repeämisen tai irtauman (verkkokalvon irtauman tai repeämisen tai verkkokalvon pigmenttiepiteelin repeämisen tai irtauman) todennäköisyyttä, jolloin Vabysmo-pistoksen antamisessa pitää olla varovainen.

Vabysmo-valmisteen kanssa samankaltaisesti vaikuttavien lääkkeiden antoon tiedetään liittyneen veritulppariski (valtimotromboemoliset tapahtumat), josta voi aiheutua sydäninfarktin tai aivohalvauksen riski. Silmään annettavan Vabysmo-pistoksen jälkeen pieniä määriä lääkettä pääsee vereen, joten tällaisten tapahtumien teoreettinen riski on olemassa.

Hoidosta seuraavissa tilanteissa on vain rajallisesti kokemusta:

- potilaat, joilla on aktiivisia infektioita
- potilaat, joilla on kostea silmänpohjan ikärappeuma ja jotka ovat iältään 85-vuotiaita tai sitä vanhempia
- potilaat, joilla on tyypin I diabeteksesta johtuva diabeettinen makulaturvotus
- diabetespotilaat, joiden keskimääräinen verensokeriarvo on korkea (Hb1c yli 10 %)
- diabetespotilaat, joilla on diabeteksesta aiheutuva silmänsairaus nimeltään proliferatiivinen diabeettinen retinopatia
- diabetespotilaat, joilla on korkea verenpaine (yli 140/90 mmHg) ja verisuonitauti
- potilaat, joilla on diabeettista makulaturvotusta ja jotka saavat injektioita pitkään alle 8 viikon välein.

Potilaista, jotka saavat injektioita pitkään alle 8 viikon välein, on vain rajallisesti kokemusta, ja näillä potilailla saattaa olla tavanomaista suurempi haittavaikutusten riski.

Hoidosta seuraavassa tilanteessa ei ole kokemusta:

- diabetespotilaat, joiden korkea verenpaine on huonossa hoitotasapainossa.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua, lääkäri huomioi näiden tietojen puuttumisen hoitaessaan sinua Vabysmo-valmisteella.

### **Lapset ja nuoret**

Vabysmo-valmisteen käyttöä ei ole tutkittu lapsilla eikä nuorilla, koska kosteaa silmänpohjan ikärappeumaa ja diabeettista makulaturvotusta esiintyy pääasiassa aikuisilla.

### **Muut lääkevalmisteet ja Vabysmo**

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

### **Raskaus ja imetys**

Vabysmo-valmistetta ei ole tutkittu raskaana olevilla naisilla. Vabysmo-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, paitsi jos mahdollinen hyöty potilaalle on sikiölle aiheutuvaa mahdollista riskiä suurempi.

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Imetystä ei suositella Vabysmo-hoidon aikana, sillä ei tiedetä, erittyykö Vabysmo rintamaitoon.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään kolme kuukautta Vabysmo-hoidon loppumisen jälkeen. Jos voit tulla raskaaksi tai epäilet olevasi raskaana hoidon aikana, kerro siitä heti lääkärille.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Sinulla voi olla tilapäisiä näköhäiriöitä (esim. näön sumenemista) Vabysmo-pistoksen jälkeen. Älä aja moottoriajoneuvoa äläkä käytä koneita tällaisten vaikutusten aikana.

### **Vabysmo sisältää natriumia**

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **3. Miten Vabysmo-valmistetta käytetään**

### **Miten Vabysmo-valmistetta annetaan**

Suositteltu annos on 6 mg farisimabia.

Kosteaa silmänpohjan ikärappeuma

- Saat neljän ensimmäisen kuukauden ajan yhden pistoksen kuukaudessa.
- Sen jälkeen saatat saada pistoksia 4 kuukauden välein. Lääkäri päättää pistosten antovälin silmäsairautesi perusteella.

Diabeettisesta makulaturvotuksesta aiheutunut näkökyvyn heikkeneminen

- Saat neljän ensimmäisen kuukauden ajan yhden pistoksen kuukaudessa.

- Sen jälkeen saatat saada pistoksia 4 kuukauden välein. Lääkäri päättää pistosten antovälin silmäsairautesi perusteella.

### **Antotapa**

Silmään annettaviin pistoksiin perehtynyt lääkäri antaa Vabysmo-valmisteen pistoksena silmään (pistoksena lasiaiseen).

Lääkäri puhdistaa silmän ennen pistosta desinfioivalla silmähuuhteella infektion estämiseksi. Lääkäri puuduttaa silmän silmätipoilla (paikallispuudutteella) pistoksesta aiheutuvan kivun vähentämiseksi tai estämiseksi.

### **Miten kauan Vabysmo-hoito kestää**

Kyse on pitkäaikaisesta hoidosta, joten se voi kestää kuukausia tai vuosia. Lääkäri seuraa vointiasi säännöllisin väliajoin tarkistaakseen, että hoito tehoaa. Lääkäri voi tihentää tai harventaa hoitoasi sen mukaan, millaisen vasteen saat Vabysmo-hoitoon.

### **Jos Vabysmo-annos jää saamatta**

Jos annos jää saamatta, sovi lääkärin kanssa mahdollisimman pian uusi hoitoaika.

### **Jos lopetat Vabysmo-valmisteen käytön**

Keskustele lääkärin kanssa ennen hoidon lopettamista. Hoidon lopettaminen voi lisätä riskiä, että menetät näkökykysi tai että näkökykysi heikkenee.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vabysmo-pistosten haittavaikutukset liittyvät joko itse lääkkeeseen tai pistostoimenpiteeseen ja kohdistuvat pääasiassa silmään.

### **Jotkut haittavaikutukset voivat olla vakavia**

Ota **heti** yhteyttä lääkäriin, jos sinulla on jokin seuraavista allergisten reaktioiden, tulehdusten tai infektioiden mahdollisista oireista:

- silmäkipua, lisääntynyttä epämukavuuden tunnetta, lisääntynyttä silmän punoitusta, sumentunut tai heikentynyt näkökyky, lisääntynyt pienten hiukkasten määrä näkökentässä tai lisääntynyttä valonarkuutta, sillä nämä ovat mahdollisen silmätulehduksen tai -infektion tai allergisen reaktion oireita
- äkillinen näkökyvyn heikkeneminen tai muutos.

### **Muut mahdolliset haittavaikutukset**

Vabysmo-hoidon jälkeen ilmeneviä muita mahdollisia haittavaikutuksia luetellaan seuraavassa.

Haittavaikutukset ovat useimmiten lieviä tai keskivaikeita ja häviävät yleensä viikon kuluessa pistoksesta.

Jos jokin seuraavista haittavaikutuksista kehittyy vaikea-asteiseksi, ota yhteyttä lääkäriin.

**Hyvin yleiset** (voivat ilmetä useammalla kuin 1 henkilöllä kymmenestä):

- samentunut silmän mykiö (kaihi).

**Yleiset** (voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä kymmenestä):

- verkkokalvon (silmän takaosan valoa aistiva kerros) tai jonkin sen kerroksen repeämä
- paineen nousu silmän sisällä (kohonnut silmänpaine)
- verenvuoto silmän ulomman kerroksen pienistä verisuonista (sidekalvon verenvuoto)
- liikkuvat pilkut tai tummat hahmot näkökentässä (lasiaiskellujat)
- silmäkipu
- lisääntynyt kyynelten tuotanto (lisääntynyt kyynelvuoto).

**Melko harvinaiset** (voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä sadasta):

- silmän sisäosan vakava tulehdus tai infektio (endoftalmiitti)
- silmän sisäosan hyytelömäisen aineen tulehdus / silmän punoitus (vitreiitti)
- silmän värikalvon ja sen liitännäiskudosten tulehdus (iriitti, iridosykliitti, uveiitti)
- silmänsisäinen verenvuoto (lasiaisverenvuoto)
- sarveiskalvon naarmu, värikalvoa silmämunassa peittävän kirkkaan kerroksen vaurio (sarveiskalvon naarmu)
- silmä-ärsytys
- epämukavuuden tunne silmässä
- kutina (silmän kutina)
- silmän punoitus (silmän/sidekalvon hyperemia)
- rikan tunne silmässä
- näön sumeneminen
- heikentynyt näöntarkkuus (vähentynyt näöntarkkuus).

**Harvinaiset** (voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä tuhannesta):

- verkkokalvon irtauma
- tilapäisesti heikentynyt näöntarkkuus (tilapäisesti vähentynyt näöntarkkuus).

Joidenkin Vabysmo-valmisteiden kanssa samankaltaisesti vaikuttavien lääkkeiden käyttöön tiedetään liittyvän verisuonet tukkivien veritulppien riski (valtimotromboemoliset tapahtumat); ne voivat johtaa sydäninfarktiin tai aivohalvaukseen. Tällaisten tapahtumien riski silmään annettujen Vabysmo-injektioiden jälkeen on teoreettinen, koska vereen pääsee vain pieniä määriä lääkettä.

## **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteiden turvallisuudesta.

## **5. Vabysmo-valmisteiden säilyttäminen**

Lääkäri, apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitaja vastaa tämän lääkkeen säilyttämisestä ja hävittää käyttämättä jäävän valmisteiden asianmukaisesti. Seuraavat tiedot on tarkoitettu terveydenhuollon ammattilaisille.

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa ja etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Avaamatonta injektiopulloa voidaan säilyttää ennen käyttöä huoneenlämmössä (20–25 °C) enintään 24 tuntia.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Vabysmo sisältää

- Vaikuttava aine on farisimabi. Yksi ml injektioneustettä, liuosta, sisältää 120 mg farisimabia. Yksi injektiopullo sisältää 28,8 mg farisimabia 0,24 ml:ssa liuosta. Tästä saadaan käyttöannokseksi 0,05 ml:n kerta-annos liuosta, joka sisältää 6 mg farisimabia.
- Muut aineet ovat L-histidiini, etikkahappo 30 %, L-metioniini, natriumkloridi, sakkaroosi, polysorbaatti 20, injektioneustisiin käytettävä vesi.

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Vabysmo on kirkas tai opalisoiva, väritön tai ruskehtavankeltainen liuos.

Pakkauskoko: yksi lasinen injektiopullo ja yksi steriili 5 mikrom:n tylppä suodattimella varustettu kertakäyttöinen siirtoneula (18G x 1½”, 1,2 mm x 40 mm).

### Myyntiluvan haltija

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

### Valmistaja

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Str 1  
Grenzach-Wyhlen  
79639  
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

UAB “Roche Lietuva”  
Tel: +370 5 2546799

#### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

#### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 1 279 4500

#### **Danmark**

Roche a/s  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

#### **Malta**

(See Ireland)

**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 Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**

Roche a/s  
c/o Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi .**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<https://www.ema.europa.eu>.

<----->

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Ennen aloittamista

- Lue kaikki ohjeet huolellisesti ennen Vabysmo-valmisteen käyttöä.
- Vabysmo-pakkaus sisältää lasisen injektiopullon ja suodattimella varustetun siirtoneulan. Lasinen injektiopullo on kertakäyttöinen. Suodatinneula on kertakäyttöinen.
- Vabysmo pitää säilyttää jääkaapissa 2–8 °C:n lämpötilassa.

**Ei saa** jäätyä.

**Ei saa** ravistaa.

- Anna Vabysmo-valmisteen lämmetä huoneenlämpöiseksi (20–25 °C) ennen kuin siirryt sen antamiseen. Pidä injektiopullo alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.
- Vabysmo-injektiopulloa voidaan säilyttää huoneenlämmössä enintään 24 tuntia.
- Vabysmo-injektiopullo pitää tarkistaa silmämääräisesti ennen antoa. Vabysmo on kirkas tai opalisoiva ja väritön tai ruskehtavankeltainen nestemäinen liuos.

**Ei saa** käyttää, jos havaitaan hiukkasia, samentumaa tai värimuutos.

**Ei saa** käyttää, jos pakkaus, injektiopullo ja/tai suodattimella varustettu siirtoneula on vaurioitunut, niiden viimeinen käyttöpäivämäärä on ohitettu tai niitä on peukaloitu (ks. **kuva A**).

- Noudata lasiaiseen annettavan injektion valmistelussa aseptista tekniikkaa.



Kuva A

*Injektiopullon käyttöohjeet:*

**1.** Ota esille seuraavat tarvikkeet:

- yksi Vabysmo-injektiopullo (mukana pakkauksessa)
- yksi steriili 5 mikrometrin tylppä suodattimella varustettu siirtoneula, 18G x 1½”, 1,2 mm x 40 mm (mukana pakkauksessa)
- yksi steriili 1 ml:n Luer lock -ruisku, jossa annosasteikko 0,05 ml:n välein (**ei mukana pakkauksessa**)
- yksi steriili injektioneula 30G x ½” (**ei mukana pakkauksessa**)

**Huom.** 30G:n injektioneulaa suositellaan, jotta vältetään ohuempien neulojen yhteydessä tuntuva suurempi injisointipaine.

- Desinfiointipyyhe (**ei mukana pakkauksessa**).

2. Aseta injektiopullo pakkauksesta poistamisen jälkeen tasaiselle alustalle pystyasentoon (noin 1 minuutiksi), jotta kaikki neste valuu injektiopullon pohjalle (ks. **kuva B**). Naputtele injektiopulloa varovasti sormella (ks. **kuva C**), sillä neste voi jäädä injektiopullon yläosaan.



Kuva B

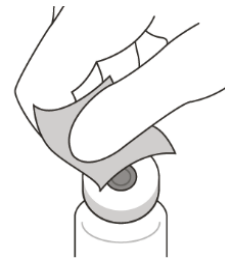


Kuva C

3. Poista injektiopullostas irti napsautettava (flip-off) korkki (ks. **kuva D**), ja pyyhi injektiopullon tulpan keskiosaa desinfiointipyyhkeellä (ks. **kuva E**).

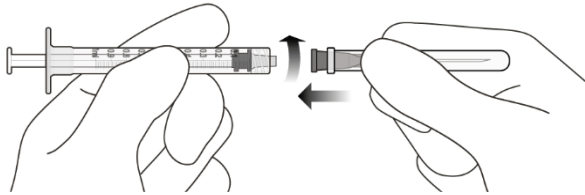


Kuva D



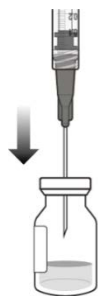
Kuva E

4. Kiinnitä pakkauksessa mukana oleva suodattimella varustettu siirtoneula (18G x 1½”) aseptisesti ja tukevasti kiinni 1 ml:n Luer lock -ruiskuun (ks. **kuva F**).

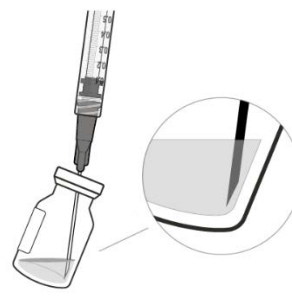


Kuva F

5. Paina aseptista tekniikkaa noudattaen suodattimella varustettu siirtoneula injektiopullon tulpan keskiosaan (ks. **kuva G**), paina se pohjaan asti ja kallista sitten injektiopulloa hieman, jotta neula koskettaa injektiopullon pohjan kulmaa (ks. **kuva H**).



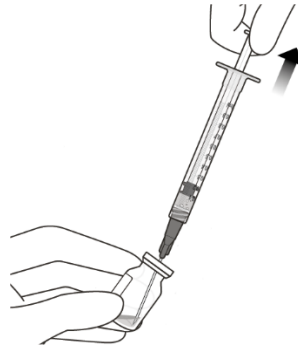
Kuva G



Kuva H



6. Pidä injektiopulloa hieman kallistettuna, ja vedä **hitaasti** kaikki neste injektiopullosta ruiskuun (ks. **kuva I**). Pidä suodattimella varustetun siirtoneulan viistoreuna nestepinnan alla välttääksesi ilman pääsyn neulaan.

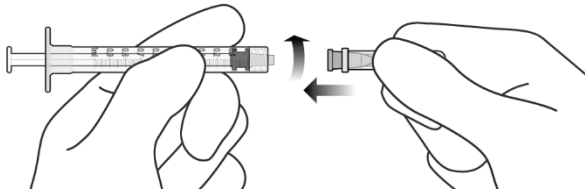


Kuva I

7. Varmista injektiopullon tyhjentäessäsi, että männänvarsi on vedetty riittävästi ulos, jotta tyhjennät myös suodattimella varustetun siirtoneulan täysin (ks. **kuva I**).
8. Irrota suodattimella varustettu siirtoneula ruiskusta ja hävitä se paikallisten säästösten mukaisesti.

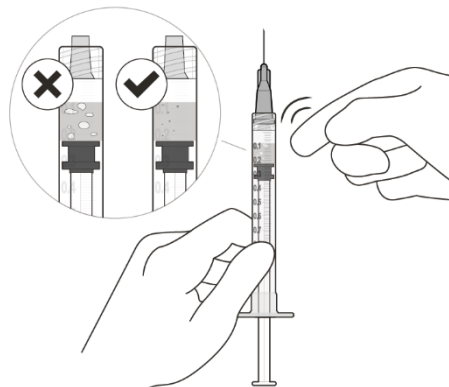
**Älä käytä suodattimella varustettua siirtoneulaa lasiiseen annettavaan injektioon.**

9. Kiinnitä injektioneula (30G x ½”) aseptisesti ja tukevasti kiinni Luer lock -ruiskuun (ks. **kuva J**).



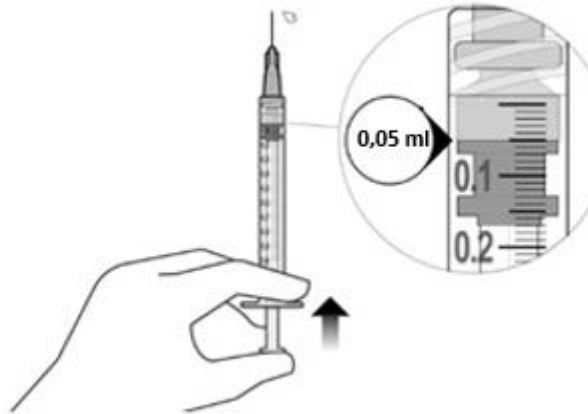
Kuva J

10. Irrota neulasta muovinen neulansuojus vetämällä se varovasti suoraan irti.
11. Pitele ruiskua neula ylöspäin osoittaen ja tarkista, onko ruiskussa ilmakuplia. Jos näet ilmakuplia, naputtele ruiskua sormella, kunnes kuplat nousevat yläosaan (ks. **kuva K**).



Kuva K

12. Paina ilma varovasti pois ruiskusta ja neulasta, ja paina mäntää **hitaasti**, kunnes kumitulpan kärki on 0,05 ml:n annosmerkin kohdalla. Ruisku on valmis injektiota varten (ks. **kuva L**). Varmista, että injektio annetaan **heti** annoksen valmistelun jälkeen.



Kuva L

13. Injisoi hitaasti, kunnes kumitulppa on painettu ruiskun pohjaan ja 0,05 ml:n tilavuus on siten annettu. Varmista koko annoksen antaminen tarkistamalla, että kumitulppa on ruiskun säiliön pohjassa.

**Ylimääräinen liuos on poistettava ennen injisointia. Injektion annos on asetettava 0,05 ml:n annosmerkin kohdalle yliannoksen välttämiseksi.**

Jättemateriaali tai käyttämättä jäävä lääkevalmiste pitää hävittää paikallisten säädösten mukaisesti.