

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vabysmo 120 mg/ml šķīdums injekcijām

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Faricimabs ir humanizēta anti-VEGF-A antivielas, kas iegūta zīdītāju Ķīnas kāmjū olnīcu (CHO) šūnu kultūrā, izmantojot rekombinantu DNS tehnoloģiju.

Viens ml šķīduma satur 120 mg faricimaba (*faricimabum*).

Katrs flakons satur 28,8 mg faricimaba 0,24 ml šķīduma. Šis daudzums ļauj ievadīt vienu 0,05 ml šķīduma devu, kas satur 6 mg faricimaba.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām

Dzidrs līdz opalescējošs, bezkrāsains līdz brūngani dzeltens šķīdums ar pH 5,5 un osmolalitāti 270-370 mOsm/kg.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Vabysmo ir indicēts tādu pieaugušu pacientu ārstēšanai, kuriem ir:

- neovaskulāra (mitra) ar vecumu saistīta makulas deģenerācija (nVMD);
- diabētiskas makulas tūskas (DMT) izraisīti redzes traucējumi.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Šīs zāles jāievada kvalificētam ārstam ar pieredzi intravitreālas injekcijas veikšanā. Katru flakonu drīkst izmantot tikai vienas acs ārstēšanai.

#### Devas

#### Neovaskulāra (mitra) ar vecumu saistīta makulas deģenerācija (nVMD)

Ieteicamā deva ir 6 mg (0,05 ml šķīduma) intravitreālas injekcijas veidā ik pēc 4 nedēļām (reizi mēnesī), ievadot pirmās 4 devas.

Turpmāk, pamatojoties uz anatomiskajiem un/vai ar redzi saistītajiem iznākumiem, slimības aktivitāti ieteicams novērtēt 20 un/vai 24 nedēļas pēc ārstēšanas uzsākšanas, lai terapiju varētu individuāli pielāgot. Pacientiem, kuriem slimība nav aktīva, jāapsver faricimaba ievadīšana ik pēc 16 nedēļām (4 mēnešiem). Pacientiem, kuriem slimība ir aktīva, jāapsver zāļu ievadīšana ik pēc 8 nedēļām (2 mēnešiem) vai 12 nedēļām (3 mēnešiem). Ja anatomiskie un/vai ar redzi saistītie iznākumi mainās,

atbilstoši jāpielāgo zāļu ievadīšanas starplaiks, un zāļu ievadīšanas starplaiks jāsamazina, ja anatomiskie un/vai ar redzi saistītie iznākumi pasliktinās (skatīt 5.1. apakšpunktu). Drošuma dati par zāļu ievadīšanu ar 8 nedēļu vai īsāku starplaiku starp injekcijām ir ierobežoti (skatīt 4.4. apakšpunktu). Uzraudzība starp zāļu ievadīšanas vizītēm jāplāno, ņemot vērā pacienta statusu un ārsta viedokli, taču nav prasības kontrolēt reizi mēnesī starp injekcijām.

#### Diabētiskas makulas tūskas (DMT) izraisīti redzes traucējumi

Ieteicamā deva ir 6 mg (0,05 ml šķīduma) intravitreālas injekcijas veidā ik pēc 4 nedēļām (reizi mēnesī), ievadot pirmās 4 devas.

Turpmāk terapiju individuāli pielāgo, izmantojot zāļu ievadīšanas starplaika palielināšanas pieeju. Ņemot vērā ārsta vērtējumu pacienta anatomiskajiem un/vai ar redzi saistītajiem iznākumiem, zāļu ievadīšanas intervālu, palielinot par 4 nedēļu soļiem, var pagarināt līdz 16 nedēļām (4 mēnešiem). Ja anatomiskie un/vai ar redzi saistītie iznākumi mainās, atbilstoši jāpielāgo zāļu ievadīšanas starplaiks, un zāļu ievadīšanas starplaiks jāsamazina, ja anatomiskie un/vai ar redzi saistītie iznākumi pasliktinās (skatīt 5.1. apakšpunktu). Zāļu ievadīšanas starplaiki, kas ir īsāki par 4 nedēļām starp injekcijām, nav pētīti. Uzraudzība starp zāļu ievadīšanas vizītēm jāplāno, ņemot vērā pacienta statusu un ārsta viedokli, taču nav prasības kontrolēt reizi mēnesī starp injekcijām.

#### Ārstēšanas ilgums

Šīs zāles ir paredzētas ilgstošai ārstēšanai. Ja ietekme uz redzi un/vai acs anatomiju liecina, ka pacients negūs labumu no ārstēšanas turpināšanas, terapija pilnīgi jāpārtrauc.

#### Atlikta vai izlaista deva

Ja devas ievadīšana ir atlikta vai deva ir izlaista, pacientam jāierodas uz nākamo pieejamo vizīti, lai ārsts varētu novērtēt stāvokli un pacients varētu turpināt saņemt zāles atbilstoši ārsta ieskatiem.

#### Īpašas pacientu grupas

##### *Gados vecāki cilvēki*

Pacientiem vecumā no 65 gadiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu). Drošuma dati par nVMD pacientiem, kuriem ir  $\geq 85$  gadi, ir ierobežoti (skatīt 4.4. apakšpunktu).

##### *Nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

##### *Aknu darbības traucējumi*

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

##### *Pediātriskā populācija*

Zāles nav piemērotas lietošanai pediātriskā populācijā nVMD un DMT indikāciju gadījumā.

#### Lietošanas veids

Tikai intravitreālai ievadīšanai.

Pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda, vai Vabysmo nesatur daļiņas un nav mainīta krāsa. Ja šādas izmaiņas tiek konstatētas, flakona saturu nedrīkst lietot.

Intravitreālā injekcija jāveic aseptiskos apstākļos, veicot ķirurģisku roku dezinfekciju, izmantojot sterilu pārklāju un sterilu plakstiņu pletēju (vai līdzvērtīgu). Pirms intravitreālās procedūras veikšanas rūpīgi jāizvērtē, vai pacienta medicīniskajā anamnēzē nav paaugstinātas jutības reakciju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pirms injekcijas jānodrošina atbilstoša anestēzija un periokulārās ādas, plakstiņu un acs virsmas dezinfekcijai jāizmanto plaša spektra lokāli lietojams mikrobicīds līdzeklis.

Injekciju adata jāievada stiklveida ķermeņa dobumā 3,5-4,0 mm uz mugurpusi no limba, izvairoties no horizontālā meridiāna un vēršot to pret acs ābola centru. Tad lēnām tiek injicēti 0,05 ml šķīduma; nākamās injekcijas jāveic citā cīpslenes vietā.

Pēc injekcijas neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Pēc intravitreālās injekcijas nekavējoties jākontrolē, vai pacientam nepaaugstinās intraokulārais spiediens. Atbilstoša kontrole var ietvert redzes nerva galviņas apasiņošanas pārbaudi vai tonometriju. Ja nepieciešams, jānodrošina sterils paracentēzes aprīkojums.

Pacientiem jānorāda, ka pēc intravitreālas injekcijas viņiem nekavējoties jāziņo par visiem simptomiem, kas liecina par endoftalmītu (piemēram, par redzes zudumu, acs sāpēm, acs apsārtumu, fotofobiju, redzes miglošanos).

Norādījumus par rīkošanos ar zālēm pirms ievadīšanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Aktīvas vai iespējamās acs vai tās apkārtējo audu infekcijas.

Aktīvs intraokulārs iekaisums.

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

#### Ar intravitreālu injekciju saistītas reakcijas

Intravitreālas injekcijas, tai skaitā faricimaba intravitreālas injekcijas, ir bijušas saistītas ar endoftalmītu, intraokulāru iekaisumu, regmatogēnu tīklenes atslāņošanos, tīklenes plīsumu un jatrogēnu traumatisku kataraktu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ievadot Vabysmo, vienmēr jāievēro pareiza aseptiska injekcijas tehnika. Pacientiem jānorāda, ka, lai nodrošinātu tūlītēju un atbilstošu ārstēšanu, viņiem nekavējoties jāziņo par tādiem simptomiem kā sāpes, redzes zudums, fotofobija, neskaidra redze, pārslas redzes laukā vai apsārtums, kas liecina par endoftalmītu vai jebkuru no iepriekš minētām nevēlamām blakusparādībām. Pacientiem, kuri biežāk saņem injekcijas, var būt paaugstināts ar procedūru saistīto komplikāciju risks.

#### Intraokulārā spiediena paaugstināšanās

60 minūšu laikā pēc intravitreālas injekcijas, tai skaitā pēc faricimaba intravitreālas injekcijas, ir novērota īslaicīga intraokulārā spiediena (IOS) paaugstināšanās (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem ar slikti kontrolētu glaukomu jāievēro īpaša piesardzība (neinjicējiet Vabysmo, kamēr IOS ir  $\geq 30$  mmHg). Vienmēr jākontrolē gan IOS, gan redzes nerva galviņas apasiņošana un jāveic atbilstoša ārstēšana.

#### Sistēmiska ietekme

Pēc asinsvadu endotēlija augšanas faktora (VEGF) inhibitoru intravitreālām injekcijām ir ziņots par sistēmiskām nevēlamām blakusparādībām, tai skaitā par arteriālas trombembolijas gadījumiem, un pastāv teorētisks risks, ka tie var būt saistīti ar VEGF inhibīciju. Faricimaba klīniskajos pētījumos pacientiem ar nVMD vai DMT tika novērots zems arteriālās trombembolijas gadījumu sastopamības

biežums. Dati par faricimaba terapijas drošumu DMT pacientiem ar augstu asinsspiedienu ( $\geq 140/90$  mmHg) un asinsvadu slimībām, un nVMD pacientiem  $\geq 85$  gadu vecumā, ir ierobežoti.

### Imūngenitāte

Tā kā šis ir terapeitisks proteīns, faricimabs var izraisīt imūngenitāti (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti jānorāda, ka viņiem jāinformē ārsts par jebkādam intraokulāra iekaisuma pazīmēm vai simptomiem, piemēram, par redzes zudumu, sāpēm acī, paaugstinātu jutību pret gaismu, pārslām redzes laukā vai acs apsārtuma pastiprināšanos, kas var būt ar paaugstinātu jutību pret faricimabu saistāma klīniskā pazīme (skatīt 4.8. apakšpunktu).

### Abpusēja terapija

Faricimaba drošums un efektivitāte, ievadot abās acīs vienlaicīgi, nav pētīta. Abpusēja terapija varētu izraisīt nevēlamas blakusparādības abās acīs un/vai potenciāli palielināt sistēmisko iedarbību, kas var palielināt sistēmisku nevēlamo blakusparādību risku. Kamēr dati par abpusēju lietošanu nav pieejami, tas ir teorētisks faricimaba lietošanas risks.

### Cita anti-VEGF vienlaicīga lietošana

Dati par faricimaba un anti-VEGF zāļu vienlaicīgu ievadīšanu vienā un tai pašā acī nav pieejami. Faricimabu nedrīkst ievadīt vienlaicīgi ar citām anti-VEGF zālēm (sistēmiski vai intraokulāri).

### Terapijas pārtraukšana

Terapija jāpārtrauc pacientiem, kuriem:

- ir regmatogēna tīklenes atslāņošanās, 3. vai 4. pakāpes makulas plīsumi, tīklenes plīsums; ārstēšanu nedrīkst atsākt, kamēr šie traucējumi nav atbilstoši novērsti;
- ir ar ārstēšanu saistīta labākā koriģētā redzes asuma (*Best Corrected Visual Acuity; BCVA*) samazināšanās par  $\geq 30$  burtiem, salīdzinot ar pēdējo redzes asuma novērtējumu; ārstēšanu drīkst atsākt ne agrāk kā nākamā plānotajā terapijas reizē;
- intraokulārais spiediens ir  $\geq 30$  mmHg;
- ir subretināla asiņošana, kas skar centrālo bedrīti, vai asiņošanas apmērs ir  $\geq 50\%$  no kopējā bojājuma laukuma;
- iepriekšējo 28 dienu laikā ir veikta intraokulāra operācija vai tā tiek plānota nākamo 28 dienu laikā; ārstēšanu drīkst atsākt ne agrāk kā nākamā plānotajā terapijas reizē.

### Tīklenes pigmentepitēlija plīsums

Tīklenes pigmentepitēlija (TPE) plīsums pacientiem ar nVMD ir pigmentepitēlija atslāņošanās (*pigment epithelial detachment, PED*) komplikācija. Ar tīklenes pigmentepitēlija plīsumu pēc nVMD ārstēšanas ar anti-VEGF terapiju saistītie riska faktori ir plaša un/vai augsta pigmentepitēlija atslāņošanās. Uzsākot faricimaba terapiju, pacientiem, kuriem ir šie tīklenes pigmentepitēlija plīsumu riska faktori, jāievēro piesardzība. nVMD pacientiem ar PED, kuri saņēmuši terapiju ar IVT anti-VEGF līdzekļiem, tai skaitā faricimabu, TPE plīsums ir sastopams bieži. TPE plīsums īpatnīgs faricimaba grupā (2,9%) bija augstāks, nekā aflibercepta grupā (1,5%). Vairumā gadījumu šīs blakusparādības radās piesātinošo devu ievadīšanas fāzē, bija vieglas vai vidēji smagas, un neietekmēja redzi.

### Populācijas, par kurām pieejami ierobežoti dati

Pieredze ārstējot nVMD pacientus  $\geq 85$  gadu vecumā, un DMT pacientus ar 1. tipa cukura diabētu, pacientus, kuriem HbA1c pārsniedz 10%, pacientus, kuriem ir augsta riska proliferatīva diabētiska retinopātija (DR), paaugstināts asinsspiediens ( $\geq 140/90$  mmHg) un asinsvadu slimības, ilgstoša zāļu ievadīšana ar starplaikiem, kas ir īsāki par 8 nedēļām (Q8W), vai nVMD un DMT pacientus ar aktīvām sistēmiskām infekcijām, ir ierobežota. Drošuma dati par ilgstošu zāļu ievadīšanu ar 8 nedēļu vai īsāku starplaiku, ir ierobežoti, un tas var būt saistīts ar paaugstinātu acu un sistēmisku

blakusparādību, tostarp nopietnu nevēlamu blakusparādību, risku. Nav arī pieredzes par cukura diabēta pacientu ar nekontrolētu hipertensiju ārstēšanu ar faricimabu. Ārstējot šādus pacientus, ārstam jāņem vērā šīs informācijas trūkums.

#### Nātrija saturs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

#### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Mijiedarbības pētījumi nav veikti. Ņemot vērā faricimaba biotransformāciju un elimināciju (skatīt 5.2. apakšpunktu), mijiedarbība nav gaidāma. Tomēr, faricimabu nedrīkst ievadīt vienlaicīgi ar citām sistēmiskām vai okulārām anti-VEGF zālēm (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Sievietes ar reproduktīvo potenciālu

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu ārstēšanas laikā ar Vabysmo un vismaz 3 mēnešus pēc pēdējās faricimaba intravitreālās injekcijas jālieto efektīva kontracepcija.

##### Grūtniecība

Datu par faricimaba lietošanu grūtniecēm nav, vai tie ir ierobežoti. Pēc okulāras ievadīšanas faricimaba sistēmiskā iedarbība ir maza, taču, ņemot vērā darbības mehānismu (piemēram, VEGF inhibīciju), faricimabs ir jāuzskata par potenciāli teratogēnu un embrio-/fetotoksisku vielu (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Faricimabu nedrīkst lietot grūtniecības laikā, izņemot gadījumus, kad iespējamais ieguvums attaisno iespējamo risku auglim.

##### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai faricimabs izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku ar krūti barotam jaundzimušajam/zīdainim. Vabysmo nedrīkst lietot barošanas ar krūti laikā. Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar faricimabu jāpieņem, izvērtējot barošanas ar krūti ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

##### Fertilitāte

Sešus mēnešus ilgā faricimaba pētījumā ar makaka sugas mērķaķiem nenovēroja iedarbību uz reproduktīvajiem orgāniem un fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Vabysmo maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pēc intravitreālās injekcijas un ar to saistītās acs izmeklēšanas ir iespējami īslaicīgi redzes traucējumi. Pacienti nedrīkst vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus, kamēr nav pietiekami atjaunojusies redze.

#### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

##### Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības bija katarakta (13%), konjunktīvas asiņošana (8%), stiklveida ķermeņa atslāņošanās (5%), paaugstināts IOS (4%), pārslas stiklveida ķermenī (4%), sāpes acī (3%) un tīklenes pigmentepitēlija plīsums (tikai nVMD gadījumā) (3%).

Visnopietnākās nevēlamās blakusparādības bija uveīts (0,6%), endoftalmīts (0,5%), vitrīts (0,3%), tīklenes plīsums (0,2%), regmatogēna tīklenes atslāņošanās (0,1%) un traumatiska katarakta (< 0,1%) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots klīniskajos pētījumos, ir uzskaitītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai un biežumam, izmantojot šādu klasifikāciju: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1000$ ). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

#### **1. tabula. Novēroto nevēlamo blakusparādību biežums**

| <b>MedDRA orgānu sistēmu klase</b>                      | <b>Biežuma kategorija</b> |
|---|---------------------------|
| <b>Acu bojājumi</b>                                     |                           |
| Katarakta   | Ļoti bieži                |
| Konjunktīvas asiņošana                                  | Bieži                     |
| Stiklveida ķermeņa atslāņošanās                         | Bieži                     |
| Pārsulas stiklveida ķermenī                             | Bieži                     |
| Tīklenes pigmentepitēlija plīsums (tikai nVMD gadījumā) | Bieži                     |
| Paaugstināts intraokulārais spiediens                   | Bieži                     |
| Acs sāpes   | Bieži                     |
| Pastiprināta asarošana                                  | Bieži                     |
| Radzenes nobrāzums                                      | Bieži                     |
| Acs kairinājums   | Bieži                     |
| Asiņošana stiklveida ķermenī                            | Retāk                     |
| Nepatīkama sajūta acī                                   | Retāk                     |
| Acs nieze   | Retāk                     |
| Acs hiperēmija  | Retāk                     |
| Neskaidra redze   | Retāk                     |
| Irīts   | Retāk                     |
| Uveīts  | Retāk                     |
| Iridociklīts  | Retāk                     |
| Vitrīts   | Retāk                     |
| Svešķermeņa sajūta                                      | Retāk                     |
| Endoftalmīts  | Retāk                     |
| Tīklenes plīsums  | Retāk                     |
| Konjunktīvas hiperēmija                                 | Retāk                     |
| Sāpes procedūras laikā                                  | Retāk                     |
| Samazināts redzes asums                                 | Retāk                     |
| Regmatogēna tīklenes atslāņošanās                       | Retāk                     |
| Īslaicīgi samazināts redzes asums                       | Reti                      |
| Traumatiska katarakta                                   | Reti                      |

#### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

##### *Ar zāļu grupu saistītās blakusparādības*

Pēc intravitreālas VEGF inhibitoru lietošanas pastāv teorētisks arteriālu trombembolisku notikumu, tostarp insulta un miokarda infarkta, risks. Faricimaba klīniskajos pētījumos pacientiem ar nVMD vai DMT tika novērots zems arteriālās trombembolijas gadījumu sastopamības biežums (skatīt 4.4. apakšpunktu). Visās indikācijās būtiskas atšķirības starp grupām, kas tika ārstētas ar faricimabu un salīdzināmām zālēm, netika novērotas.

##### *Imūngenitāte*

Ar faricimabu ārstētiem pacientiem ir iespējama imūna atbildes reakcija (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pēc faricimaba lietošanas līdz 112 nedēļām (nVMD gadījumā) un līdz 100 nedēļām (DMT gadījumā) ar ārstēšanu saistītas pret faricimabu vērstas antivielas tika konstatētas aptuveni 13,8% un 9,6% pacientu attiecīgi ar nVMD un DMT. Antivielu pret faricimabu klīniskā nozīme attiecībā uz drošumu pašlaik nav zināma. Intraokulāra iekaisuma rašanās biežums pacientiem ar antivielām pret faricimabu bija 12/98 (12,2%; nVMD) un 15/128 (11,7%; DMT), un pacientiem bez antivielām pret faricimabu tas bija 8/562 (1,4%; nVMD) un 5/1124 (0,4%; DMT). Nopietnu acu blakusparādību rašanās biežums pacientiem ar antivielām pret faricimabu bija 6/98 (6,1%; nVMD) un 14/128 (10,9%; DMT), un pacientiem bez antivielām pret faricimabu tas bija 23/562 (4,1%; nVMD) un 45/1124 (4,0%; DMT). Pret faricimabu vērstās antivielas nebija saistītas ar ietekmi uz klīnisko efektivitāti vai sistēmisko farmakokinētiku.

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

### **4.9. Pārdozēšana**

Pārdozēšanas gadījumā, injicējot par ieteikto tilpumu lielāku tilpumu, var paaugstināties intraokulārais spiediens. Pārdozēšanas gadījumā jākontrolē IOS un, ja ārstējošais ārsts uzskata par nepieciešamu, jāuzsāk atbilstoša ārstēšana.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: oftalmoloģiskie līdzekļi, antineovaskularizācijas līdzekļi, ATKĶ kods: S01LA09

#### Darbības mehānisms

Faricimabs ir humanizēta bispecifiska imūnglobulīna G1 (IgG1) antiViela, kas, neitralizējot gan angiopoietīnu-2 (Ang-2), gan asinsvadu endotēlija augšanas faktoru A (VEGF-A), inhibē divus atšķirīgus ceļus.

Ang-2 izraisa asinsvadu nestabilitāti, veicinot endotēlija destabilizāciju, pericītu zudumu un patoloģisku angiogēzi, tādējādi pastiprinot noplūdi no asinsvadiem un iekaisumu. Tas arī sensibilizē asinsvadus pret VEGF-A ietekmi, kā rezultātā asinsvadu destabilizācija progresē vēl vairāk. Ang-2 un VEGF-A sinerģistiski palielina asinsvadu caurlaidību un stimulē neovaskularizāciju.

Inhibējot gan Ang-2, gan VEGF-A, faricimabs samazina asinsvadu caurlaidību un iekaisumu, nomāc patoloģisku angiogēzi un atjauno asinsvadu stabilitāti.

#### Farmakodinamiskā iedarbība

Četros turpmāk aprakstītos 3. fāzes pētījumos, sākot ar 7. dienu, tika novērots brīvā Ang-2 un brīvā VEGF-A okulārās koncentrācijas mediānas nomākums, salīdzinājumā ar pētījuma sākumā konstatēto koncentrāciju.

*nVMD*



Pētījumos TENAYA un LUCERNE lēmumi par ārstēšanu slimības aktivitātes vērtēšanas laika punktos (20. un 24. nedēļā) tika pieņemti, pamatojoties uz objektīviem, iepriekš definētiem ar redzi saistītiem un anatomiskiem kritērijiem, kā arī ārstējošā ārsta klīnisko vērtējumu.

Vidējais centrālā zmlauka biezuma (*central subfield thickness*; CST) samazinājums no pētījuma sākuma līdz primārā mērķa kritērija vērtēšanas vizītēm (vidējais 40.-48. nedēļā) bija līdzīgs tam, kas tika novērots pēc aflibercepta lietošanas, attiecīgi -137 μm un -137 μm, pacientiem, kuri tika ārstēti ar faricimabu ik pēc 16 nedēļām (Q16W), salīdzinot ar -129 μm un -131 μm aflibercepta lietošanas gadījumā attiecīgi pētījumā TENAYA un pētījumā LUCERNE. Šī CST vidējā samazināšanās saglabājās 2. gada laikā.

Abos pētījumos 48. nedēļā faricimabam un afliberceptam bija līdzīga ietekme uz intraretinālā šķidrums (*intraretinal fluid*, IRF) samazināšanos, subretinālā šķidrums (*subretinal fluid*, SRF) un pigmentepitēlija atslāņošanās (*pigment epithelial detachment*, PED). Šī ietekme uz IRF, SRF un PED bija saglabājusies 2. gadā. Pacientiem faricimaba un aflibercepta terapijas grupās tika novērotas arī līdzīgas kopējā CNV bojājuma laukuma pārmaiņas un līdzīgs CNV noplūdes laukuma samazinājums no pētījuma sākuma.

### *DMT*

Pētījumos YOSEMITE un RHINE ar makulas tūsku saistītie anatomiskie parametri bija slimības aktivitātes vērtēšanas daļa ārstēšanas lēmumu pieņemšanai.

Primārā mērķa kritērija vizītēs vidējais CST samazinājums no pētījuma sākuma (vidējais 48.-56. nedēļā) bija skaitliski lielāks nekā aflibercepta grupā; pētījumā YOSEMITE ar faricimabu ārstētiem pacientiem Q8W tas bija - 207 μm un pielāgotā devā līdz Q16W lietota faricimaba grupā 197 μm, salīdzinot ar aflibercepta Q8W grupā rezultāts bija - 170 μm; attiecīgie rezultāti pētījumā RHINE bija 196 μm, 188 μm un 170 μm. Pastāvīga CST samazināšanās tika novērota visā 2. gada laikā. Abos pētījumos to pacientu īpatsvars, kuriem visā 2. gada laikā tika konstatēta IRF neesamība un DMT neesamība (kas bija definēta kā par 325 μm mazākas CST vērtības sasniegšana), abās faricimaba terapijas grupās bija lielāks nekā aflibercepta grupā.

### Klīniskā efektivitāte un drošums

#### *nVMD*

Faricimaba drošums un efektivitāte tika vērtēta divos randomizētos, daudzcentru, dubultmaskētos, ar aktīvu salīdzināmo līdzekli kontrolētos 2 gadus ilgos līdzvērtības pētījumos pacientiem ar nVMD - pētījumos TENAYA un LUCERNE. Šajos pētījumos bija iekļauti pavisam 1329 pacienti, un līdz 112. nedēļas beigām pētījumus bija pabeiguši 1135 (85%) pacienti. Pavisam 1326 pacienti saņēma vismaz vienu devu (664 - faricimaba). Pacienti bija vecumā no 50 līdz 99 gadiem, un vidējais [standartnovirze; SN] vecums bija 75,9 [8,6] gadi.

Abos pētījumos pacienti attiecībā 1:1 tika randomizēti vienā no divām terapijas grupām:

- faricimabs 6 mg līdz Q16W pēc četrām reizi mēnesī ievadītām sākotnējām devām;
- aflibercepts 2 mg Q8W pēc trim reizi mēnesī ievadītām sākotnējām devām.

Pēc pirmo četru devu ievadīšanas reizi mēnesī (0., 4., 8. un 12. nedēļā) faricimaba grupā randomizētajiem pacientiem zāles ievadīja Q16W, ik pēc 12 nedēļām (Q12W) vai Q8W, ņemot vērā slimības aktivitātes vērtējumu 20. un 24. nedēļā. Slimības aktivitāte tika vērtēta, izmantojot objektīvus iepriekš definētus redzes (BCVA) un anatomiskos (CST) kritērijus, kā arī ārstējošā ārsta klīnisko vērtējumu par makulas asiņošanas esamību vai nVMD aktivitāti, kuras dēļ nepieciešama ārstēšana (tikai 24. nedēļā). Pacientiem šie fiksētie zāļu lietošanas starplaiki tika saglabāti līdz 60. nedēļai bez papildu terapijas. Sākot no 60. nedēļas, faricimaba grupas pacientiem tika nozīmēta pielāgojama devu lietošanas shēma, kas paredz ārstēšanas starplaiku pagarināšanu līdz 4 nedēļām (līdz Q16W) vai samazināšanu līdz 8 nedēļām (līdz Q8W), pamatojoties uz automatizētu ārstēšanas mērķa vērtēšanu,

izmantojot iepriekš definētus redzes (BCVA) un anatomiskos (CST un makulas asiņošanas) slimības aktivitāti raksturojošus kritērijus. Aflibercepta grupas pacienti visa pētījuma garumā devas turpināja saņemt Q8W. Abu pētījumu ilgums bija 112 nedēļas.

### Rezultāti

Abos pētījumos tika pierādīta efektivitāte primārā mērķa kritērijā, kas definēts kā BCVA vidējās izmaiņas, salīdzinot ar pētījuma sākumu, vērtējot 40., 44. un 48. nedēļu vizīšu vidējos rādītājus un mērot pēc *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS) burtu skalas (2. un 3. tabula). Abos pētījumos pacientiem, kuri tika ārstēti ar faricimabu līdz Q16W, BCVA vidējās izmaiņas, salīdzinot ar pētījuma sākumu, bija vismaz līdzvērtīgas kā pacientiem, kuri pirmajā gadā tika ārstēti ar afliberceptu Q8W, un šāda redzes uzlabošanās bija saglabājusies līdz 112. nedēļai. BCVA uzlabošanās 112. nedēļā, salīdzinot ar pētījuma sākumu, ir redzama 1. attēlā.

Pētījumu TENAYA un LUCERNE 112. nedēļā pacientu īpatsvars katra atšķirīgā zāļu ievadīšanas starplaika gadījumā bija attiecīgi:

- Q16W: 59% un 67%;
- Q12W: 15% un 14%;
- Q8W: 26% un 19%.

### **2. tabula. Efektivitātes iznākumi primārā mērķa kritērija vērtēšanas vizītēs<sup>a</sup> un 2. gadā<sup>b</sup> pētījumā TENAYA**

| Efektivitātes iznākumi   | TENAYA                        |                          |                               |                          |
|--|-------------------------------|--------------------------|-------------------------------|--------------------------|
|  | 1. gads                       |                          | 2. gads                       |                          |
|  | Faricimabs līdz Q16W<br>N=334 | Aflibercept Q8W<br>N=337 | Faricimabs līdz Q16W<br>N=334 | Aflibercept Q8W<br>N=337 |
| BCVA vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar pētījuma sākumu, vērtējot pēc ETDRS burtu skalas (95% TI)   | 5,8<br>(4,6, 7,1)             | 5,1<br>(3,9, 6,4)        | 3,7<br>(2,1, 5,4)             | 3,3<br>(1,7, 4,9)        |
| LS vidējo vērtību atšķirība (95% TI)   | 0,7<br>(-1,1, 2,5)            |                          | 0,4<br>(-1,9, 2,8)            |                          |
| Pacientu īpatsvars ar $\geq 15$ burtu uzlabojumu salīdzinājumā ar pētījuma sākumu (CMH svērtais īpatsvars, 95% TI)   | 20,0%<br>(15,6%, 4,4%)        | 15,7%<br>(11,9%, 19,6%)  | 22,5%<br>(17,8%, 27,2%)       | 16,9%<br>(12,7%, 21,1%)  |
| CMH svērtā % atšķirība (95% TI)  | 4,3%<br>(-1,6%, 0,1%)         |                          | 5,6%<br>(-0,7%, 11,9%)        |                          |
| Pacientu īpatsvars, kuriem izdevies novērst redzes asuma samazināšanos par $\geq 15$ burtiem salīdzinājumā ar pētījuma sākumu (CMH svērtais īpatsvars, 95% TI) | 95,4%<br>(93,0%, 7,7%)        | 94,1%<br>(91,5%, 96,7%)  | 92,1%<br>(89,1%, 95,1%)       | 88,6%<br>(85,1%, 92,2%)  |
| CMH svērtā % atšķirība (95% TI)  | 1,3%<br>(-2,2%, 4,8%)         |                          | 3,4%<br>(-1,2%, 8,1%)         |                          |

<sup>a</sup>vidējās vērtības 40., 44. un 48. nedēļā, <sup>b</sup>vidējās vērtības 104., 108. un 112. nedēļā.

BCVA: labākais koriģētais redzes asums (*Best corrected visual acuity*).

ETDRS: diabētiskas retinopātijas agrīnas ārstēšanas pētījums (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*).

TI: ticamības intervāls.

LS: mazākie kvadrāti (*Least Square*).

CMH: Kohrena-Mentela-Henšela (*Cochran–Mantel–Haenszel*) metode; statistisks tests, ar kura palīdzību tiek aprēķināta saistība ar bināro iznākumu un ko izmanto kategorisko mainīgo novērtēšanai.

### 3. tabula. Efektivitātes iznākumi primārā mērķa kritērija vērtēšanas vizītēs<sup>a</sup> un 2. gadā<sup>b</sup> pētījumā LUCERNE

| Efektivitātes iznākumi   | LUCERNE                       |                           |                               |                           |
|--|-------------------------------|---------------------------|-------------------------------|---------------------------|
|  | 1. gads                       |                           | 2. gads                       |                           |
|  | Faricimabs līdz Q16W<br>N=331 | Aflibercepts Q8W<br>N=327 | Faricimabs līdz Q16W<br>N=331 | Aflibercepts Q8W<br>N=327 |
| BCVA vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar pētījuma sākumu, vērtējot pēc ETDRS burtu skalas (95% TI)   | 6,6<br>(5,3, 7,8)             | 6,6<br>(5,3, 7,8)         | 5,0<br>(3,4, 6,6)             | 5,2<br>(3,6, 6,8)         |
| LS vidējo vērtību atšķirība (95% TI)   | 0,0<br>(-1,7, 1,8)            |                           | -0,2<br>(-2,4, 2,1)           |                           |
| Pacientu īpatsvars ar $\geq 15$ burtu uzlabojumu salīdzinājumā ar pētījuma sākumu (CMH svērtais īpatsvars, 95% TI)   | 20,2%<br>(15,9%, 24,6%)       | 22,2%<br>(17,7%, 26,8%)   | 22,4%<br>(17,8%, 27,1%)       | 21,3%<br>(16,8%, 25,9%)   |
| CMH svērtā % atšķirība (95% TI)  | -2,0%<br>(-8,3%, 4,3%)        |                           | 1,1%<br>(-5,4%, 7,6%)         |                           |
| Pacientu īpatsvars, kuriem izdevies novērst redzes asuma samazināšanos par $\geq 15$ burtiem salīdzinājumā ar pētījuma sākumu (CMH svērtais īpatsvars, 95% TI) | 95,8%<br>(93,6%, 98,0%)       | 97,3%<br>(95,5%, 99,1%)   | 92,9%<br>(90,1%, 95,8%)       | 93,2%<br>(90,2%, 96,2%)   |
| CMH svērtā % atšķirība (95% TI)  | -1,5%<br>(-4,4%, 1,3%)        |                           | -0,2%<br>(-4,4%, 3,9%)        |                           |

<sup>a</sup>vidējās vērtības 40., 44. un 48. nedēļā, <sup>b</sup>vidējās vērtības 104., 108., 112. nedēļā.

BCVA: labākais koriģētais redzes asums (*Best corrected visual acuity*).

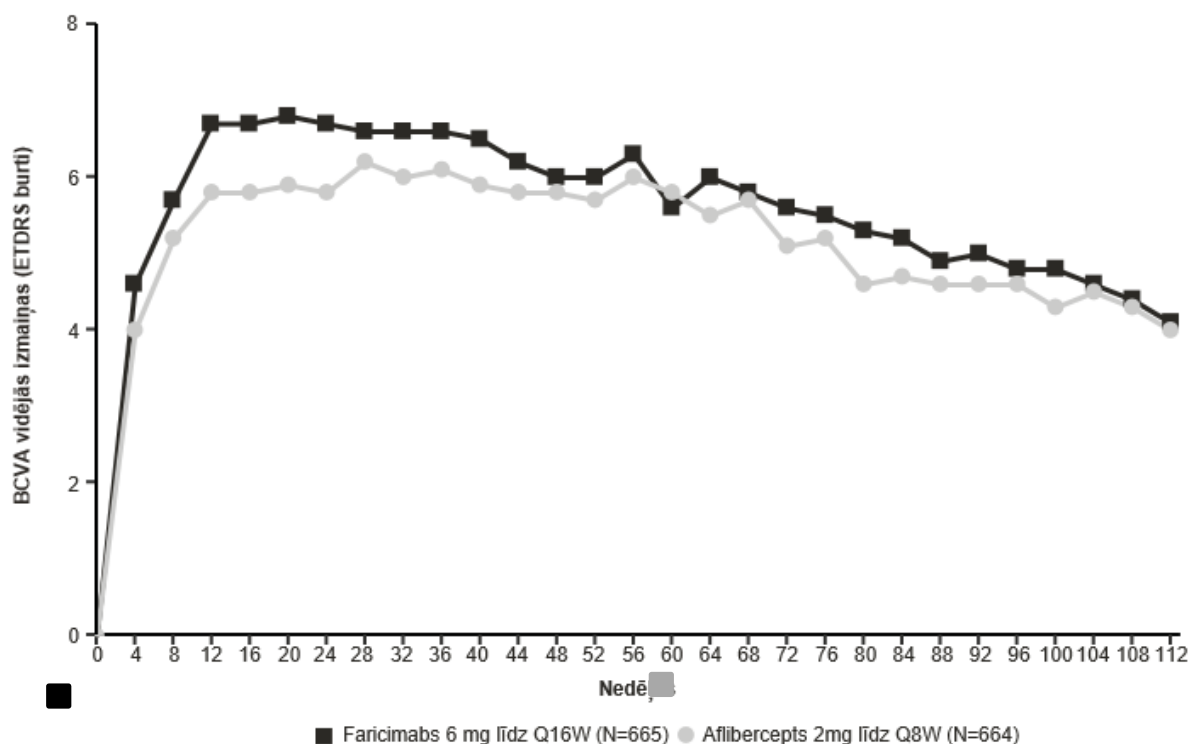
ETDRS: diabētiskas retinopātijas agrīnas ārstēšanas pētījums (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*).

TI: ticamības intervāls.

LS: mazākie kvadrāti (*Least Square*).

CMH: Kohrena-Mentela-Henšela (*Cochran–Mantel–Haenszel*) metode; statistisks tests, ar kura palīdzību tiek aprēķināta saistība ar bināro iznākumu un ko izmanto kategorisko mainīgo novērtēšanai.

**1. attēls. Redzes asuma vidējās izmaiņas no pētījuma sākuma līdz 2. gadam (112. nedēļai); apvienotie pētījumu TENAYA un LUCERNE dati**



Gan pētījumā TENAYA, gan pētījumā LUCERNE BCVA un CST uzlabošanās 60. nedēļā salīdzinājumā ar pētījuma sākumu abās terapijas grupās bija līdzīga un atbilda 48. nedēļā konstatētajam uzlabojumam.

Gan pētījuma TENAYA, gan pētījuma LUCERNE 60. nedēļā 46% pacientu zāles saņēma ar Q16W starplaiku. No šiem pacientiem 69% pacientu abos pētījumos līdz 112. nedēļas beigām zāles saņēma Q16W bez starplaika samazināšanas.

60. nedēļā attiecīgi 80% un 78% pacientu pētījumā TENAYA un pētījumā LUCERNE zāles saņēma ar  $\geq$  Q12W starplaiku (Q16W vai Q12W). No šiem pacientiem attiecīgi 67% un 75% pacientu līdz 112. nedēļas beigām turpināja saņemt zāles ar  $\geq$  Q12W starplaiku, kas netika samazināts mazāk par Q12W.

Gan pētījuma TENAYA, gan pētījuma LUCERNE 60. nedēļā 33% pacientu zāles saņēma ar Q12W starplaiku. No šiem pacientiem attiecīgi 3,2% un 0% pacientu pētījumā TENAYA un pētījumā LUCERNE līdz 112. nedēļas beigām turpināja saņemt zāles Q12W.

60. nedēļā attiecīgi 20% un 22% pacientu pētījumā TENAYA un pētījumā LUCERNE zāles saņēma ar Q8W starplaiku. No šiem pacientiem attiecīgi 34% un 30% pacientu pētījumā TENAYA un pētījumā LUCERNE līdz 112. nedēļas beigām turpināja saņemt zāles Q8W.

Efektivitātes rezultāti visās novērtējamās apakšgrupās (piemēram, atkarībā no vecuma, dzimuma, rases, redzes asuma pētījuma sākumā, bojājuma veida, bojājuma lieluma) katrā pētījumā un apvienotā analizē atbilda tiem rezultātiem, kuri bija iegūti kopējā populācijā.

Pētījumos ar faricimabu ievadīšanas biežumā līdz Q16W tika konstatēta Nacionālā Acu institūta redzes aptaujas anketas (*National Eye Institute Visual Function Questionnaire*; NEI VFQ-25) iepriekš definēta mērķa kritērija vidējo izmaiņu saliktā vērtējuma uzlabošanās no pētījuma sākuma līdz

48. nedēļai, kas bija līdzīgi kā lietojot afliberceptu Q8W, un pārsniedz 4 punktu robežvērtību. Šo izmaiņu lielums atbilst BCVA uzlabojumam par 15 burtiem.

Faricimaba un aflibercepta grupās līdz 112. nedēļai ar acīm saistītu nevēlamo blakusparādību rašanās biežums pētījuma acī bija attiecīgi, 53,9% un 52,1%, un ar acīm nesaistītas blakusparādības bija attiecīgi, 73,3% un 74,3% (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

### *DMT*

Faricimaba drošums un efektivitāte tika vērtēta divos randomizētos, daudzcentru, dubultmaskētos, ar aktīvu salīdzināmo līdzekli kontrolētos 2 gadus ilgos līdzvērtības pētījumos (YOSEMITE un RHINE) pacientiem ar DMT. Divos pētījumos bija iekļauts pavisam 1891 pacients, 1622 pacienti (86%) pabeidza dalību pētījumos līdz 100. nedēļai, un pavisam 1887 pacienti līdz 56. nedēļai bija ārstēti ar vismaz vienu devu (1262 ar faricimabu). Pacienti bija vecumā no 24 līdz 91 gadam, un vidējais vecums [SN] bija 62,2 gadi [9,9]. Kopējā populācija ietvēra gan anti-VEGF iepriekš nelietojušus pacientus (78%), gan pacientus, kuri iepriekš pirms dalības pētījumā bija ārstēti ar VEGF inhibitoru (22%). Abos pētījumos pacienti attiecībā 1:1:1 tika randomizēti ārstēšanai ar vienu no trim terapijas shēmām:

- faricimabs 6 mg Q8W pēc 6 reizi mēnesī ievadītām sākotnējām devām;
- faricimabs 6 mg līdz Q16W saskaņā ar pielāgojamo dozēšanas shēmu ar 4, 8, 12 vai 16 nedēļu starplaikiem pēc 4 reizi mēnesī ievadītām sākotnējām devām;
- aflibercepts 2 mg Q8W pēc 5 reizi mēnesī ievadītām sākotnējām devām.

Q16W pielāgojamas dozēšanas shēmas grupā zāles tika lietotas pēc standartizētas zāļu ievadīšanas starplaiku palielināšanas shēmas. Zāļu ievadīšanas starplaiku varēja palielināt ik pa 4 nedēļām vai samazināt ik pa 4 vai 8 nedēļām, ņemot vērā anatomiskos un/vai ar redzi saistītos iznākumus un izmantojot datus, kas iegūti tikai pētāmo zāļu ievadīšanas vizītēs.

### Rezultāti

Abos pētījumos tika konstatēta efektivitāte primārā mērķa kritērijā, kas definēts kā BCVA izmaiņas pēc 1 gada salīdzinājumā ar pētījuma sākumu (48., 52. un 56. nedēļas vizīšu vidējā vērtība), vērtējot pēc ETDRS burtu skalas. Abos pētījumos pacientiem, kuriem ārstēšanas ar faricimabu biežums bija līdz Q16W, BCVA vidējās izmaiņas pēc 1 gada, salīdzinot ar pētījuma sākumu, bija vismaz līdzvērtīgas kā pacientiem, kuri tika ārstēti ar afliberceptu Q8W, un šis redzes uzlabojums saglabājās arī otrajā gadā.

Pēc 4 sākotnēji reizi mēnesī ievadītām devām pacienti no grupas, kurā ārstēšanas biežums ar pielāgojamu faricimaba devu bija līdz Q16W, līdz 96. nedēļai pavisam varēja būt saņēmuši no 6 līdz 21 injekcijai. 52. nedēļā 74% un 71% pacientu grupā, kuras dalībnieki faricimabu saņēma Q16W saskaņā ar pielāgojamo dozēšanas shēmu, attiecīgi pētījumā YOSEMITE un RHINE tika sasniegts zāļu ievadīšanas starplaiks Q16W vai Q12W (53% un 51% gadījumu Q16W, 21% un 20% gadījumu Q12W). No šiem pacientiem 75% un 84% zāļu ievadīšanas biežums aizvien bija  $\geq$  Q12W, starplaikam līdz 96. nedēļai nekļūstot mazākam par Q12W; no pacientiem, kuriem zāles 52. nedēļā tika ievadītas Q16W, 70% un 82% pacientu attiecīgi pētījumā YOSEMITE un pētījumā RHINE līdz 96. nedēļai turpināja saņemt zāles Q16W bez zāļu ievadīšanas starplaika samazināšanas. 96. nedēļā abos pētījumos pacientu grupā, kurā faricimaba pielāgojamā deva tika ievadīta ar biežumu līdz Q16W, 78% sasniedza zāļu ievadīšanas starplaiku Q16W vai Q12W (60% un 64% Q16W, 18% un 14% Q12W). 4% un 6% pacientu zāļu ievadīšanas starplaiks tika palielināts līdz Q8W un līdz 96. nedēļai saglabājās  $\leq$  Q8W; 3% un 5% pacientu attiecīgi pētījumā YOSEMITE un RHINE zāles tika ievadītas tikai Q4W līdz 96. nedēļas beigām.

Pētījumu YOSEMITE un RHINE analīžu detalizēti rezultāti sīkāk ir norādīti 4. un 5. tabulā, kā arī 2. attēlā turpmāk.

**4. tabula. Efektivitātes iznākumi 1. gada primārā mērķa kritērija vērtēšanas vizītēs<sup>a</sup> un 2. gadā<sup>b</sup> pētījumā YOSEMITE**

| Efektivitātes iznākumi  | YOSEMITE                   |  |                             |                            |  |                            |
|---|----------------------------|--|-----------------------------|----------------------------|--|----------------------------|
|   | 1. gads                    |  |                             | 2. gads                    |  |                            |
|   | Faricimabs Q8W<br>N=315    | Faricimabs līdz Q16W saskaņā ar pielāgojamo dozēšanas shēmu<br>N=313 | Aflibercepts Q8W<br>N=312   | Faricimabs Q8W<br>N=262    | Faricimabs līdz Q16W saskaņā ar pielāgojamo dozēšanas shēmu<br>N=270 | Aflibercepts Q8W<br>N=259  |
| BCVA vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar pētījuma sākumu, vērtējot pēc ETDRS burtu skalas (97,5% TI 1. gads un 95% TI 2. gads)                                      | 10,7<br>(9,4; 12,0)        | 11,6<br>(10,3; 12,9)   | 10,9<br>(9,6; 12,2)         | 10,7<br>(9,4; 12,1)        | 10,7<br>(9,4; 12,1)  | 11,4<br>(10,0; 12,7)       |
| LS vidējo vērtību atšķirība (97,5% TI 1. gads, 95% TI 2. gads)  | -0,2<br>(-2,0; 1,6)        | 0,7<br>(-1,1; 2,5)   |                             | -0,7<br>(-2,6; 1,2)        | -0,7<br>(-2,5; 1,2)  |                            |
| Pacientu īpatsvars, kuriem BCVA salīdzinājumā ar pētījuma sākumu uzlabojies par vismaz 15 burtiem (CMH svērtais īpatsvars, 95% TI 1. gads un 2. gads)             | 29,2%<br>(23,9%;<br>34,5%) | 35,5%<br>(30,1%;<br>40,9%)   | 31,8%<br>(26,6%;<br>37,0%)  | 37,2%<br>(31,4%;<br>42,9%) | 38,2%<br>(32,8%;<br>43,7%)   | 37,4%<br>(31,7%;<br>43,0%) |
| CMH svērtā % atšķirība (95% TI 1. gads un 2. gads)  | -2,6%<br>(-10,0%;<br>4,9%) | 3,5%<br>(-4,0%;<br>11,1%)  |                             | -0,2%<br>(-8,2%;<br>7,8%)  | 0,2%<br>(-7,6%;<br>8,1%)   |                            |
| Pacientu īpatsvars, kuriem novērsta BCVA samazināšanās par vismaz 15 burtiem salīdzinājumā ar pētījuma sākumu (CMH svērtais īpatsvars, 95% TI 1. gads un 2. gads) | 98,1%<br>(96,5%;<br>99,7%) | 98,6%<br>(97,2%;<br>100,0%)  | 98,9%<br>(97,6%;<br>100,0%) | 97,6%<br>(95,7%;<br>99,5%) | 97,8%<br>(96,1%;<br>99,5%)   | 98,0%<br>(96,2%;<br>99,7%) |
| CMH svērtā % atšķirība (95% TI 1. gads un 2. gads)  | -0,8%<br>(-2,8%;<br>1,3%)  | -0,3%<br>(-2,2%;<br>1,5%)  |                             | -0,4%<br>(-2,9%;<br>2,2%)  | -0,2%<br>(-2,6%;<br>2,2%)  |                            |

<sup>a</sup> vidējās vērtības 48., 52. un 56. nedēļā; <sup>b</sup> vidējā vērtība 92., 96. un 100. nedēļā

BCVA: labākais koriģētais redzes asums (*Best corrected visual acuity*)

ETDRS: diabētiskās retinopātijas agrīnas ārstēšanas pētījums (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*)

LS: mazākie kvadrāti (*Least Square*)

TI: ticamības intervāls

CMH: Kohrena-Mentela-Henšela (*Cochran–Mantel–Haenszel* metode); statistisks tests, ar kura palīdzību tiek aprēķināta saistība ar bināro iznākumu un ko izmanto kategorisko mainīgo novērtēšanai.

Piezīme. CMH svērtais % rādītājs aflibercepta grupā ir norādīts faricimaba Q8W un aflibercepta salīdzinājumam, taču atbilstošais CMH svērtais % rādītājs faricimaba pielāgojamai dozēšanas shēmai salīdzinājumā ar afliberceptu ir līdzīgs iepriekš norādītajam.

**5. tabula. Efektivitātes iznākumi 1. gada primārā mērķa kritērija vērtēšanas vizītēs<sup>a</sup> un 2. gadā<sup>b</sup> pētījumā RHINE**

| Efektivitātes iznākumi  | RHINE                       |  |                            |                            |  |                            |
|---|-----------------------------|--|----------------------------|----------------------------|--|----------------------------|
|   | 1. gads                     |  |                            | 2. gads                    |  |                            |
|   | Faricimabs Q8W<br>N=317     | Faricimabs līdz Q16W saskaņā ar pielāgojamo dozēšanas shēmu<br>N=319 | Aflibercepts Q8W<br>N=315  | Faricimabs Q8W<br>N=259    | Faricimabs līdz Q16W saskaņā ar pielāgojamo dozēšanas shēmu<br>N=282 | Aflibercepts Q8W<br>N=254  |
| BCVA vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar pētījuma sākumu, vērtējot pēc ETDRS burtu skalas (97,5% TI 1. gads un 95% TI 2. gads)                                      | 11,8<br>(10,6; 13,0)        | 10,8<br>(9,6; 11,9)  | 10,3<br>(9,1; 11,4)        | 10,9<br>(9,5; 12,3)        | 10,1<br>(8,7; 11,5)  | 9,4<br>(7,9; 10,8)         |
| LS vidējo vērtību atšķirība (97,5% TI 1. gads, 95% TI 2. gads)  | 1,5<br>(-0,1; 3,2)          | 0,5<br>(-1,1; 2,1)   |                            | 1,5<br>(-0,5; 3,6)         | 0,7<br>(-1,3; 2,7)   |                            |
| Pacientu īpatsvars, kuriem BCVA salīdzinājumā ar pētījuma sākumu uzlabojies par vismaz 15 burtiem (CMH svērtais īpatsvars, 95% TI 1. gads un 2. gads)             | 33,8%<br>(28,4%;<br>39,2%)  | 28,5%<br>(23,6%;<br>33,3%)   | 30,3%<br>(25,0%;<br>35,5%) | 39,8%<br>(34,0%;<br>45,6%) | 31,1%<br>(26,1%;<br>36,1%)   | 39,0%<br>(33,2%;<br>44,8%) |
| CMH svērtā % atšķirība (95% TI 1. gads un 2. gads)  | 3,5%<br>(-4,0%;<br>11,1%)   | -2,0%<br>(-9,1%;<br>5,2%)  |                            | 0,8%<br>(-7,4%;<br>9,0%)   | -8%<br>(-15,7%; -<br>0,3%)   |                            |
| Pacientu īpatsvars, kuriem novērsta BCVA samazināšanās par vismaz 15 burtiem salīdzinājumā ar pētījuma sākumu (CMH svērtais īpatsvars, 95% TI 1. gads un 2. gads) | 98,9%<br>(97,6%;<br>100,0%) | 98,7%<br>(97,4%;<br>100,0%)  | 98,6%<br>(97,2%;<br>99,9%) | 96,6%<br>(94,4%;<br>98,8%) | 96,8%<br>(94,8%;<br>98,9%)   | 97,6%<br>(95,7%;<br>99,5%) |
| CMH svērtā % atšķirība (95% TI 1 gads un 2. gads)   | 0,3%<br>(-1,6%;<br>2,1%)    | 0,0%<br>(-1,8%;<br>1,9%)   |                            | -1,0%<br>(-3,9%;<br>1,9%)  | -0,7%<br>(-3,5%; 2,0%)   |                            |

<sup>a</sup> vidējās vērtības 48., 52. un 56. nedēļā; <sup>b</sup> vidējā vērtība 92., 96. un 100. nedēļā

BCVA: labākais korigētais redzes asums (*Best corrected visual acuity*)

ETDRS: diabētiskās retinopātijas agrīnas ārstēšanas pētījums (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*)

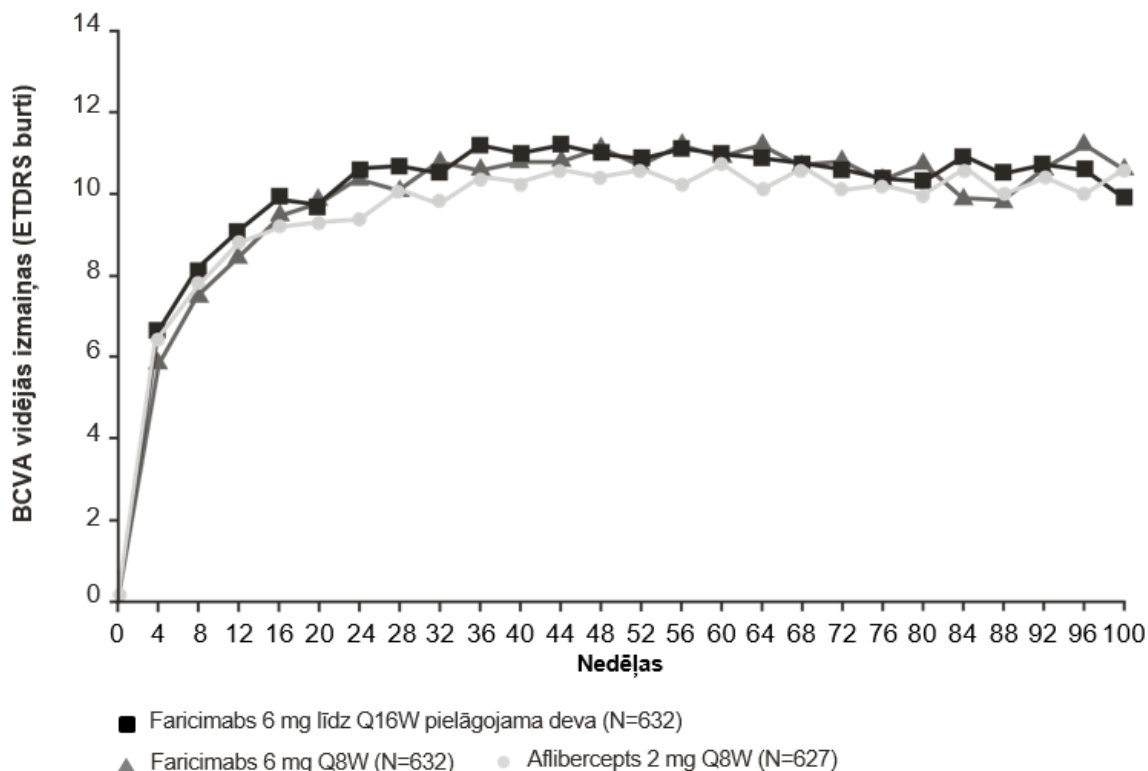
LS: mazākie kvadrāti (*Least Square*)

TI: ticamības intervāls

CMH: Kohrena-Mentela-Henšela (*Cochran–Mantel–Haenszel* metode); statistisks tests, ar kura palīdzību tiek aprēķināta saistība ar bināro iznākumu un ko izmanto kategorisko mainīgo novērtēšanai.

Piezīme. CMH svērtais % rādītājs aflibercepta grupā ir norādīts faricimaba Q8W un aflibercepta salīdzinājumam, taču atbilstošais CMH svērtais % rādītājs faricimaba pielāgojamai dozēšanas shēmai salīdzinājumā ar afliberceptu ir līdzīgs iepriekš norādītajam

**2. attēls. Redzes asuma vidējās izmaiņas no pētījuma sākuma līdz 2. gadam (100. nedēļā); apvienotie pētījumu YOSEMITE un RHINE dati**



Katrā pētījumā iegūtie efektivitātes rezultāti pacientiem, kuri pirms dalības pētījumā iepriekš nebija ārstēti ar anti-VEGF, un visās citās vērtējamās apakšgrupās (piemēram, pēc vecuma, dzimuma, rases, sākotnējā HbA1c un redzes asuma pētījuma sākumā) atbilda kopējās populācijās iegūtajiem rezultātiem.

Pētījumos tika pierādīts, ka faricimaba lietošana Q8W un līdz Q16W saskaņā ar pielāgojamo dozēšanas shēmu nodrošināja NEI VFQ-25 iepriekš definēta efektivitātes mērķa kritērija vidējo izmaiņu saliktā vērtējuma uzlabošanās no pētījuma sākuma līdz 52. nedēļai, līdzīgi kā lietojot afliberceptu Q8W, un tā pārsniedza 4 punktu robežvērtību. Arī lietojot faricimabu Q8W un līdz Q16W pēc pielāgojamas dozēšanas shēmas, tika konstatēta klīniski nozīmīga iepriekš definēta efektivitātes mērķa kritērija uzlabošanās, vērtējot izmaiņas no pētījuma sākuma līdz 52. nedēļai attiecībā uz NEI VFQ-25 vērtējumu redzei tuvumā, redzei tālumā un transportlīdzekļa vadīšanas spējai, kas bija līdzīgs kā lietojot afliberceptu Q8W. Šo izmaiņu lielums atbilst BCVA uzlabojumam par 15 burtiem. Lietojot faricimabu Q8W, faricimabu līdz Q16W saskaņā ar pielāgojamo dozēšanas shēmu un afliberceptu Q8W, no pētījuma sākuma līdz 52. nedēļai līdzīgai daļai pacientu tika panākts klīniski nozīmīgs NEI VFQ-25 saliktā vērtējuma, iepriekš definēta efektivitātes mērķa kritērija, uzlabojums par  $\geq 4$  punktiem.

Vēl viens nozīmīgs efektivitāti raksturojošs iznākums DMT pētījumos bija pētījumā par diabētiskās retinopātijas agrīnu ārstēšanu izmantotā diabētiskās retinopātijas smaguma pakāpes skalas (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Diabetic Retinopathy Severity Scale; ETDRS-DRSS*) indeksa vērtības izmaiņas no pētījuma sākuma līdz 52. nedēļai. No 1891 pētījumos YOSEMITE un RHINE iekļautiem pacientiem attiecīgi 708 un 720 pacientiem bija iespējams novērtēt DR mērķa kritērijus.

Pētījuma sākumā ETDRS-DRSS indeksa vērtības bija diapazonā no 10 līdz 71.



Lielākajai daļai pacientu (apmēram 60%) pētījuma sākumā bija vidēji smaga vai smaga neproliferatīva DR (DRSS 43/47/53).

Pacientu īpatsvars, kuriem panākta ETDRS-DRSS uzlabošanās par  $\geq 2$  un  $\geq 3$  soļiem no pētījuma sākuma līdz 52. un 96. nedēļai, ir norādīta turpmāk 6. un 7. tabulā.

**6. tabula. Pacientu īpatsvars, kuriem pētījumā YOSEMITE 52. un 96. nedēļā tika panākts ETDRS-DRSS indeksa vērtības uzlabojums par  $\geq 2$  un  $\geq 3$  soļiem, salīdzinot ar pētījuma sākumu (DR vērtējamā populācija)**

|  | YOSEMITE                |  |                           |                         |  |                           |
|--|-------------------------|--|---------------------------|-------------------------|--|---------------------------|
|  | 52 nedēļas              |  |                           | 96 nedēļas              |  |                           |
|  | Faricimabs Q8W<br>n=237 | Faricimabs līdz Q16W saskaņā ar pielāgojamo dozēšanas shēmu<br>n=242 | Aflibercepts Q8W<br>n=229 | Faricimabs Q8W<br>n=220 | Faricimabs līdz Q16W saskaņā ar pielāgojamo dozēšanas shēmu<br>n=234 | Aflibercepts Q8W<br>n=221 |
| Pacientu īpatsvars, kuriem ETDRS-DRSS vērtējums salīdzinājumā ar pētījuma sākumu uzlabojies par $\geq 2$ soļiem (CMH svērtais īpatsvars) | 46,0%                   | 42,5%  | 35,8%                     | 51,4%                   | 42,8%  | 42,2%                     |
| Svērtā atšķirība (97,5% TI 1. gads, 95% TI 2. gads)  | 10,2%<br>(1,6%; 18,7%)  | 6,1%<br>(-2,4%; 14,6%)   |                           | 9,1%<br>(0,0%; 18,2%)   | 0,0%<br>(-8,9%; 8,9%)  |                           |
| Pacientu īpatsvars, kuriem ETDRS-DRSS vērtējums salīdzinājumā ar pētījuma sākumu uzlabojies par $\geq 3$ soļiem (CMH svērtais īpatsvars) | 16,8%                   | 15,5%  | 14,7%                     | 22,4%                   | 14,6%  | 20,9%                     |
| Svērtā atšķirība (95% TI 1 gads un 2. gads)  | 2,1%<br>(-4,3%; 8,6%)   | 0,6%<br>(-5,8%; 6,9%)  |                           | 1,5%<br>(-6,0%; 9,0%)   | -6,7%<br>(-13,6%; 0,1%)  |                           |

ETDRS-DRSS: pētījumā par diabētiskās retinopātijas agrīnu ārstēšanu izmantotā diabētiskās retinopātijas smaguma pakāpes skala (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Diabetic Retinopathy Severity Scale*)

TI: ticamības intervāls

CMH: Kohrena-Mentela-Henšela (*Cochran–Mantel–Haenszel*) metode; statistisks tests, ar kura palīdzību tiek aprēķināta saistība ar bināro iznākumu un ko izmanto kategorisko mainīgo novērtēšanai.

Piezīme. CMH svērtais % rādītājs aflibercepta grupā ir norādīts faricimaba Q8W un aflibercepta salīdzinājumam, taču atbilstošais CMH svērtais % rādītājs faricimaba pielāgojamai dozēšanas shēmai salīdzinājumā ar afliberceptu ir līdzīgs iepriekš norādītajam.

**7. tabula. Pacientu īpatsvars, kuriem pētījumā RHINE 52. un 96. nedēļā tika panākts ETDRS-DRSS indeksa vērtības uzlabojums par  $\geq 2$  un  $\geq 3$  soļiem, salīdzinot ar pētījuma sākumu (DR vērtējamā populācija)**

|  | RHINE                      |  |                           |                           |  |                           |
|--|----------------------------|--|---------------------------|---------------------------|--|---------------------------|
|  | 52 nedēļas                 |  |                           | 96 nedēļas                |  |                           |
|  | Faricimabs Q8W<br>n=231    | Faricimabs līdz Q16W saskaņā ar pielāgojamo dozēšanas shēmu<br>n=251 | Aflibercepts Q8W<br>n=238 | Faricimabs Q8W<br>n=214   | Faricimabs līdz Q16W saskaņā ar pielāgojamo dozēšanas shēmu<br>n=228 | Aflibercepts Q8W<br>n=203 |
| Pacientu īpatsvars, kuriem ETDRS-DRSS vērtējums salīdzinājumā ar pētījuma sākumu uzlabojies par $\geq 2$ soļiem (CMH svērtais īpatsvars) | 44,2%                      | 43,7%  | 46,8%                     | 53,5%                     | 44,3%  | 43,8%                     |
| Svērtā atšķirība (97,5% TI 1. gads, 95% TI 2. gads)  | -2,6%<br>(-11,3%;<br>6,2%) | -3,5%<br>(-12,1%;<br>5,1%)   |                           | 9,7%<br>(0,4%;<br>19,1%)  | 0,3%<br>(-8,9%;<br>9,5%)   |                           |
| Pacientu īpatsvars, kuriem ETDRS-DRSS vērtējums salīdzinājumā ar pētījuma sākumu uzlabojies par $\geq 3$ soļiem (CMH svērtais īpatsvars) | 16,7%                      | 18,9%  | 19,4%                     | 25,1%                     | 19,3%  | 21,8%                     |
| Svērtā atšķirība (95% TI 1. gads un 2. gads)   | -0,2%<br>(-5,8%;<br>5,3%)  | -1,1%<br>(-8,0%;<br>5,9%)  |                           | 3,3%<br>(-4,6%;<br>11,3%) | -2,7%<br>(-10,2%;<br>4,8%)   |                           |

ETDRS-DRSS: pētījumā par diabētiskās retinopātijas agrīnu ārstēšanu izmantotā diabētiskās retinopātijas smaguma pakāpes skala (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Diabetic Retinopathy Severity Scale*)

TI: ticamības intervāls

CMH: Kohrena-Mentela-Henšela (*Cochran–Mantel–Haenszel*) metode; statistisks tests, ar kura palīdzību tiek aprēķināta saistība ar bināro iznākumu un ko izmanto kategorisko mainīgo novērtēšanai.

Piezīme. CMH svērtais % rādītājs aflibercepta grupā ir norādīts faricimaba Q8W un aflibercepta salīdzinājumam, taču atbilstošais CMH svērtais % rādītājs faricimaba pielāgojamai dozēšanas shēmai salīdzinājumā ar afliberceptu ir līdzīgs iepriekš norādītajam.

Ārstēšanas ietekme vērtējamajās apakšgrupās (piemēram, pēc iepriekš saņemtajiem anti-VEGF līdzekļiem, vecuma, dzimuma, rases, sākotnējā HbA1c līmeņa un redzes asuma pētījuma sākumā) katrā pētījumā kopumā atbilda kopējā populācijā iegūtajiem rezultātiem.

Ārstēšanas ietekme apakšgrupās atkarībā no DR smaguma pakāpes pētījuma sākumā bija atšķirīga, un vislielākais DRSS uzlabojums par  $\geq 2$  soļiem tika konstatēts pacientiem ar vidēji smagu un smagu neproliferatīvu DR, kad uzlabojums tika panākts aptuveni 90% pacientu visās terapijas grupās abos pētījumos.

Faricimaba Q8W, faricimaba līdz Q16W un aflibercepta Q8W grupās līdz 100. nedēļai ar acīm saistītu nevēlamo blakusparādību rašanās biežums pētījuma acī bija attiecīgi, 49,7%, 49,2% un 45,4%, un ar acīm nesaistītas blakusparādības bija attiecīgi, 73,0%, 74,2% un 75,7% (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

### Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus faricimabam visās pediatriiskās populācijas apakšgrupās nVMD un DMT ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Faricimabu ievada intravitreāli, lai panāktu lokālu iedarbību acī.

### Uzsūkšanās un izkliede

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi (ieskaitot nVMD un DMT pacientus N=2246), aprēķināts, ka maksimālā brīvā (ar VEGF-A un Ang-2 nesaistītā) faricimaba koncentrācija plazmā (C<sub>max</sub>) tiek sasniegta aptuveni 2 dienas pēc devas ievadīšanas. Aprēķināts, ka vidējā ( $\pm$ SN [standartnovirze]) C<sub>max</sub> plazmā pacientiem ar nVMD un pacientiem ar DMT ir attiecīgi 0,23 (0,07)  $\mu$ g/ml un 0,22 (0,07)  $\mu$ g/m. Paredzams, ka pēc atkārtotas ievadīšanas brīvā faricimaba vidējā minimālā koncentrācija plazmā, ievadot zāles Q8W, būs 0,002-0,003  $\mu$ g/m.

Devu diapazonā no 0,5 mg līdz 6 mg faricimaba farmakokinētika bija proporcionāla devai (atbilstoši C<sub>max</sub> un AUC). Pēc ievadīšanas reizi mēnesī faricimaba uzkrāšanās stiklveida ķermenī vai plazmā netika konstatēta.

Paredzams, ka brīvā faricimaba maksimālā koncentrācija plazmā būs aptuveni 600 un 6000 reižu zemāka nekā attiecīgi acs šķidrumā un stiklveida ķermenī. Tādēļ sistēmiska farmakodinamiska ietekme ir maz ticama, par ko liecina arī tas, ka klīniskajos pētījumos pēc ārstēšanas ar faricimabu nav vērojamas nozīmīgas brīvā VEGF un Ang-2 koncentrācijas izmaiņas plazmā.

Populācijas farmakokinētikas analīzē ir pierādīta vecuma un ķermeņa masas ietekme attiecīgi uz faricimaba okulāro vai sistēmisko farmakokinētiku. Abu veidu ietekme netika uzskatīta par klīniski nozīmīgu; deva nav jāpielāgo.

### Biotransformācija un eliminācija

Faricimabs ir uz proteīnu bāzes veidotas zāles, tādēļ tā metabolisms un eliminācija nav pilnībā aprakstīti. Paredzams, ka faricimabs lizosomās tiks katabolizēts līdz maziem peptīdiem un aminoskābēm, kas var tikt izvadītas caur nierēm, līdzīgi kā endogēnais IgG.

Faricimaba koncentrācijas plazmā un laika profils mazinājās paralēli stiklveida ķermeņa un acs šķidrums koncentrācijas un laika profilam. Aprēķinātais faricimaba eliminācijas pusperiods no acs un vidējais šķietamais sistēmiskais pusperiods ir 7,5 dienas.

### Īpašas pacientu grupas

#### *Gados vecāki cilvēki*

Četros 3. fāzes klīniskos pētījumos aptuveni 60% (1149/1929) ārstēšanai ar faricimabu randomizēto pacientu bija  $\geq$  65 gadus veci. Populācijas farmakokinētikas analīzē tika konstatēta vecuma ietekme uz faricimaba farmakokinētiku acī. Tika uzskatīts, ka šī ietekme nav klīniski nozīmīga. Pacientiem vecumā no 65 gadiem deva nav jāpielāgo (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### *Nieru darbības traucējumi*

Īpaši faricimaba pētījumi pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav veikti. Farmakokinētikas analīze visos klīniskajos pētījumos pacientiem, no kuriem 64% bija nieru darbības traucējumi (38% gadījumu viegli, 24% gadījumu vidēji smagi un 2% gadījumu smagi), neliecināja par faricimaba sistēmiskās farmakokinētikas atšķirībām pēc faricimaba intravitreālas ievadīšanas. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### *Aknu darbības traucējumi*

Īpaši faricimaba pētījumi pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav veikti. Taču īpaši apsvērumi šai populācijā nav jāievēro, jo metabolisms notiek proteolīzes veidā un nav atkarīgs no aknu darbības. Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### Citas īpašas pacientu grupas

Rase neietekmē faricimaba sistēmisko farmakokinētiku. Netika pierādīts, ka dzimums radītu klīniski nozīmīgu ietekmi uz faricimaba farmakokinētiku. Deva nav jāpielāgo.

## **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Pētījumi faricimaba kancerogēnisko vai mutagēnisko īpašību novērtēšanai nav veikti.

Grūsnām makaku sugas pērtiķu mātītēm faricimaba intravenozām injekcijām, kuru rezultātā iedarbība serumā ( $C_{max}$ ) vairāk nekā 500 reižu pārsniedz maksimālo iedarbību cilvēkam, nebija toksiskas ietekmes uz attīstību un nebija teratogēnas iedarbības, un tās neietekmēja placentas masu un struktūru, lai gan, ņemot vērā farmakoloģisko iedarbību, faricimabs ir jāuzskata par potenciāli teratogēnisku un embrio-/fetotoksisku līdzekli.

Sistēmiskā iedarbība pēc faricimaba intraokulāras ievadīšanas ir ļoti vāja.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

L-histidīns  
30% etiķskābe (pH pielāgošanai)  
L-metionīns  
Polisorbāts 20  
Nātrija hlorīds  
D-saharoze  
Ūdens injekcijām

### **6.2. Nesaderība**

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

30 mēneši

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C).

Nesasadēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Pirms lietošanas neatvērtu flakonu 24 stundas drīkst glabāt istabas temperatūrā no 20°C līdz 25°C.

Injekcija jāievada uzreiz pēc devas sagatavošanas.

## **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

0,24 ml sterila šķīduma stikla flakonā ar apvalkotu gumijas aizbāzni, kas hermētiski noslēgts ar alumīnija vāciņu un dzeltenu plastmasas noņemamu disku.

Iepakojumā ir 1 flakons un 1 neasa pārneses adata ar filtru (18 izmērs x 1½ collas, 1,2 mm x 40 mm, 5 µm).

## **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Nekratīt.

Flakonā ir vairāk par ieteicamo 6 mg devu. Viss flakonā iepildītais tilpums (0,24 ml) nav pilnībā jāizmanto. Liekais šķīdums pirms injekcijas ir jāizvada. Ja tiek injicēts viss flakonā esošais šķīdums, zāles tiek pārdozētas. Injekcijas tilpums jāiestata pret 0,05 ml devas atzīmi, t. i., 6 mg faricimaba.

Pēc izņemšanas no ledusskapja un pirms ievadīšanas Vabysmo vizuāli jāpārbauda. Ja ir redzamas daļiņas vai saduļķojums, flakonu nedrīkst izmantot.

Flakona saturs un pārneses adata ar filtru ir sterili un paredzēti tikai vienreizējai lietošanai. Nelietot, ja iepakojums, flakons un/vai pārneses adata ar filtru ir bojāta vai arī ir beidzies to derīguma termiņš. Detalizēti norādījumi par zāļu ievadīšanu ir sniegti lietošanas instrukcijā.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/22/1683/001

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2022. gada 15. septembris

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>

## **II PIELIKUMS**

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I)  
UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS  
NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ  
DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

**A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Bioloģiski aktīvās(-o) vielas(-u) ražotāja(-u) nosaukums un adrese

Roche Diagnostics GmbH  
Nonnenwald 2  
82377 Penzberg  
Vācija

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

**B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: Zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

**C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

• **Periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

**D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

• **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Pirms Vabysmo tirdzniecības uzsākšanas katrā dalībvalstī, Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāvienojas ar nacionālo kompetento iestādi par izglītojošās programmas saturu un formātu, tai skaitā par komunikācijas līdzekļiem, izplatīšanas veidiem un jebkādiem citiem ar programmu saistītajiem jautājumiem.

Izglītojošās programmas mērķis ir atbilstoši informēt pacientus/aprūpētājus par ar Vabysmo saistītajiem riskiem, šo risku galvenajām pazīmēm un simptomiem un par situācijām, kad nekavējoties jāvērsas pie ārsta pēc medicīniskas palīdzības, lai ar tūlītēju iejaukšanos mazinātu riskus un iespējamās komplikācijas.

RAĪ jānodrošina, lai katrā dalībvalstī, kur izplata Vabysmo, visiem pacientiem/aprūpētājiem, kuri varētu lietot Vabysmo, ir pieejama/izsniegta šāda izglītojošo materiālu pakete:

- pacienta informatīvie materiāli.

Pacienta informatīvie materiāli ietver zāļu lietošanas instrukciju un norādījumus pacientam/aprūpētājam.

Pacienta/aprūpētāja norādījumi tiek nodrošināti rakstiskā un audio formātā, un tajos jāsniedz šāda informācija:

- neovaskulāras ar vecumu saistītas makulas deģenerācijas (nVMD) un diabētiskās makulas tūskas (DMT) apraksts;
- Vabysmo apraksts, informācija par tā darbību un Vabysmo terapijas sagaidāmo rezultātu;
- galveno ar Vabysmo lietošanu saistīto risku, t. i., infekciozā endoftalmīta un intraokulārā iekaisuma, galveno pazīmju un simptomu apraksts;
- informācija par to, kad nekavējoties vērsties pie veselības aprūpes speciālista pēc medicīniskas palīdzības ar šo risku saistītu pazīmju vai simptomu gadījumā;
- ieteikumi par atbilstošu aprūpi pēc injekcijas.



### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA  
KASTĪTE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Vabysmo 120 mg/ml šķīdums injekcijām  
faricimabum

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Viens ml šķīduma satur 120 mg faricimaba.  
Katrā flakonā ir 28,8 mg faricimaba (120 mg/ml).

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur arī: L-histidīns, etiķskābe, L-metionīns, polisorbāts 20, nātrija hlorīds, saharoze, ūdens  
injekcijām.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Šķīdums injekcijām  
1 x 0,24 ml flakons  
1 adata ar filtru

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Tikai vienreizējai lietošanai  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju  
Intravitreālai lietošanai  
Viena deva: 6 mg/0,05 ml  
28,8 mg/0,24 ml

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN  
NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī  
Nesasaldēt  
Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/22/1683/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
FLAKONS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Vabysmo 120 mg/ml šķīdums injekcijām  
faricimabum  
intravitreālai lietošanai

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

28,8 mg/0,24 ml

**6. CITA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

### Vabysmo 120 mg/ml šķīdums injekcijām faricimabum

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Vabysmo un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Vabysmo lietošanas
3. Kā lietot Vabysmo
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Vabysmo
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Vabysmo un kādam nolūkam to lieto**

##### **Kas ir Vabysmo un kādam nolūkam to lieto**

Vabysmo satur aktīvo vielu faricimabu, kas pieder pie zāļu grupas, ko sauc par antineovaskularizācijas līdzekļiem.

Vabysmo ārsts Jums injicē acī, lai ārstētu tādas acu slimības pieaugušajiem kā:

- neovaskulāra (mitra) ar vecumu saistīta makulas deģenerācija (nVMD);
- diabētiskas makulas tūskas (DMT) izraisīti redzes traucējumi.

Šie traucējumi skar makulu, tīklenes (gaismu uztverošais slānis acs aizmugurē) centrālo daļu, kas nodrošina precīzu centrālo redzi. nVMD izraisa patoloģisku asinsvadu augšana. No tiem makulā noplūst asinis un šķidrums. DMT izraisa noplūdes no asinsvadiem, kuru rezultātā rodas makulas tūska.

##### **Kā Vabysmo darbojas**

Vabysmo specifiski atpazīst proteīnus angiopoietīnu-2 un asinsvadu endotēlija augšanas faktoru A un bloķē to aktivitāti. Ja šie proteīni ir augstākā koncentrācijā par normālo, tie var izraisīt patoloģisku asinsvadu augšanu un/vai normālu asinsvadu bojājumus ar noplūdēm makulā, kā rezultātā rodas pietūkums vai bojājumi, kas var negatīvi ietekmēt indivīda redzi. Piesaistoties pie šiem proteīniem, Vabysmo var bloķēt to iedarbību un novērst patoloģisku asinsvadu augšanu, satura noplūdi un pietūkumu. Vabysmo var mazināt slimību un/vai palēnināt slimības progresēšanu un tādējādi saglabāt, vai pat uzlabot redzi.

## 2. Kas Jums jāzina pirms Vabysmo lietošanas

### Jūs nedrīkstat saņemt Vabysmo šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret faricimabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir aktīva vai iespējama infekcija acī vai ap to;
- ja Jums ir sāpes acī vai acs apsārtums (acs iekaisums).

Ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums, informējiet ārstu. Jums nedrīkst ievadīt Vabysmo.

### Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Vabysmo lietošanas konsultējieties ar ārstu:

- ja Jums ir glaukoma (acs slimība, ko parasti izraisa augsts spiediens acī);
- ja Jūs iepriekš esat redzējis gaismas uzplaisnījumus vai pārslas redzes laukā (tumšus kustīgus plankumus) un ja pārslu izmērs un skaits pēkšņi palielinās;
- ja Jums pēdējo četru nedēļu laikā ir veikta acs operācija vai ja acs operācija ir plānota nākamo četru nedēļu laikā;
- ja Jums kādreiz ir bijušas kādas acu slimības vai veikta acu ārstēšana.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja:

- Jums pēkšņi pazūd redze;
- Jums rodas iespējamās acs infekcijas vai iekaisuma pazīmes, piemēram, acs apsārtuma pastiprināšanās, sāpes acī, izteiktāka diskomforta sajūta acī, redzes miglošanās vai pavājināšanās, palielināts sīku daļiņu skaits redzes laukā, pastiprināta jutība pret gaismu.

Jums ir svarīgi zināt arī šādus faktus:

- Vabysmo drošums un efektivitāte, ievadot to abās acīs vienlaicīgi, nav pētīta, un tā lietošana šādā veidā var paaugstināt blakusparādību risku;
- Vabysmo injekcijas dažiem pacientiem 60 minūšu laikā pēc injekcijas īslaicīgi var paaugstināt spiedienu acī (intraokulāro spiedienu). Ārsts pēc katras injekcijas to kontrolēs;
- ārsts pārbaudīs, vai Jums nav citu riska faktoru, kas var palielināt kāda acs aizmugurē esošā slāņa plīsuma vai atslāņošanās (tīklenes atslāņošanās vai plīsuma un tīklenes pigmentepitēlija atslāņošanās vai plīsuma) iespējamību, jo šādā gadījumā Vabysmo jāievada piesardzīgi.

Zināms, ka zāļu, kuras darbojas līdzīgi Vabysmo, lietošana ir saistīta ar asinsvadu nosprostojošu asins recekļu veidošanās (arteriālas trombembolijas) risku, kas var izraisīt sirdslēkmi vai insultu. Tā kā neliels šo zāļu daudzums nokļūst asinīs, pēc Vabysmo injicēšanas acī ir teorētiski iespējams šādu traucējumu risks.

Pieredze ārstējot ir ierobežota:

- pacientus ar aktīvām infekcijām,
- nVMD pacientus, kuri ir 85 gadus veci un vecāki,
- DMT pacientus ar 1. tipa cukura diabētu,
- cukura diabēta slimniekus ar augstu vidējo cukura līmeni asinīs (Hb1Ac pārsniedz 10%),
- cukura diabēta slimniekus ar acu slimību, ko izraisa diabēts - proliferatīva diabētiska retinopātija,
- cukura diabēta slimnieki ar paaugstinātu asinsspiedienu, vairāk par 140/90 mmHg, un asinsvadu slimību,
- DMT pacienti, kuri ilgstoši saņem injekcijas ar starplaikiem, kas ir īsāki par 8 nedēļām.

Dati par ilgstošu zāļu ievadīšanu ar starplaikiem, kas ir īsāki par 8 nedēļām, ir ierobežoti, un šādiem pacientiem var būt paaugstināts blakusparādību rašanās risks.

Nav pieredzes ārstējot:

- cukura diabēta slimniekus ar nekontrolētu paaugstinātu asinsspiedienu.



Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, ārsts ņems vērā šo informācijas trūkumu, ārstējot Jūs ar Vabysmo.

### **Bērni un pusaudži**

Vabysmo lietošana bērniem un pusaudžiem nav pētīta, jo nVMD un DMT rodas galvenokārt pieaugušajiem.

### **Citas zāles un Vabysmo**

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Vabysmo nav pētīts grūtniecēm. Vabysmo nedrīkst lietot grūtniecības laikā, izņemot gadījumus, kad iespējamais ieguvums pacientei atsver iespējamo risku vēl nedzimušajam bērnam.

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu ievadīšanas konsultējieties ar ārstu.

Barošana ar krūti ārstēšanas laikā ar Vabysmo nav ieteicama, jo nav zināms, vai Vabysmo izdalās cilvēka pienā.

Sievietēm, kurām var iestāties grūtniecība, ārstēšanas laikā un vismaz trīs mēnešus pēc ārstēšanas ar Vabysmo pārtraukšanas jālieto efektīvs kontracepcijas līdzeklis. Ja ārstēšanas laikā Jums iestājas grūtniecība vai Jūs domājat, ka Jums ir iestājusies grūtniecība, nekavējoties informējiet ārstu.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Pēc Vabysmo injekcijas Jums īslaicīgi var būt redzes traucējumi (piemēram, redzes miglošanās). Nevadiet transportlīdzekli un neapkalpojiet mehānismus, kamēr šie traucējumi saglabājas.

### **Vabysmo satur nātriju**

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

## **3. Kā lietot Vabysmo**

### **Kā Vabysmo ievada**

Ieteicamā deva ir 6 mg faricimaba.

Neovaskulāra (mitra) ar vecumu saistīta makulas deģenerācija (nVMD)

- Pirmos četrus mēnešus Jums katru mēnesi veiks vienu injekciju.
- Pēc tam injekcijas Jums iespējams veiks ik pēc 4 mēnešiem. Ārsts noteiks injekciju biežumu, ņemot vērā Jūsu acs stāvokli.

Diabētiskas makulas tūskas (DMT) izraisīti redzes traucējumi

- Pirmos četrus mēnešus Jums katru mēnesi veiks vienu injekciju.
- Pēc tam injekcijas Jums iespējams veiks ik pēc 4 mēnešiem. Ārsts noteiks injekciju biežumu, ņemot vērā Jūsu acs stāvokli.

### **Lietošanas veids**

Vabysmo Jums acī (intravitreālas injekcijas veidā) injicē ārsts, kuram ir pieredze zāles injicēt acī.

Pirms injekcijas ārsts izmantos dezinficējošu acs skalošanas līdzekli, lai rūpīgi notīrītu aci un nepieļautu tās inficēšanos. Ārsts Jums iepilinās acu pilienus (lokālās anestēzijas līdzekli), lai padarītu aci nejūtīgu un mazinātu vai novērstu injekcijas izraisītās sāpes.

### **Cik ilgi turpinās ārstēšana ar Vabysmo**

Šī ir ilgstoša ārstēšana, kura var tikt tupināta vairākus mēnešus vai gadus. Ārsts Jūsu stāvokli regulāri uzraudzīs, lai pārbaudītu, vai ārstēšanai ir iedarbīga. Atkarībā no Jūsu atbildes reakcijas pret ārstēšanu ar Vabysmo ārsts var lūgt Jums piekrist biežākai vai retākai zāļu ievadīšanai.

### **Ja esat izlaidis Vabysmo devu**

Ja esat izlaidis devu, pēc iespējas ātrāk vienojieties ar ārstu par jaunu apmeklējumu.

### **Ja pārtraucat lietot Vabysmo**

Pirms ārstēšanas pārtraukšanas konsultējieties ar ārstu. Ārstēšanas pārtraukšana Jums var paaugstināt redzes zuduma risku un Jums var pavājināties redze.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Vabysmo injekcijas izraisītās blakusparādības var būt saistītas ar zālēm vai injekcijas procedūru un lielākoties skar aci.

### **Dažas blakusparādības var būt būtiskas**

Ja Jums ir kāda no turpmāk minētajām alerģisku reakciju, iekaisuma vai infekciju pazīmēm, **nekavējoties** sazinieties ar ārstu:

- sāpes acī, pastiprināta diskomforta sajūta, acs apsārtuma pastiprināšanās, redzes miglošanās vai pavājināšanās, vairāk mazu daļiņu redzes laukā vai pastiprināta jutība pret gaismu - šīs ir iespējamās acs infekcijas, iekaisuma vai alerģiskas reakcijas pazīmes;
- pēkšņa redzes pavājināšanās vai izmaiņas.

### **Citas iespējamās blakusparādības**

Citas blakusparādības, kas var rasties pēc ārstēšanas ar Vabysmo, ir norādītas turpmāk.

Lielākā daļa blakusparādību ir vieglas vai vidēji smagas un parasti izzūdīs nedēļas laikā pēc katras injekcijas.

Ja kāda no turpmāk minētajām blakusparādībām kļūst smaga, sazinieties ar ārstu.

**Ļoti bieži** (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- acs lēcas apduļķošanās (katarakta).

**Bieži** (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- tīklenes (acs aizmugurē esošā gaismu uztverošā slāņa) vai viena tās slāņa plīsums;
- želejveida vielas atslāņošanās acs iekšpusē (stiklveida ķermeņa atslāņošanās);
- acs iekšējā spiediena paaugstināšanās (paaugstināts intraokulārais spiediens);
- asiņošana no acs ārējā slānī esošajiem sīkajiem asinsvadiem (konjunktīvas asiņošana);
- kustīgi plankumi vai tumšas ēnas redzes laukā (pārslas stiklveida ķermenī);
- acs sāpes;

- pastiprināta asaru veidošanās (pastiprināta asarošana);
- saskrāpēta radzene, bojāts acs ābola caurspīdīgais slānis, kas pārklāj varavīksneni (radzenes nobrāzums);
- acs kairinājums.

**Retāk** (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- nopietns iekaisums vai infekcija acs iekšienē (endoftalmīts);
- acī esošās gelveida vielas iekaisums/sarkanā acis (vitrits);
- varavīksnenes un tai piegulošo acs audu iekaisums (irīts, iridociklīts, uveīts);
- asiņošana acī (asiņošana stiklveida ķermenī);
- nepatīkama sajūta acī;
- nieze (acs nieze);
- sarkana acs (acs/konjunktīvas hiperēmija);
- sajūta, ka acī kaut kas ir;
- neskaidra redze;
- samazināts redzes asums;
- sāpes procedūras laikā;
- tīklenes atslāņošanās.

**Reti** (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- īslaicīgi samazināts redzes asums;
- lēcas apduļķošanās traumas dēļ (traumatiska katarakta).

Zināms, ka zāļu, kuras darbojas līdzīgi Vabysmo, lietošana ir saistīta ar asinsvadu nosprostojošu asins recekļu veidošanās (arteriālas trombembolijas) risku, kas var izraisīt sirdslēkmi vai insultu. Tā kā neliels šo zāļu daudzums nokļūst asinīs, pēc Vabysmo injicēšanas acī ir teorētiski iespējams šādu traucējumu risks.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Vabysmo**

Jūsu ārsta, farmaceita vai medmāsas pienākums ir pareizi uzglabāt šīs zāles un pareizi izmest neizlietotās zāles. Turpmāk sniegtā informācija ir paredzēta veselības aprūpes speciālistiem.

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un etiķetes pēc “Derīgs līdz” un “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas

Pirms lietošanas neatvērtu flakonu 24 stundas drīkst glabāt istabas temperatūrā no 20°C līdz 25°C.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Vabysmo satur

- Aktīvā viela ir faricimabs. Vienā ml šķīduma injekcijām ir 120 mg faricimaba. Katrā flakonā ir 28,8 mg faricimaba 0,24 ml šķīduma. Šis daudzums ļauj ievadīt vienu šķīduma 0,05 ml devu, kas satur 6 mg faricimaba.
- Citas sastāvdaļas ir L-histidīns, 30% etiķskābe, L-metionīns, nātrija hlorīds, saharoze, polisorbāts 20 un ūdens injekcijām.

### Vabysmo ārējais izskats un iepakojums

Vabysmo ir dzidrs līdz opalescējošs, bezkrāsains līdz brūngani dzeltens šķīdums.

Iepakojumā ir viens stikla flakons un viena sterila 5 µm neasa pārneses adata ar filtru (18 izmērs x 1½ collas, 1,2 mm x 40 mm) tikai vienreizējai lietošanai.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

### Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

#### **Malta**

(See Ireland)

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

Roche Eesti OÜ

#### **Norge**

Roche Norge AS

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 Pharmaceuticals 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

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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<https://www.ema.europa.eu>.

<----->

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Pirms ārstēšanas uzsākšanas:

- Pirms Vabysmo lietošanas rūpīgi izlasiet visus norādījumus.
- Vabysmo komplektā ir stikla flakons un pārneses adata ar filtru. Stikla flakons ir paredzēts tikai vienai devai. Adata ar filtru ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai.
- Vabysmo jāuzglabā ledusskapī 2°C-8°C temperatūrā.

**Nesasaldēt.**

**Nekratīt.**

- Pirms ievadīšanas ļaujiet Vabysmo sasilt līdz istabas temperatūrai 20°C-25°C. Uzglabāt flakonu oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
- Vabysmo flakonu drīkst uzglabāt istabas temperatūrā 24 stundas.
- Pirms ievadīšanas Vabysmo flakons vizuāli jāpārbauda. Vabysmo ir dzidrs līdz opalescējošs un bezkrāsains līdz brūngani dzeltens šķīdums.

**Nelietot**, ja ir redzamas daļiņas, saduļķojums vai krāsas izmaiņas.

**Nelietot**, ja ir beidzies iepakojuma, flakona un/vai pārneses adatas ar filtru derīguma termiņš, šie priekšmeti ir bojāti vai to iepakojums ir bijis atvērts (skatīt **A attēlu**).

- Sagatavojot intravitreālo injekciju, izmantojiet aseptisku metodi.



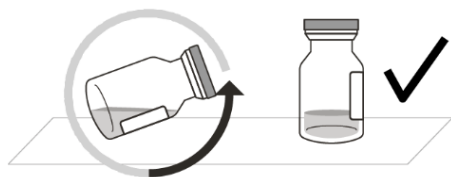
A attēls

*Norādījumi par flakona lietošanu:*

**1.** Paņemiet šādus piederumus:

- vienu Vabysmo flakonu (ir iepakojumā);
- vienu sterilu neasu 5 mikronu pārneses adatu ar filtru (18 izmērs x 1½ collas, 1,2 mm x 40 mm) (ir iepakojumā);
- vienu sterilu 1 ml šļirci ar *Luer-Lock* noslēgu un 0,05 ml devas atzīmi (**nav iepakojumā**);
- vienu sterilu injekciju adatu (30 izmērs x 1/2 colla) (**nav iepakojumā**).  
**Nemiet vērā**, ka ieteicams izmantot 30 izmēra injekciju adatu, lai nevajadzētu injicēt ar lielāku spēku, kas var būt nepieciešams, izmantojot mazāka diametra adatas;
- spirta tamponu (**nav iepakojumā**).

2. Lai nodrošinātu, ka viss šķidrums nosēžas flakona apakšdaļā, pēc izņemšanas no iepakojuma (aptuveni 1 minūti) novietojiet flakonu vertikāli uz gludas virsmas (skatīt **B attēlu**). Maigi piesitiet flakonam ar pirkstu (skatīt **C attēlu**), jo šķidrums var būt pielīpis flakona augšdaļai.



B attēls



C attēls

3. Noņemiet flakona vāciņu (skatīt **D attēlu**) un noslaukiet flakona membrānu ar spirta tamponu (skatīt **E attēlu**).

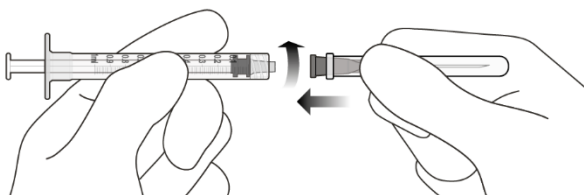


D attēls



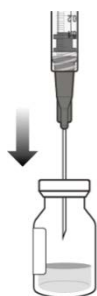
E attēls

4. Aseptiskā veidā stingri pievienojiet iepakojumā esošo ar filtru aprīkoto pārneses adatu (18 izmērs x 1 1/2 colla) 1 ml šļircei ar *Luer-Lock* noslēgu (skatīt **F attēlu**).

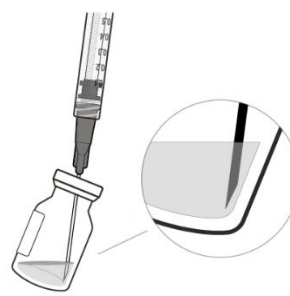


F attēls

5. Ievērojot aseptikas principus, ieduriet ar filtru aprīkoto pārneses adatu flakona membrānas centrālajā daļā līdz atdurei (skatīt **G attēlu**), tad nedaudz sagāziet flakonu uz sāniem, lai adata pieskartos flakona dibenam (skatīt **H attēlu**).

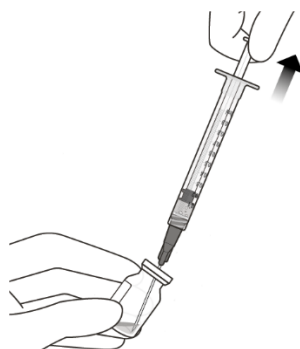


G attēls



H attēls

6. Turiet flakonu nedaudz ieslīpi un **lēnām** atvelciet no flakona visu šķidrumu (skatīt **I attēlu**). Ar filtru aprīkotās pārneses adatas nošķelto daļu iegremdējiet šķidrumā tā, lai tajā neiekļūtu gaiss.

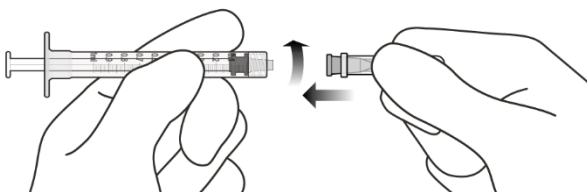


I attēls

7. Pārliecinieties, ka, iztukšojot flakonu, virzuļa stienis ir pietiekami atvilkts, lai pilnībā iztukšotu ar filtru aprīkoto pārneses adatu (skatīt **I attēlu**).
8. Atvienojiet ar filtru aprīkoto pārneses adatu no šļirces un izmetiet to saskaņā ar vietējiem noteikumiem.

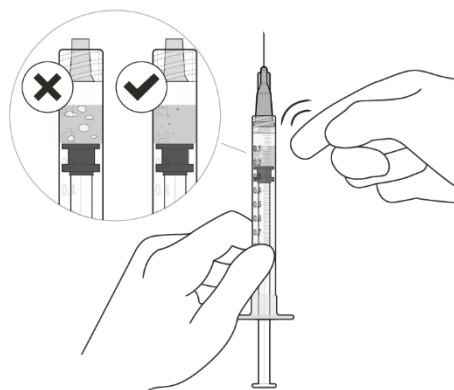
**Neizmantojiet ar filtru aprīkoto pārneses adatu intravitreālai injekcijai.**

9. Aseptiskā veidā stingri pievienojiet injekciju adatu (30 izmērs x 1/2 colla) šļircei ar *Luer-Lock* noslēgu (skatīt **J attēlu**).



J attēls

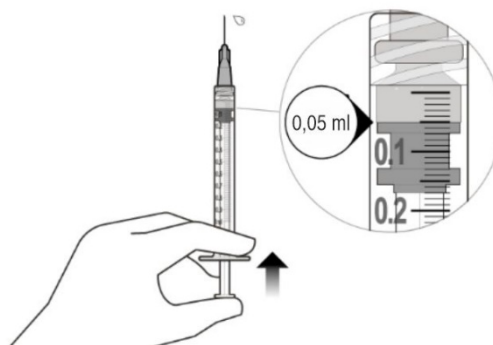
10. Ar taisnvirziena kustību uzmanīgi noņemiet adatas plastmasas apvalku.
11. Lai pārbaudītu gaisa burbuļu esamību, turiet šļirci ar adatu vērstu uz augšu. Ja konstatējat gaisa burbuļus, maigi piesitiet šļircei ar pirkstu, līdz burbuļi paceļas tās augšdaļā (skatīt **K attēlu**).



K attēls



12. Uzmaniģi izvadiet no ņīrces un adatas gaisu un **lēnām** nospiediet virzuli, lai gumijas aizbāžņa gals atrastos iepretim 0,05 ml devas atzīmei. ņīrce ir sagatavota injekcijai (skatīt **L attēlu**). Nodrošiniet, ka injekcija tiek veikta **tūlīt** pēc devas sagatavošanas.



L attēls

13. Lai ievadītu 0,05 ml, lēnām veiciet injekciju, līdz gumijas aizbāznis sasniedz ņīrces galu. Pārbaudiet, vai gumijas aizbāznis ir sasniedzis ņīrces cilindra galu, tādējādi pārlicinoties, ka ir ievadīta visa deva.

**Pirms injekcijas ir jāizvada liekais tilpums. Lai izvairītos no pārdozēšanas, injekcijas deva jāiestata līdz 0,05 ml devas atzīmei.**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējiem noteikumiem.