

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Vabysmo 120 mg/ml soluție injectabilă

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Faricimab este un anticorp monoclonal umanizat produs pe cultură de celule ovariene de hamster chinezesc (OHC) prin tehnologia ADN recombinant.

Un ml de soluție conține faricimab 120 mg.

Fiecare flacon conține 28,8 mg de faricimab în 0,24 ml de soluție. Acesta furnizează o cantitate utilizabilă pentru administrarea unei singure doze de 0,05 ml soluție care conține 6 mg de faricimab.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă

Soluție limpede până la opalescentă, incoloră până la galben-brun, cu un pH de 5,5 și osmolalitate de 270-370 mOsm/kg.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Vabysmo este indicat pentru tratamentul adulților pacienți cu:

- degenerescență maculară legată de vârstă (DMLV), forma neovasculară (umedă)
- afectare a acuității vizuale determinată de edemul macular diabetic (EMD)

### 4.2 Doze și mod de administrare

Acest medicament trebuie administrat de un medic cu experiență în efectuarea injecțiilor intravitreene. Fiecare flacon trebuie utilizat exclusiv pentru tratamentul unui singur ochi.

#### Doze

*Degenerescență maculară legată de vârstă (DMLV), forma neovasculară (umedă)*

Doza recomandată este de 6 mg (0,05 ml soluție), administrată prin injecție intravitreană, primele 4 doze administrându-se la interval de 4 săptămâni (lunar).

Ulterior, se recomandă o evaluare a activității bolii, pe baza rezultatelor funcției vizuale și/sau modificărilor anatomice la 20 și/sau 24 de săptămâni de la inițierea tratamentului, astfel încât tratamentul să poată fi personalizat. La pacienții fără activitate a bolii, trebuie luată în considerare

administrarea faricimab la interval de 16 săptămâni (4 luni). La pacienții cu activitate a bolii, trebuie luat în considerare tratamentul la interval de 8 săptămâni (2 luni) sau 12 săptămâni (3 luni). În cazul modificării rezultatelor funcției vizuale și/sau modificărilor anatomice, intervalul dintre administrările tratamentului se va ajusta corespunzător și trebuie implementată o reducere a intervalului, dacă rezultatele vizuale și/sau anatomice se înrăutățesc (vezi pct. 5.1). Nu au fost studiate intervalele de tratament mai scurte de 8 săptămâni între injecții (vezi pct. 4.4). Vizitele pentru monitorizare în intervalul dintre administrări trebuie programate în funcție de starea clinică a pacientului și decizia medicului, dar nu există nicio cerință pentru monitorizarea lunară între injecții.

#### Afectare a acuității vizuale determinată de edemul macular diabetic (EMD)

Doza recomandată este de 6 mg (0,05 ml soluție), administrată prin injecție intravitreană, primele 4 doze administrându-se la interval de 4 săptămâni (lunar).

Ulterior, tratamentul este personalizat printr-o strategie de extindere progresivă a intervalelor dintre administrări. Pe baza evaluării de către medic a rezultatelor funcției vizuale și/sau modificărilor anatomice ale fiecărui pacient, intervalul dintre administrări poate fi extins la 16 săptămâni (4 luni), prin creșteri treptate de câte 4 săptămâni. În cazul modificării rezultatelor vizuale și/sau anatomice, intervalul dintre administrările tratamentului se va ajusta corespunzător și trebuie implementată o reducere a intervalului, dacă rezultatele vizuale și/sau anatomice se înrăutățesc (vezi pct. 5.1). Nu au fost studiate intervalele de tratament mai scurte de 4 săptămâni între injecții. Vizitele pentru monitorizare în intervalul dintre administrări trebuie programate în funcție de starea clinică a pacientului și decizia medicului, dar nu există nicio cerință pentru monitorizarea lunară între injecții.

#### Durata tratamentului

Acest medicament este indicat pentru tratamentul pe termen lung. Dacă rezultatele vizuale și/sau anatomice indică faptul că pacientul nu obține niciun beneficiu prin continuarea tratamentului, administrarea trebuie întreruptă.

#### Omiterea sau întârzierea administrării dozelor

În cazul omiterii sau administrării cu întârziere a unei doze, pacientul trebuie să fie reevaluat de medic la următoarea vizită disponibilă și să continue administrarea în funcție de decizia medicului.

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Vârstnici*

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienți cu vârsta de 65 de ani sau peste (vezi pct. 5.2). Datele de siguranță la pacienții cu DMLV, forma neovasculară (umedă), la pacienți cu vârsta  $\geq 85$  de ani sunt limitate (vezi pct. 4.4).

##### *Insuficiența renală*

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienți cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2).

##### *Insuficiența hepatică*

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienți cu insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2).

##### *Copii și adolescenți*

Acest medicament nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți în indicațiile de DMLV, forma neovasculară (umedă) și EMD.

#### Mod de administrare

Doar pentru administrare intravitreană.

Vabysmo trebuie verificat vizual înainte de administrare pentru detectarea eventualelor particule și modificări de culoare și dacă acestea sunt prezente, flaconul nu trebuie utilizat.

Procedura de injectare intravitreană trebuie efectuată în condiții de asepsie, implicând utilizarea unui dezinfectant chirurgical pentru mâini, a unor câmpuri sterile și a unui blefarostat (sau echivalent) sterilizat. Antecedentele medicale ale pacientului privind reacțiile de hipersensibilitate trebuie evaluate cu atenție înainte de efectuarea procedurii intravitreene (vezi pct. 4.8). Înainte de injectare trebuie administrat un anestezic adecvat și un bactericid topic cu spectru larg pentru a dezinfecta tegumentul periocular, pleoapa și suprafața oculară.

Acul pentru injectare trebuie introdus la 3,5 - 4,0 mm în spatele limbului, în cavitatea vitroasă, în direcția centrului globului ocular, evitându-se meridianul orizontal. Volumul de 0,05 ml se va injecta apoi lent; pentru injecțiile ulterioare se va utiliza o altă zonă sclerală.

După injectare, orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

În perioada imediat ulterioară injectării intravitreene, pacienții trebuie monitorizați pentru o eventuală creștere a presiunii intraoculare. Monitorizarea adecvată poate consta în verificarea perfuzării nervului optic sau tonometrie. Dacă este necesar, trebuie să fie disponibil echipament steril pentru efectuarea paracentezei.

După injectarea intravitreană, pacienții trebuie instruiți să raporteze fără întârziere orice simptome sugestive de endoftalmită (de exemplu, pierdere a vederii, durere oculară, roșeață oculară, fotofobie, vedere încețoșată).

Pentru instrucțiuni privind manipularea medicamentului înainte de administrare, vezi punctul 6.6.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la punctul 6.1.

Infecții oculare sau perioculare active sau suspectate.

Inflamație intraoculară activă.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

#### Reacții asociate cu injectarea intravitreană

Injecțiile intravitreene, inclusiv cele cu faricimab, s-au asociat cu endoftalmită, inflamație intraoculară, dezlipire regmatogenă de retină, ruptură de retină și cataractă traumatică iatrogenă (vezi pct. 4.8). La administrarea Vabysmo se vor utiliza întotdeauna tehnici de injectare aseptice adecvate. Pacienții trebuie instruiți să raporteze imediat orice simptome sugestive de endoftalmită, cum ar fi durere, pierdere a vederii, fotofobie, vedere încețoșată, flocoane sau roșeață, sau oricare dintre reacțiile adverse anterior menționate, pentru a permite intervenția terapeutică promptă și adecvată. Pacienții la care administrarea injecțiilor se efectuează cu frecvență crescută pot prezenta un risc crescut de apariție a complicațiilor legate de procedurile utilizate.

#### Creșteri ale presiunii intraoculare

S-au observat creșteri temporare ale presiunii intraoculare (PIO) în primele 60 minute de la administrarea injecțiilor intravitreene, inclusiv cu faricimab (vezi pct. 4.8). Aceste constatări impun luarea unor măsuri speciale de precauție în cazul pacienților cu glaucom insuficient controlat (Vabysmo nu trebuie injectat atât timp cât PIO este  $\geq 30$  mmHg). În toate cazurile, atât PIO, cât și perfuzarea nervului optic trebuie monitorizate și abordate terapeutic prin măsuri corespunzătoare.

### Efecte sistemice

După injectarea intravitreană de inhibitori ai factorului de creștere a endoteliului vascular (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) au fost raportate evenimente adverse sistemice, inclusiv evenimente arteriale tromboembolice, existând un risc teoretic ca acestea să fie corelate cu inhibarea VEGF. S-a observat o rată scăzută a incidenței evenimentelor arteriale tromboembolice în studiile clinice efectuate cu faricimab la pacienții cu DMLV, forma neovasculară (umedă) și EMD. Există date limitate referitoare la siguranța tratamentului cu faricimab la pacienții cu EMD cu hipertensiune arterială ( $\geq 140/90$  mmHg) și boală vasculară și la pacienții cu DMLV, forma neovasculară (umedă) cu vârsta  $\geq 85$  ani.

### Imunogenitatea

Întrucât este o proteină de uz terapeutic, există potențialul ca faricimab să determine reacții imunogene (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie instruiți să informeze medicul dacă apar orice semne sau simptome de inflamație intraoculară, precum pierderi ale vederii, dureri oculare, creștere a sensibilității la lumină, flocoane în câmpul vizual sau agravare a eritemului ocular, semne clinice care pot fi atribuite hipersensibilității la faricimab (vezi pct. 4.8).

### Tratamentul bilateral

Siguranța și eficacitatea administrării concomitente a faricimab la nivelul ambilor ochi nu au fost studiate. Tratamentul bilateral poate cauza reacții adverse la nivelul ambilor ochi și/sau poate duce la o creștere a expunerii sistemice, ceea ce ar putea amplifica riscul de reacții adverse sistemice. Până când vor fi disponibile date referitoare la utilizarea bilaterală, teoretic, tratamentul bilateral cu faricimab reprezintă un risc.

### Utilizarea concomitentă a altor inhibitori ai VEGF

Nu sunt disponibile date cu privire la administrarea faricimab concomitent cu alte medicamente anti-VEGF la nivelul aceluiași ochi. Faricimab nu trebuie administrat concomitent cu alte medicamente anti-VEGF (cu administrare sistemică sau oftalmică).

### Întreruperea tratamentului

Tratamentul trebuie întrerupt la pacienți cu:

- Dezlipire regmatogenă de retină, perforații maculare în stadiul 3 sau 4, ruptură de retină; tratamentul nu trebuie reluat decât după remedierea adecvată a acestora.
- Scădere corelată cu tratamentul a Acuității Vizuale Optim Corectate (AVOC) de  $\geq 30$  litere, comparativ cu ultima evaluare a acuității vizuale; tratamentul nu trebuie reluat mai devreme de momentul programat pentru administrarea dozei următoare.
- O presiune intraoculară de  $\geq 30$  mmHg.
- Hemoragie subretiniană implicând centrul foveei sau dacă dimensiunea hemoragiei este  $\geq 50\%$  din aria leziunii totale.
- Planificare sau efectuare a unei intervenții chirurgicale intraoculare cu 28 de zile înainte sau în următoarele 28 de zile; tratamentul nu trebuie reluat mai devreme de momentul în care este programată administrarea următoarei doze.

### Ruptură la nivelul epiteliului pigmentar

Ruptura de epitelii pigmentar retinian (EPR) este o complicație a desprinderii epiteliului pigmentar (DEP) la pacienții cu DMLV, forma neovasculară (umedă). Factorii de risc asociați cu apariția unei rupturi la nivelul epiteliului pigmentar retinian după terapia anti-VEGF pentru DMLV forma neovasculară (umedă) includ desprinderea pe suprafețe mari și/sau profundă a epiteliului pigmentar al retinei. Tratamentul cu faricimab trebuie inițiat cu precauție la pacienții care prezintă acești factori de risc privind rupturile epiteliului pigmentar retinian. Rupturile de EPR sunt frecvente la pacienții cu DMLV, forma neovasculară (umedă) la care apare DEP, tratați cu agenți anti-VEGF IVT, inclusiv faricimab. A existat o frecvență mai mare a rupturilor de EPR în grupul tratat cu faricimab (2,9%) comparativ cu cel în care s-a administrat aflibercept (1,5%). Cele mai multe evenimente au apărut în faza inițială a tratamentului și au fost ușoare până la moderate, fără impact asupra vederii.

#### Grupe de pacienți pentru care sunt disponibile date limitate

Există doar o experiență limitată în tratamentul pacienților cu vârsta  $\geq 85$  ani cu DMLV, forma neovasculară (umedă) și al pacienților cu EMD cu diabet tip 1, pacienților cu valori HbA1c de peste 10%, pacienților cu retinopatie diabetică (RD) proliferativă cu risc crescut, hipertensiune arterială ( $\geq 140/90$  mmHg) și boală vasculară, la care se mențin intervale mai scurte de 8 săptămâni între administrări (Q8W) sau al pacienților cu DMLV forma neovasculară (umedă) și EMD cu infecții sistemice active. Există informații de siguranță limitate în cazul în care se mențin intervale de 8 săptămâni sau mai scurte între administrări și acestea pot fi asociate cu un risc crescut de reacții adverse oculare și sistemice, inclusiv reacții adverse grave. De asemenea, nu există niciun fel de experiență în ceea ce privește utilizarea tratamentului cu faricimab la pacienți cu diabet zaharat și hipertensiune arterială necontrolată. Această lipsă a informațiilor trebuie luată în considerare de medic atunci când tratează aceste categorii de pacienți.

#### Conținutul de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per fiecare doză, adică practic „nu conține sodiu”.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au efectuat studii de interacțiune. Pe baza biotransformării și eliminării faricimab (vezi pct. 5.2), nu se preconizează interacțiuni medicamentoase. Cu toate acestea, faricimab nu trebuie administrat concomitent cu alte medicamente anti-VEGF cu utilizare sistemică sau oftalmică (vezi pct. 4.4).

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Femeile aflate la vârsta fertilă

Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente pe durata tratamentului și timp de cel puțin 3 luni după ultima injecție intravitreană cu faricimab.

##### Sarcina

Datele clinice privind utilizarea faricimab la femeile gravide sunt limitate sau inexistente. Expunerea sistemică la faricimab este scăzută după administrarea oftalmică, dar din cauza mecanismului său de acțiune (de exemplu, inhibare VEGF), faricimab trebuie considerat ca potențial teratogen și embrio-/fetotoxic (vezi pct. 5.3).

Faricimab nu trebuie utilizat pe perioada sarcinii, cu excepția cazului în care beneficiul potențial al tratamentului depășește posibilul risc pentru făt.

##### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă faricimab se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru

nou-născuții/sugarii alăptați. Vabysmo nu trebuie utilizat în perioada alăptării. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/a se abține de la tratamentul cu faricimab, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

### Fertilitatea

În cadrul unui studiu de 6 luni efectuat cu faricimab la maimuțe cynomolgus nu au fost observate efecte asupra organelor de reproducere sau asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Vabysmo are o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pot apărea tulburări de vedere temporare, asociate cu administrarea injecțiilor intravitreene sau cu examinarea oftalmologică aferentă. Pacienții nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje până când funcția vizuală nu s-a restabilit suficient.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate au fost cataracta (13%), hemoragia conjunctivală (8%), dezlipirea de corp vitros (5%), creșterea PIO (4%), flocoanele intravitreene (4%), durerea oculară (3%) și ruptura epitelului pigmentar al retinei (doar DMLV forma neovasculară (umedă)) (3%).

Cele mai grave reacții adverse au fost uveita (0,6%), endoftalmita (0,5%), vitrita (0,3%), ruptura de retină (0,2%), desprinderea regmatogenă de retină (0,1%) și cataracta traumatică (< 0,1%) (vezi pct. 4.4).

#### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse raportate în studiile clinice sunt enumerate pe clase MedDRA de aparate, sisteme și organe și ierarhizate în funcție de frecvență folosind convenția următoare: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1\ 000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  și  $< 1/1\ 000$ ). În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

**Tabelul 1: Frecvențele reacțiilor adverse**

Clase MedDRA de aparate, sisteme și organe	Categoria de frecvență
<b>Tulburări oculare</b>	
Cataractă	Foarte frecvente
Hemoragie conjunctivală	Frecvente
Dezlipirea de corp vitros	Frecvente
Flocoane vitreene	Frecvente
Ruptură a epitelului pigmentar retinian (doar la pacienți cu DMLV forma neovasculară (umedă))	Frecvente
Creștere a presiunii intraoculare	Frecvente
Durere oculară	Frecvente
Creștere a secreției lacrimale	Frecvente
Abraziune corneană	Frecvente
Iritație oculară	Frecvente
Hemoragie vitreană	Mai puțin frecvente
Disconfort ocular	Mai puțin frecvente
Prurit ocular	Mai puțin frecvente
Hiperemie oculară	Mai puțin frecvente
Vedere încețoșată	Mai puțin frecvente
Irită	Mai puțin frecvente
Uveită	Mai puțin frecvente
Iridociclită	Mai puțin frecvente
Vitrită	Mai puțin frecvente
Senzație de corp străin în ochi	Mai puțin frecvente
Endoftalmită	Mai puțin frecvente
Ruptură retiniană	Mai puțin frecvente
Hiperemie conjunctivală	Mai puțin frecvente
Durere asociată procedurii	Mai puțin frecvente
Reducere a acuității vizuale	Mai puțin frecvente
Dezlipire regmatogenă de retină	Mai puțin frecvente
Reducere tranzitorie a acuității vizuale	Rare
Cataracta traumatică	Rare

Descrierea reacțiilor adverse selectate*Reacții adverse legate de clasa de medicament*

Există un risc teoretic de evenimente tromboembolice arteriale, inclusiv accident vascular cerebral și infarct miocardic, în urma utilizării intravitreene a inhibitorilor VEGF. În studiile clinice efectuate cu faricimab la pacienții cu DMLV și EMD a fost observată o rată de incidență scăzută a evenimentelor tromboembolice arteriale (vezi pct. 4.4). În ceea ce privește indicațiile, nu s-a observat nicio diferență notabilă între grupul tratat cu faricimab și cel tratat cu comparator.

*Imunogenitatea*



Există potențialul de apariție a unui răspuns imunitar la pacienții tratați cu faricimab (vezi pct. 4.4). După administrarea de faricimab timp de până la 112 săptămâni (în DMLV, forma neovasculară (umedă)) și 100 săptămâni (în EMD), prezența anticorpilor anti-faricimab induși de tratament a fost detectată la aproximativ 13,8% dintre pacienții cu DMLV, forma neovasculară (umedă) și, respectiv, la 9,6% dintre pacienții cu EMD. Semnificația clinică a anticorpilor anti-faricimab din perspectiva siguranței nu este clară în acest moment. Incidența inflamației intraoculare la pacienți care prezentau anticorpi anti-faricimab a fost de 12/98 (12,2%; DMLV, forma neovasculară) și de 15/128 (11,7%; EMD), iar la pacienți cu rezultate negative la testul pentru anticorpi anti-faricimab incidența a fost de 8/562 (1,4%; DMLV, forma neovasculară) și 5/1124 (0,4%; EMD). Incidența evenimentelor adverse oculare grave la pacienți care prezentau anticorpi anti-faricimab a fost de 6/98 (6,1%; DMLV, forma neovasculară) și 14/128 (10,9%; EMD), iar la pacienți cu rezultate negative la testul pentru anticorpi anti-faricimab incidența a fost de 23/562 (4,1%; DMLV, forma neovasculară) și 45/1124 (4,0%; EMD). Anticorpii anti-faricimab nu au fost asociați cu un impact asupra eficacității clinice sau farmacocineticii sistemice.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

### **4.9 Supradozaj**

Supradozajul cu un volum de soluție injectabilă mai mare decât cel recomandat poate determina creșterea presiunii intraoculare. În eventualitatea unui supradozaj, PIO trebuie monitorizată și trebuie inițiat tratamentul corespunzător, dacă medicul curant consideră că acesta este necesar.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente oftalmologice, medicamente pentru tratamentul neovascularizării, cod ATC: S01LA09

#### Mecanism de acțiune

Faricimab este un anticorp monoclonal umanizat bispecific, de tip imunoglobulina G1 (IgG1), care acționează prin inhibarea a două căi distincte, prin neutralizare: cea a angiopoietinei-2 (Ang-2) și cea a factorului A de creștere a endoteliului vascular (*vascular endothelial growth factor A*, VEGF-A).

Ang-2 cauzează instabilitate vasculară, promovând destabilizarea endoteliului, pierderea pericitelor și angiogeneza patologică și favorizând scurgerile de la nivel vascular și inflamația vaselor de sânge. Totodată, aceasta crește susceptibilitatea vaselor de sânge la acțiunea VEGF-A, determinând destabilizarea suplimentară a rețelei vasculare. Ang-2 și VEGF-A au efecte sinergice de creștere a permeabilității vasculare și stimulare a neovascularizației.

Prin dubla inhibare a Ang-2 și VEGF-A, faricimab reduce gradul de permeabilitate și inflamație vasculară, inhibă angiogeneza patologică și restabilește stabilitatea vasculară.

#### Efecte farmacodinamice

În cele patru studii de fază III, descrise în continuare, s-a constatat o supresie față de valorile inițiale a concentrațiilor mediane libere de Ang-2 și VEGF-A la nivel ocular, începând din ziua a 7-a.

*DMLV forma neovasculară (umedă)*

În studiile TENAYA și LUCERNE au fost utilizate criteriile vizuale și anatomice obiective, prespecificate în protocol, precum și evaluarea clinică a medicului curant, pentru orientarea deciziilor referitoare la tratament la momentele de referință de evaluare a activității bolii (săptămâna 20 și săptămâna 24).

În studiul TENAYA și, respectiv, în studiul LUCERNE, reducerea medie a subcâmpului central retinian (GSC) de la momentul inițial până la vizitele de evaluare conform criteriului principal (calculată ca medie pe parcursul săptămânilor 40-48) a fost comparabilă cu cea observată cu aflibercept, de  $-137 \mu\text{m}$  și de  $-137 \mu\text{m}$  la pacienții tratați cu faricimab administrat la intervale de maximum 16 săptămâni (Q16W) comparativ cu  $-129 \mu\text{m}$  și  $-131 \mu\text{m}$  în cazul tratamentului cu aflibercept, în studiul TENAYA și, respectiv, LUCERNE. Aceste reduceri medii ale GSC s-au menținut până în anul 2.

În săptămâna 48, în ambele studii, au fost comparabile efectele faricimab și aflibercept asupra reducerii lichidului intraretinian (LIR), lichidului subretinian (LSR) și desprinderii epitelului pigmentar (DEP). Aceste efecte asupra LIR, LSR și DEP s-au menținut în anul 2. De asemenea, la pacienții din brațele de tratament cu faricimab și cu aflibercept, au fost înregistrate modificări comparabile ale suprafeței totale a leziunilor NVC și reduceri comparabile ale suprafeței scurgerilor de la nivelul NVC comparativ cu nivelul inițial.

#### *EMD*

În studiile YOSEMITE și RHINE, parametrii anatomici corelați cu formarea edemelor maculare au fost incluși în evaluările activității bolii care au ghidat deciziile terapeutice.

În studiul YOSEMITE, reducerea medie a GSC de la momentul inițial la vizitele de evaluare conform criteriului principal (calculată ca medie pe parcursul săptămânilor 40-48) a fost superioară numeric celei observate cu aflibercept, mai exact de  $-207 \mu\text{m}$  și  $-197 \mu\text{m}$  la pacienții tratați cu faricimab la interval de 8 săptămâni (Q8W) și la intervale ajustabile de până la 16 săptămâni (Q16W), comparativ cu  $-170 \mu\text{m}$  la pacienții tratați cu aflibercept Q8W; rezultatele în studiul RHINE au fost de  $196 \mu\text{m}$ ,  $188 \mu\text{m}$  și, respectiv  $170 \mu\text{m}$ . Au fost observate reduceri constante ale GSC până în anul 2. În ambele studii, la proporții mai mari de pacienți din ambele brațe de tratament cu faricimab s-a obținut în timp absența LIR și absența EMD (definită prin valori ale GSC sub  $325 \mu\text{m}$ ) până în anul 2, comparativ cu brațul de tratament cu aflibercept.

#### Siguranța și eficacitatea clinică

##### *DMLV forma neovasculară (umedă)*

Siguranța și eficacitatea faricimab au fost evaluate în cadrul a două studii de non-inferioritate, randomizate, multicentrice, dublu-orb, controlate cu comparator activ, cu durata de 2 ani, efectuate la pacienți cu DMLV forma neovasculară (umedă), intitulate TENAYA și LUCERNE. În aceste studii au fost înrolați, în total, 1329 de pacienți, dintre care 1135 (85%) au finalizat studiile până în săptămâna 112. În total, la 1326 pacienți s-a administrat cel puțin o doză de medicament (664 tratați cu faricimab). Pacienții au avut vârste cuprinse între 50 și 99 de ani [deviație standard; DS], vârsta medie fiind de 75,9 [8,6] ani.

În ambele studii, pacienții au fost randomizați în raport de 1:1 într-unul din cele două brațe de tratament:

- Faricimab 6 mg, la interval de până la 16 săptămâni (Q16W), după patru doze inițiale administrate lunar
- Aflibercept 2 mg la interval de 8 săptămâni (Q8W), după trei doze inițiale administrate lunar

După primele patru doze administrate lunar (în săptămânile 0, 4, 8 și 12), pacienții randomizați în brațul de tratament cu faricimab au urmat o schemă de administrare la intervale de 16 (Q16W), 12 (Q12W) sau 8 săptămâni (Q8W), în funcție de evaluarea activității bolii în săptămânile 20 și 24. Activitatea bolii a fost evaluată pe baza unor criterii vizuale (AVOC) și anatomice (GSC), obiective prespecificate, precum și pe baza evaluării clinice a medicului curant a prezenței hemoragiei maculare sau a activității bolii DMLV forma neovasculară (umedă), care necesită tratament (doar săptămâna 24). Pacienții au continuat tratamentul la aceste intervale fixe de administrare până în săptămâna 60, fără a li se administra terapie suplimentară. Începând din săptămâna 60, pacienții din brațul de tratament cu faricimab au trecut la un regim ajustabil de administrare, în care intervalul dintre dozele administrate a putut fi modificat prin extinderi cu până la 4 săptămâni (până la Q16W) sau a putut fi redus cu intervale de până la 8 săptămâni (până la Q8W), pe baza unei evaluări obiective automatizate a criteriilor vizuale (AVOC) și anatomice (GSC și hemoragia maculară) prespecificate de activitate a bolii. Pacienții din brațul cu aflibercept au continuat să administreze tratamentul la intervale de Q8W pe parcursul întregii perioade a studiului. Ambele studii au avut o durată de 112 săptămâni.

### Rezultate

Ambele studii au demonstrat eficacitatea tratamentului conform criteriului de evaluare principal, definit prin modificarea medie față de inițial a AVOC, calculată ca medie a rezultatelor de la vizitele din săptămânile 40, 44 și 48 și măsurată pe baza scorului utilizat în Studiul Retinopatiei Diabetice Tratate Precoce (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*, ETDRS) (Tabelul 2 și Tabelul 3). În ambele studii, pacienții tratați cu faricimab la intervale de până la Q16W au prezentat modificări non-inferioare ale AVOC față de valorile inițiale, comparativ cu ale pacienților tratați cu aflibercept Q8W în anul 1 și aceste îmbunătățiri ale vederii au fost menținute până în săptămâna 112. Îmbunătățirile față de AVOC inițială în săptămâna 112 sunt prezentate în Figura 1.

Proporțiile pacienților aflați sub tratament în săptămâna 112 în studiul TENAYA și, respectiv, LUCERNA, în funcție de diferitele intervale de administrare ale tratamentului, au fost următoarele:

- Q16W, 59% și 67%
- Q12W, 15% și 14%
- Q8W, 26% și 19%

**Tabelul 2: Rezultate privind eficacitatea la vizitele de evaluare pe baza criteriului principal<sup>a</sup> și în anul 2<sup>b</sup> în studiul TENAYA**

Rezultate privind eficacitatea	TENAYA			
	Anul 1		Anul 2	
	Faricimab până la Q16W N = 334	Aflibercept Q8W N = 337	Faricimab până la Q16W N = 334	Aflibercept Q8W N = 337
Modificarea medie a AVOC față de nivelul inițial, măsurată prin scorul literelor ETDRS (ÎÎ 95%)	5,8 (4,6, 7,1)	5,1 (3,9, 6,4)	3,7 (2,1, 5,4)	3,3 (1,7, 4,9)
Diferența în valoarea medie a LS (ÎÎ 95%)	0,7 (-1,1, 2,5)		0,4 (-1,9, 2,8)	
Proporția pacienților cu o creștere a acuității vizuale de ≥ 15 litere față de nivelul inițial (proporție ponderată prin CMH, ÎÎ 95%)	20,0% (15,6%, 24,4%)	15,7% (11,9%, 19,6%)	22,5% (17,8%, 27,2%)	16,9% (12,7%, 21,1%)
Diferența între proporțiile ponderate CMH (ÎÎ 95%)	4,3% (-1,6%, 10,1%)		5,6% (-0,7%, 11,9%)	
Proporția pacienților care nu au prezentat o scădere a acuității vizuale de ≥ 15 litere față de nivelul inițial (proporție ponderată prin CMH, ÎÎ 95%)	95,4% (93,0%, 97,7%)	94,1% (91,5%, 96,7 %)	92,1% (89,1%, 95,1%)	88,6% (85,1%, 92,2%)
Diferența între proporțiile ponderate CMH (ÎÎ 95%)	1,3% (-2,2%, 4,8%)		3,4% (-1,2%, 8,1%)	

<sup>a</sup>Media pe săptămânile 40, 44 și 48; <sup>b</sup>Media pe săptămânile 104, 108 și 112

AVOC: Acuitate Vizuală Optim Corectată

ETDRS: Studiul Retinopatiei Diabetice Tratatate Precoce (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*)

ÎÎ: interval de încredere

LS: cele mai mici pătrate (*least squares*)

CMH: Metoda Cochran–Mantel–Haenszel; un test statistic prin care se generează o estimare a unei corelații cu rezultat binar, utilizat pentru evaluarea variabilelor categorice.

**Tabelul 3: Rezultate privind eficacitatea la vizitele de evaluare pe baza criteriului principal<sup>a</sup> și în anul 2<sup>b</sup> în studiul LUCERNE**

Rezultate privind eficacitatea	LUCERNE			
	Anul 1		Anul 2	
	Faricimab până la Q16W N = 331	Aflibercept Q8W N = 327	Faricimab până la Q16W N = 331	Aflibercept Q8W N = 327
Modificarea medie a AVOC față de nivelul inițial, măsurată prin scorul literelor ETDRS (ÎÎ 95%)	6,6 (5,3, 7,8)	6,6 (5,3, 7,8)	5,0 (3,4, 6,6)	5,2 (3,6, 6,8)
Diferența în valoarea medie a LS (ÎÎ 95%)	0,0 (-1,7, 1,8)		-0,2 (-2,4, 2,1)	
Proporția pacienților cu o creștere a acuității vizuale de ≥ 15 litere față de nivelul inițial (proporție ponderată prin CMH, ÎÎ 95%)	20,0% (15,9%, 24,6%)	22,2% (17,7%, 26,8%)	22,4% (17,8%, 27,1%)	21,3% (16,8%, 25,9%)
Diferența între proporțiile ponderate CMH (ÎÎ 95%)	-2,0% (-8,3%, 4,3%)		1,1% (-5,4%, 7,6%)	
Proporția pacienților care nu au prezentat o scădere a acuității vizuale de ≥ 15 litere față de nivelul inițial (proporție ponderată prin CMH, ÎÎ 95%)	95,8% (93,6%, 98,0%)	97,3% (95,5%, 99,1 %)	92,9% (90,1%, 95,8%)	93,2% (90,2%, 96,2%)
Diferența între proporțiile ponderate CMH (ÎÎ 95%)	-1,5% (-4,4%, 1,3%)		-0,2% (-4,4%, 3,9%)	

<sup>a</sup>Media pe săptămânile 40, 44 și 48; <sup>b</sup>Media pe săptămânile 104, 108 și 112

AVOC: Acuitate Vizuală Optim Corectată

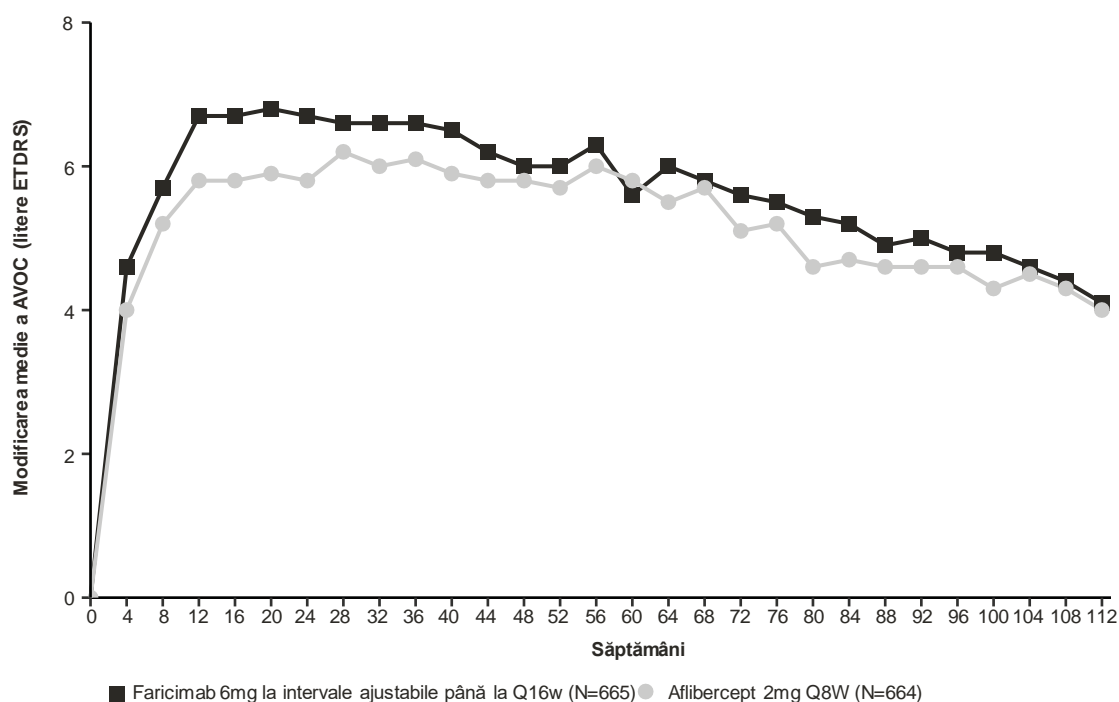
ETDRS: Studiul Retinopatiei Diabetice Tratate Precoce (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*)

ÎÎ: interval de încredere

LS: cele mai mici pătrate (*least squares*)

CMH: Metoda Cochran–Mantel–Haenszel; un test statistic prin care se generează o estimare a unei corelații cu rezultat binar, utilizat pentru evaluarea variabilelor categorice.

**Figura 1: Modificarea medie a acuității vizuale de la momentul inițial în anul 2 (săptămâna 112); date combinate din studiile TENAYA și LUCERNE**



În ambele studii TENAYA și LUCERNE, îmbunătățirile AVOC și GSC față de valorile inițiale în săptămâna 60 au fost comparabile între cele două brațe de tratament și au corespuns cu cele observate în săptămâna 48.

În săptămâna 60, 46% dintre pacienții ambelor studii, TENAYA și LUCERNE urmau un regim de administrare la intervale de Q16W. Dintre aceștia, 69% dintre pacienți au continuat schema de administrare la interval de Q16W până în săptămâna 112, fără reducerea intervalului.

În săptămâna 60, 80% și 78% dintre pacienții studiului TENAYA, respectiv LUCERNE, urmau un regim de administrare la intervale  $\geq 12$  săptămâni (Q16W sau Q12W). Dintre aceștia, 67% și, respectiv, 75% dintre pacienți au continuat schema de administrare la intervale  $\geq Q12W$  până în săptămâna 112 fără reducerea intervalului sub Q12W.

În săptămâna 60, 33% dintre pacienții ambelor studii, TENAYA și LUCERNE, urmau un regim de administrare la intervale de Q12W. Dintre aceștia, 3,2% din studiul TENAYA și 0% dintre pacienții din studiul LUCERNE au continuat schema de administrare la intervale de Q12W până în săptămâna 112.

În săptămâna 60, 20% și 22% dintre pacienții studiului TENAYA, respectiv LUCERNE, urmau un regim de administrare la intervale de Q8W. Dintre aceștia, 34% și, respectiv, 30% dintre pacienții studiilor TENAYA și LUCERNE au continuat schema de administrare la intervale de Q8W până în săptămâna 112.

Rezultatele privind eficacitatea în toate subgrupurile evaluabile (de exemplu, în funcție de vârstă, sex, rasă, acuitate vizuală inițială, tipul leziunii, dimensiunea leziunii) din fiecare studiu și în cadrul analizei datelor cumulate din studii au fost consecvente cu rezultatele de la nivelul populațiilor totale.

În cadrul studiilor, faricimab administrat până la Q16W a demonstrat îmbunătățirea rezultatelor conform criteriului prespecificat de evaluare a eficacității, reprezentat de modificarea medie a scorului compus inițial la Chestionarul de evaluare a funcției vizuale al Institutului oftalmologic național (*National Eye Institute Visual Function Questionnaire*, NEI VFQ-25) până în săptămâna 48, îmbunătățire care a fost comparabilă cu cea obținută în grupul cu aflibercept Q8W și a depășit pragul de 4 puncte. Amplitudinea acestor modificări corespunde unui câștig de 15 litere în AVOC.

Incidența evenimentelor adverse oculare în ochiul studiat a fost de 53,9% și 52,1%, iar cea a evenimentelor adverse non-oculare a fost de 73,3% și 74,3%, până în săptămâna 112 în brațele tratate cu faricimab și, respectiv, aflibercept (vezi pct. 4.4 și 4.8).

### *EMD*

Siguranța și eficacitatea faricimab au fost evaluate în cadrul a două studii de non-inferioritate, randomizate, multicentrice, dublu-orb, controlate cu comparator activ, cu durata de 2 ani (YOSEMITE și RHINE), efectuate la pacienți cu EMD. În total, în cele două studii au fost înrolați 1891 de pacienți, dintre care 1622 (86%) pacienți au finalizat studiile până în săptămâna 100. Un număr total de 1887 pacienți au fost tratați cu cel puțin o doză până în săptămâna 56 (1262 au fost tratați cu faricimab). Pacienții au avut vârste cuprinse între 24 și 91 de ani, vârsta medie [DS] fiind de 62,2 [9,9] ani. Populația totală a inclus atât pacienți netratați anterior cu inhibitori ai VEGF (78%), cât și pacienți care fuseseră tratați cu un inhibitor VEGF înainte de a participa la studiu (22%). În ambele studii, pacienții au fost randomizați în raport de 1:1:1 la una din următoarele trei scheme de tratament:

- Faricimab 6 mg Q8W după primele 6 doze lunare.
- Faricimab 6 mg la intervale ajustabile de până la Q16W, și anume la 4, 8, 12 sau 16 săptămâni, după primele 4 doze lunare.
- Aflibercept 2 mg Q8W după primele 5 doze lunare.

În brațul cu administrare la intervale ajustabile de până la Q16W, administrarea s-a efectuat conform unei scheme standardizate de extindere progresivă a intervalelor. Intervalul a putut fi extins prin creșteri treptate de câte 4 săptămâni sau scăzut treptat cu câte 4 sau 8 săptămâni, pe baza criteriilor anatomice și/sau vizuale, utilizând datele obținute numai la vizitele de administrare a medicamentului de studiu.

### Rezultate

Ambele studii au demonstrat eficacitatea tratamentului conform criteriului de evaluare principal, definit prin modificarea medie față de inițial a AVOC în anul 1 (calculată ca medie a rezultatelor de la vizitele din săptămânile 48, 52 și 56), măsurată pe baza scorului literelor ETDRS. În ambele studii, pacienții tratați cu faricimab la intervale de până la Q16W au prezentat o modificare medie a AVOC față de valorile inițiale care a fost non-inferioară comparativ cu a pacienților tratați cu aflibercept Q8W în anul 1 și aceste îmbunătățiri ale vederii au fost menținute până în anul 2.

După 4 doze inițiale administrate lunar, la pacienții din brațul cu schemă ajustabilă de administrare a faricimab de până la Q16W s-au putut administra între minimum 6 și maximum 21 de injecții, în total, până în săptămâna 96. În săptămâna 52, 74% și 71% dintre pacienții brațului tratat cu faricimab la intervale ajustabile de până la Q16W au reușit să ajungă la intervale de administrare Q12W sau Q16W în studiul YOSEMITE și, respectiv, studiul RHINE (53% și 51% la intervale Q16W, 21% și 20% la intervale Q12W). Dintre acești pacienți, la 75% și 84% s-a menținut schema de administrare la intervale de minimum Q12W, fără reducerea intervalului sub Q12W, până în săptămâna 96; dintre pacienții care urmau schema de administrare Q16W în săptămâna 52, 70% și 82% dintre pacienți au menținut acest regim de administrare, fără reducerea intervalului dintre administrarea dozelor, până în săptămâna 96, în studiul YOSEMITE și, respectiv, RHINE. În săptămâna 96, 78% dintre pacienții din brațul de tratament cu faricimab cu administrare la intervale ajustabile de până la Q16W au reușit să ajungă la intervale de Q16W sau Q12W între administrări în ambele studii (60% și 64% la intervale Q16W, 18% și 14% la intervale Q12W). La 4% și 6% dintre pacienți s-a extins intervalul la Q8W și

s-au menținut intervale de administrare  $\leq$  Q8W până în săptămâna 96; 3% și 5% au fost tratați doar conform schemei Q4W, în studiul YOSEMITE și, respectiv, studiul RHINE până în săptămâna 96.

Rezultatele detaliate ale analizelor studiilor YOSEMITE și RHINE sunt prezentate în Tabelul 4, Tabelul 5 și figura 2 de mai jos.

**Tabelul 4: Rezultatele privind eficacitatea din anul 1<sup>a</sup> și anul 2<sup>b</sup>, la vizitele de evaluare pe baza criteriului principal în studiul YOSEMITE**

Rezultate privind eficacitatea	YOSEMITE					
	Anul 1			Anul 2		
	Faricimab Q8W N = 315	Faricimab la intervale ajustabile de până la Q16W N = 313	Aflibercept Q8W N = 312	Faricimab Q8W N = 262	Faricimab la intervale ajustabile de până la Q16W N = 270	Aflibercept Q8W N = 259
Modificarea medie a AVOC față de nivelul inițial, măsurată prin scorul literelor ETDRS (ÎÎ 97,5% în anul 1 și ÎÎ 95% în anul 2)	10,7 (9,4, 12,0)	11,6 (10,3, 12,9)	10,9 (9,6, 12,2)	10,7 (9,4, 12,1)	10,7 (9,4, 12,1)	11,4 (10,0, 12,7)
Diferența în valoarea medie a LS (ÎÎ 97,5% în anul 1, ÎÎ 95% în anul 2)	-0,2 (-2,0, 1,6)	0,7 (-1,1, 2,5)		-0,7 (-2,6, 1,2)	-0,7 (-2,5, 1,2)	
Proporția pacienților cu o creștere a AVOC de cel puțin 15 litere față de momentul inițial (proporție ponderată prin CMH, ÎÎ 95% în anul 1 și anul 2)	29,2% (23,9%, 34,5%)	35,5% (30,1%, 40,9%)	31,8% (26,6%, 37,0%)	37,2% (31,4%, 42,9%)	38,2% (32,8%, 43,7%)	37,4% (31,7%, 43,0%)
Diferența între proporțiile ponderate CMH (ÎÎ 95% în anul 1 și anul 2)	-2,6% (-10,0%, 4,9%)	3,5% (-4,0%, 11,1%)		-0,2% (-8,2%, 7,8%)	0,2% (-7,6%, 8,1%)	
Proporția pacienților care nu au prezentat o scădere a AVOC de cel puțin 15 litere față de nivelul inițial (proporție ponderată prin CMH, ÎÎ 95% în anul 1 și anul 2)	98,1% (96,5%, 99,7%)	98,6% (97,2%, 100,0%)	98,9% (97,6%, 100,0%)	97,6% (95,7%, 99,5%)	97,8% (96,1%, 99,5%)	98,0% (96,2%, 99,7%)
Diferența între proporțiile ponderate CMH (ÎÎ 95% în anul 1 și anul 2)	-0,8% (-2,8%, 1,3%)	-0,3% (-2,2%, 1,5%)		-0,4% (-2,9%, 2,2%)	-0,2% (-2,6%, 2,2%)	

<sup>a</sup>Media pe săptămânile 48, 52, 56; <sup>b</sup>Media pe săptămânile 92, 96, 100

AVOC: Acuitate Vizuală Optim Corectată

ETDRS: Studiul Retinopatiei Diabetice Tratatate Precoce (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*)

LS: cele mai mici pătrate (*least squares*)

ÎÎ: interval de încredere



CMH: Metoda Cochran–Mantel–Haenszel; un test statistic prin care se generează o estimare a unei corelații cu rezultat binar, utilizat pentru evaluarea variabilelor categorice.

Notă: Proporție ponderată CMH pentru brațul cu aflibercept, prezentată pentru comparația dintre Faricimab la fiecare 8 săptămâni și aflibercept; cu toate acestea, proporția ponderată CMH pentru comparația dintre Faricimab la intervale ajustabile și aflibercept este similară cu cea prezentată mai sus.

**Tabelul 5: Rezultatele privind eficacitatea din anul 1<sup>a</sup> și anul 2<sup>b</sup>, la vizitele de evaluare pe baza criteriului principal în studiul RHINE**

Rezultate privind eficacitatea	RHINE					
	Anul 1			Anul 2		
	Vabysmo Q8W N = 317	Vabysmo la intervale ajustabile de până la Q16W N = 319	Aflibercept Q8W N = 315	Vabysmo Q8W N = 259	Vabysmo la intervale ajustabile de până la Q16W N = 282	Aflibercept Q8W N = 254
Modificarea medie a AVOC față de nivelul inițial, măsurată prin scorul literelor ETDRS (ÎI 97,5% în anul 1 și ÎI 95% în anul 2)	11,8 (10,6, 13,0)	10,8 (9,6, 11,9)	10,3 (9,1, 11,4)	10,9 (9,5, 12,3)	10,1 (8,7, 11,5)	9,4 (7,9, 10,8)
Diferența în valoarea medie a LS (ÎI 97,5% în anul 1, ÎI 95% în anul 2)	1,5 (-0,1, 3,2)	0,5 (-1,1, 2,1)		1,5 (-0,5, 3,6)	0,7 (-1,3, 2,7)	
Proporția pacienților cu o creștere a AVOC de cel puțin 15 litere față de momentul inițial (proporție ponderată prin CMH, ÎI 95% în anul 1 și anul 2)	33,8% (28,4%, 39,2%)	28,5% (23,6%, 33,3%)	30,3% (25,0%, 35,5%)	39,8% (34,0%, 45,6%)	31,1% (26,1%, 36,1%)	39,0% (33,2%, 44,8%)
Diferența între proporțiile ponderate CMH (ÎI 95% în anul 1 și anul 2)	3,5% (-4,0%, 11,1%)	-2,0% (-9,1%, 5,2%)		0,8% (-7,4%, 9,0%)	-8% (-15,7%, -0,3%)	
Proporția pacienților care nu au prezentat o scădere a AVOC de cel puțin 15 litere față de nivelul inițial (proporție ponderată prin CMH, ÎI 95% în anul 1 și anul 2)	98,9% (97,6%, 100,0%)	98,7% (97,4%, 100,0%)	98,6% (97,2%, 99,9%)	96,6% (94,4%, 98,8%)	96,8% (94,8%, 98,9%)	97,6% (95,7%, 99,5%)
Diferența între proporțiile ponderate CMH (ÎI 95% în anul 1 și anul 2)	0,3% (-1,6%, 2,1%)	0,0% (-1,8%, 1,9%)		-1,0% (-3,9%, 1,9%)	-0,7% (-3,5%, 2,0%)	

<sup>a</sup>Media pe săptămânile 48, 52, 56; <sup>b</sup>Media pe săptămânile 92, 96, 100

AVOC: Acuitate Vizuală Optim Corectată

ETDRS: Studiul Retinopatiei Diabetice Tratatate Precoce (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*)

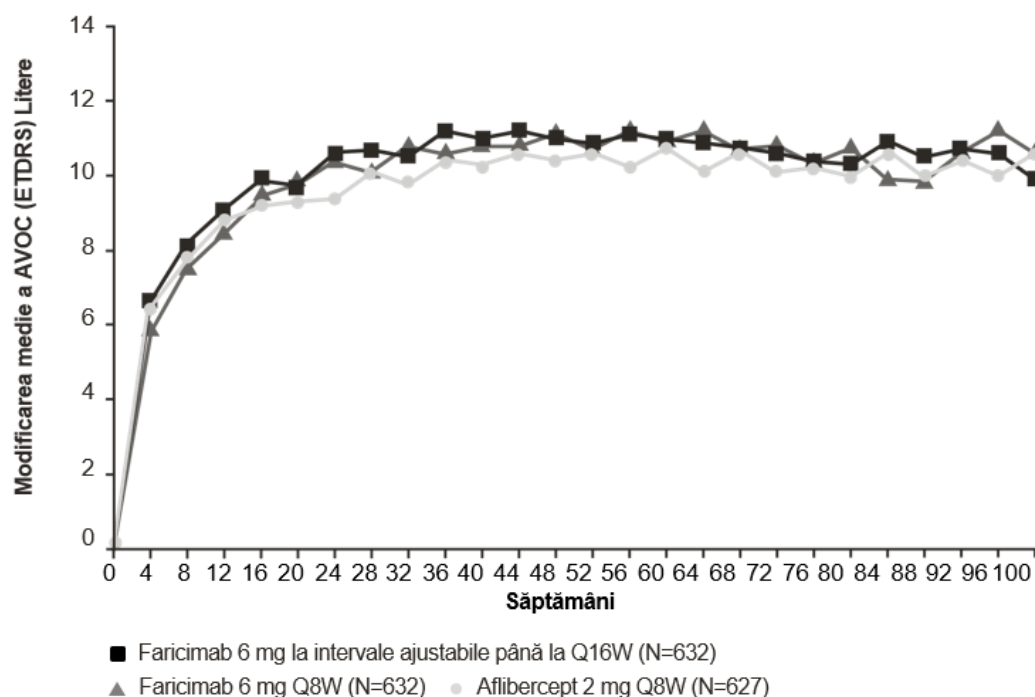
LS: cele mai mici pătrate (*least squares*)

ÎI: interval de încredere

CMH: Metoda Cochran–Mantel–Haenszel; un test statistic prin care se generează o estimare a unei corelații cu rezultat binar, utilizat pentru evaluarea variabilelor categorice.

Notă: Proporție ponderată CMH pentru brațul cu aflibercept, prezentată pentru comparația dintre faricimab la fiecare 8 săptămâni și aflibercept; cu toate acestea, proporția ponderată CMH pentru comparația dintre faricimab la intervale ajustabile și aflibercept este similară cu cea prezentată mai sus.

**Figura 2: Modificarea medie a acuității vizuale de la momentul inițial la anul 2 (săptămâna 100); date combinate din studiile YOSEMITE și RHINE**



Rezultatele privind eficacitatea la pacienții care nu au utilizat tratament cu inhibitori VEGF anterior participării la studiu și la nivelul tuturor celorlalte subgrupuri evaluabile (de exemplu, în funcție de vârstă, sex, rasă, valori HbA1c inițiale, acuitate vizuală inițială) din fiecare studiu au fost consecvente cu rezultatele de la nivelul populațiilor totale.

În cadrul studiilor, faricimab administrat Q8W și la intervale ajustabile de până la Q16W a demonstrat îmbunătățiri conform criteriului prespecificat de evaluare a eficacității, reprezentat de modificarea medie de la momentul inițial până în săptămâna 52 a scorului compus NEI VFQ -25, scor care a fost comparabil cu cel obținut cu aflibercept Q8W și a depășit pragul de 4 puncte. De asemenea, faricimab administrat Q8W și la intervale ajustabile de până la Q16W a demonstrat îmbunătățiri semnificative clinic conform criteriului prespecificat de evaluare a eficacității între momentul inițial și săptămâna 52 a scorurilor pentru activități implicând vederea de aproape, vederea la distanță și scorurilor pentru condus din cadrul chestionarului NEI VFQ -25, comparabile cu cele obținute cu aflibercept Q8W. Amplitudinea acestor modificări corespunde unui câștig de 15 litere în AVOC. Proporții comparabile de pacienți tratați cu faricimab administrat Q8W, faricimab la intervale ajustabile de până la Q16W și cu aflibercept administrat Q8W au prezentat o îmbunătățire semnificativă clinic, de  $\geq 4$  puncte, de la momentul inițial la săptămâna 52, a scorului compus NEI VFQ -25, criteriul prespecificat de evaluare a eficacității. Aceste rezultate au fost menținute până în săptămâna 100.

Un alt parametru de eficacitate esențial în studiile privind EMD a fost modificarea pe Scala severității retinopatiei diabetice din Studiul Retinopatiei Diabetice Tratate Precoce (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Diabetic Retinopathy Severity Scale*, ETDRS-DRSS) de la momentul inițial până în săptămâna 52. Dintre cei 1891 de pacienți înrolați în studiile YOSEMITE și RHINE, 708 și, respectiv, 720 pacienți au fost evaluabili pe baza criteriilor de retinopatie diabetică (RD).

La momentul inițial, scorurile ETDRS-DRSS variaua între 10 și 71.

Majoritatea pacienților, aproximativ 60%, prezentau RD neproliferativă în forme moderate până la severe (DRSS 43/47/53).

Proporțiile pacienților care au obținut o îmbunătățire cu  $\geq 2$  trepte și  $\geq 3$  trepte față de scorul ETDRS-DRSS inițial în săptămâna 52 și săptămâna 96 sunt prezentate în Tabelul 6 și Tabelul 7 de mai jos.

**Tabelul 6: Proporțiile pacienților care au obținut o îmbunătățire  $\geq 2$  trepte și  $\geq 3$  trepte față de scorul ETDRS-DRSS inițial în săptămâna 52 în studiul YOSEMITE (populația evaluabilă cu RD)**

	YOSEMITE					
	52 săptămâni			96 săptămâni		
	Vabysmo Q8W n= 237	Vabysmo la intervale ajustabile de până la Q16W n= 242	Aflibercept Q8W n= 229	Vabysmo Q8W n = 220	Vabysmo la intervale ajustabile de până la Q16W n = 234	Aflibercept Q8W n = 221
Proporția pacienților cu îmbunătățire $\geq 2$ trepte a scorului ETDRS-DRSS față de cel inițial (proporție ponderată CMH)	46,0%	42,5%	35,8%	51,4%	42,8%	42,2%
Diferența ponderată (Î 97,5% în anul 1, Î 95% în anul 2)	10,2% (1,6%, 18,7%)	6,1% (-2,4%, 14,6%)		9,1% (0,0%, 18,2%)	0,0% (-8,9%, 8,9%)	
Proporția pacienților cu îmbunătățire $\geq 3$ trepte a scorului ETDRS-DRSS față de cel inițial (proporție ponderată CMH)	16,8%	15,5%	14,7%	22,4%	14,6%	20,9%
Diferența ponderată (Î 95% în anul 1 și anul 2)	2,1% (-4,3%, 8,6%)	0,6% (-5,8%, 6,9%)		1,5% (-6,0%, 9,0%)	-6,7% (-13,6%, 0,1%)	

ETDRS-DRSS: Scala severității retinopatiei diabetice din Studiul Retinopatiei Diabetice Tratate Precoce (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Diabetic Retinopathy Severity Scale*)

Î: interval de încredere

CMH: Metoda Cochran–Mantel–Haenszel; un test statistic prin care se generează o estimare a unei corelații cu rezultat binar, utilizat pentru evaluarea variabilelor categorice.

Notă: Proporție ponderată CMH pentru brațul cu aflibercept prezentată pentru comparația dintre faricimab la fiecare 8 săptămâni și aflibercept; cu toate acestea, proporția ponderată CMH pentru comparația dintre faricimab la intervale ajustabile și aflibercept este similară cu cea prezentată mai sus.

**Tabelul 7: Proporțiile pacienților care au obținut o îmbunătățire  $\geq 2$  trepte și  $\geq 3$  trepte față de scorul ETDRS-DRSS inițial în săptămâna 52 în studiul RHINE (populația evaluabilă cu RD)**

	RHINE					
	52 săptămâni			96 săptămâni		
	Faricimab Q8W n = 231	Faricimab la intervale ajustabile de până la Q16W n = 251	Aflibercept Q8W n = 238	Faricimab Q8W n = 214	Faricimab la intervale ajustabile de până la Q16W n = 228	Aflibercept Q8W n = 203
Proporția pacienților cu îmbunătățire $\geq 2$ trepte a scorului ETDRS-DRSS față de cel inițial (proporție ponderată CMH)	44,2%	43,7%	46,8%	53,5%	44,3%	43,8%
Diferența ponderată (Î 97,5% în anul 1, Î 95% în anul 2)	-2,6% (-11,3%, 6,2%)	-3,5% (-12,1%, 5,1%)		9,7% (0,4%, 19,1%)	0,3% (-8,9%, 9,5%)	
Proporția pacienților cu îmbunătățire $\geq 3$ trepte a scorului ETDRS-DRSS față de cel inițial (proporție ponderată CMH)	16,7%	18,9%	19,4%	25,1%	19,3%	21,8%
Diferența ponderată (Î 95% în anul 1 și anul 2)	-0,2% (-5,8%, 5,3%)	-1,1% (-8,0%, 5,9%)		3,3% (-4,6%, 11,3%)	-2,7% (-10,2%, 4,8%)	

ETDRS-DRSS: Scala severității retinopatiei diabetice din Studiul Retinopatiei Diabetice Tratate Precoce (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Diabetic Retinopathy Severity Scale*)

Î: interval de încredere

CMH: Metoda Cochran–Mantel–Haenszel; un test statistic prin care se generează o estimare a unei corelații cu rezultat binar, utilizat pentru evaluarea variabilelor categorice.

Notă: Proporție ponderată CMH pentru brațul cu aflibercept prezentată pentru comparația dintre faricimab la fiecare 8 săptămâni și aflibercept; cu toate acestea, proporția ponderată CMH pentru comparația dintre faricimab la intervale ajustabile și aflibercept este similară cu cea prezentată mai sus.

Efectele tratamentului în subgrupurile evaluabile (de exemplu, în funcție de tratamentul anterior cu inhibitori VEGF, vârstă, sex, rasă, valori HbA1c inițiale și acuitate vizuală inițială) în fiecare studiu au fost în general concordante cu rezultatele de la nivelul populației totale.

Efectele tratamentului în subgrupurile delimitate în funcție de severitatea RD la momentul inițial au fost diferite, cele mai mari îmbunătățiri  $\geq 2$  trepte ale scorului DRSS fiind observate în rândul pacienților cu DR neproliferativă moderat severă și severă, aproximativ 90% dintre aceștia obținând îmbunătățiri în mod consecvent la nivelul tuturor brațelor de tratament din ambele studii.

Incidența evenimentelor adverse oculare în ochiul studiat a fost de 49,7%, 49,% și 45,4% și cea a evenimentelor adverse non-oculare a fost de 73,0%, 74,2% și 75,7%, până în săptămâna 100, în brațele tratate cu faricimab Q8W, faricimab până la Q16W și, respectiv, aflibercept Q8W (vezi pct. 4.4 și 4.8).

## Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a acordat o derogare obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu faricimab la toate subgrupele de copii și adolescenți în DMLV forma neovasculară (umedă) și EMD (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Faricimab se administrează intravitrean pentru a-și exercita efectele locale la nivel ocular.

### Absorbție și distribuție

Pe baza unei analize farmacocinetice populaționale (care a inclus 2246 de pacienți cu DMLV forma neovasculară (umedă) și EMD), se estimează că valorile maxime ale concentrațiilor plasmatice ( $C_{max}$ ) de faricimab liber (nelegat de VEGF-A și Ang-2) sunt atinse la aproximativ 2 zile după administrarea dozei. Valorile  $C_{max}$  plasmatice medii ( $\pm DS$  [deviație standard]) la pacienții cu DMLV forma neovasculară (umedă) și EMD sunt estimate la 0,23 (0,07)  $\mu g/ml$  și, respectiv, 0,22 (0,07)  $\mu g/ml$ . După administrarea de doze repetate, se estimează că valorile medii ale concentrațiilor plasmatice minime de faricimab liber vor fi de 0,002-0,003  $\mu g/ml$  pentru schema de administrare Q8W.

Faricimab a prezentat o farmacocinetică proporțională cu doza (pe baza valorilor  $C_{max}$  și ASC) în intervalul dozelor administrate, de la 0,5 mg la 6 mg. Nu s-a observat nicio acumulare a faricimab la nivel vitrean sau plasmatic după administrarea lunară a dozelor.

Se estimează că valorile concentrațiilor plasmatice de faricimab liber vor fi de aproximativ 600 și 6000 ori mai scăzute decât cele de la nivelul umorii apoase și, respectiv, umorii vitroase. Prin urmare, apariția unor efecte farmacodinamice sistemice este improbabilă, fapt confirmat și de absența oricăror modificări semnificative ale concentrațiilor fracțiunilor libere de VEGF și Ang-2 în plasmă după tratamentul cu faricimab în cadrul studiilor clinice.

Analiza farmacocinetică populațională a evidențiat un efect al vârstei și greutatei corporale asupra farmacocineticii faricimab la nivel ocular și sistemic. Ambele efecte au fost considerate ne semnificative din punct de vedere clinic; nu sunt necesare ajustări ale dozei.

### Metabolizare și eliminare

Faricimab este un agent terapeutic de natură proteică, prin urmare metabolizarea și eliminarea acestuia nu au fost pe deplin caracterizate. Este de așteptat ca faricimab să fie catabolizat la nivelul lizozomilor la peptide de dimensiuni mici sau aminoacizi, care pot fi excretați pe cale renală, în manieră similară eliminării IgG endogene.

Valorile concentrației plasmatice în funcție de timp pentru faricimab au scăzut în paralel cu cele ale concentrației în timp la nivelul umorii vitroase și apoase. Se estimează că timpul mediu de înjumătățire la nivel ocular și timpul aparent de înjumătățire sistemică a concentrației de faricimab este de 7,5 zile.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Vârșnici*

În cele patru studii clinice de fază III, aproximativ 60% (1149/1929) dintre pacienții randomizați la tratament cu faricimab au avut vârsta de  $\geq 65$  ani. Analiza farmacocinetică populațională a evidențiat un efect al vârstei asupra farmacocineticii faricimab la nivel ocular. Efectul nu a fost considerat semnificativ din punct de vedere clinic. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste (vezi pct. 4.2).

#### *Insuficiență renală*

Nu au fost efectuate studii specifice cu faricimab la pacienți cu insuficiență renală. Analiza farmacocinetică a populației de pacienți din toate studiile clinice, dintre care 64% prezentau insuficiență renală (38%, ușoară, 24%, moderată și 2%, severă) nu a evidențiat diferențe legate de farmacocinetica faricimab la nivel sistemic după administrarea intravitreană a faricimab. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2).

#### *Insuficiența hepatică*

Nu au fost efectuate studii specifice cu faricimab la pacienți cu insuficiență hepatică. Cu toate acestea, nu se impun considerații speciale la această populație de pacienți, deoarece metabolizarea este mediată de proteoliză și nu depinde de funcția hepatică. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2)..

#### Alte grupe speciale de pacienți

Farmacocinetica sistemică a faricimab nu este influențată de rasă. Nu s-a demonstrat o influență relevantă clinic a sexului asupra farmacocineticii sistemice a faricimab. Nu este necesară ajustarea dozelor.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Nu au fost efectuate studii pentru stabilirea potențialului carcinogen sau mutagen al faricimab.

La maimuțele cynomolgus gestante, injecțiile intravenoase cu faricimab, care au generat o expunere serică ( $C_{max}$ ) de peste 500 de ori mai mare decât expunerea la om nu au avut efecte toxice asupra dezvoltării sau efecte teratogene și nici nu au afectat greutatea sau structura placentei, deși, pe baza efectului farmacologic al faricimab, acesta trebuie considerat ca prezentând potențial teratogen și embrio-/fetotoxic.

Nivelul de expunere sistemică după administrarea faricimab la nivel ocular este foarte scăzut.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

L- histidină  
Acid acetic 30% (pentru ajustarea pH-ului)  
L-metionină  
Polisorbat 20  
Clorură de sodiu  
D-sucroză  
Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

30 luni

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se păstra flaconul în cutia de carton pentru a fi protejat de lumină.

Înainte de utilizare, flaconul nedeschis poate fi păstrat la temperaturi ale camerei de 20°C până la 25°C, timp de maximum 24 de ore.

Asigurați-vă că injecția este administrată imediat după prepararea dozei.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

0,24 ml de soluție sterilă, în flacon din sticlă cu dop din cauciuc filmat, sigilat cu capsă de aluminiu și prevăzut cu un capac detașabil din plastic de culoare galbenă.

Ambalajul conține 1 flacon și 1 ac bont cu filtru pentru transfer (calibru de 18 x 1½ inci, 1,2 mm x 40 mm, 5 µm).

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminare și alte instrucțiuni de manipulare**

A nu se agita.

Flaconul conține o cantitate mai mare decât doza recomandată de 6 mg. Volumul de umplere al flaconului (0,24 ml) nu trebuie utilizat în totalitate. Înainte de injectare trebuie eliminat volumul suplimentar. Injectarea întregului volum duce la supradozaj. Volumul dozei injectabile trebuie reglat la marcajul de 0,05 ml, echivalent cu 6 mg de faricimab.

Vabysmo trebuie verificat vizual după ce a fost scos de la frigider și înainte de administrare. Dacă soluția este vizibil tulbure sau prezintă aglomerări de particule, flaconul nu trebuie utilizat.

Conținutul flaconului și acul cu filtru pentru transfer sunt sterilizate și pentru o singură utilizare. A nu se utiliza dacă ambalajul, flaconul și/sau acul cu filtru pentru transfer prezintă semne de deteriorare sau sunt expirate. Instrucțiunile detaliate de utilizare sunt furnizate în prospectul din ambalaj.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/22/1683/001

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 15 Septembrie 2022

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**



**A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) substanței(lor) biologic active

Roche Diagnostics GmbH  
Nonnenwald 2  
82377 Penzberg  
Germania

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Roche Pharma AG  
Emil Barrell Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Germania

**B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

**C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte lansării Vabysmo în fiecare stat membru, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) va conveni cu autoritatea națională competentă asupra conținutului și formatului programului educațional, inclusiv asupra canalelor de comunicare media, modului de diseminare și asupra altor aspecte ale programului.

Programul educațional are ca scop informarea adecvată a pacienților/apartinătorilor despre riscurile tratamentului cu Vabysmo, principalele semne și simptome relevante pentru aceste riscuri și despre situațiile în care trebuie să se adreseze medicului, obiectivul fiind reducerea la minimum a riscurilor și eventualelor complicații rezultate, prin încurajarea intervenției prompte.

DAPP se va asigura că în fiecare Stat Membru în care se comercializează Vabysmo, toți pacienții/persoanele care au grijă de pacienți care vor utiliza Vabysmo vor avea acces la/vor primi următorul pachet de materiale educaționale:

- Pachetul de materiale informative pentru pacient

Pachetul de materiale informative destinate pacientului include prospectul cu informații pentru pacient și un ghid pentru pacient/ persoana care are grijă de pacient.

Ghidul pacientului este furnizat în format tipărit și audio și va include următoarele elemente esențiale:

- O descriere a degenerescentei maculare legată de vârstă (DMLV), forma neovasculară și a edemului macular diabetic (EMD)
- O descriere a Vabysmo, a modului în care acționează și a posibilelor efecte ale tratamentului cu Vabysmo
- O descriere semnelor și simptomelor esențiale ce semnaleză principalele riscuri asociate cu Vabysmo, cum ar fi endoftalmita infecțioasă și inflamația intraoculară.
- Specificarea situațiilor în care pacientul trebuie să se adreseze medicului, în cazul în care prezintă semnele și simptomele relevante pentru aceste riscuri
- Recomandări privind îngrijirea adecvată după administrarea injecției

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR  
CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Vabysmo 120 mg/ml soluție injectabilă  
faricimab

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Un ml de soluție conține 120 mg faricimab.  
Fiecare flacon conține 28,8 mg faricimab (120 mg/ml).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

De asemenea conține: L-histidină, acid acetic, L-metionină, polisorbitat 20, clorură de sodiu, sucroză, apă pentru preparate injectabile

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție injectabilă  
1 flacon x 0,24 ml  
1 ac cu filtru

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Doar pentru o singură utilizare  
A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare intravitreană  
Doză unică: 6 mg/0,05 ml  
28,8 mg/0,24 ml

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE  
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider

A nu se congela

A se păstra flaconul în cutia de carton pentru a fi protejat de lumină

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Germania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/22/1683/001

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE  
MICI  
FLACON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE  
ADMINISTRARE**

Vabysmo 120 mg/ml soluție injectabilă  
faricimab  
Administrare intravitreană

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

28,8 mg/0,24 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**



## **Prospect: Instrucțiuni pentru pacient**

### **Vabysmo 120 mg/ml soluție injectabilă** Faricimab

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect**

1. Ce este Vabysmo și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Vabysmo
3. Cum se utilizează Vabysmo
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Vabysmo
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1 Ce este Vabysmo și pentru ce se utilizează**

##### **Ce este Vabysmo și pentru ce se utilizează**

Vabysmo conține substanța activă faricimab, care aparține unei clase denumite medicamente antineovascularizație.

Vabysmo este injectat în ochi de către medicul dumneavoastră, la adulți, pentru a trata afecțiunile oculare, denumite:

- degenerescență maculară legată de vârstă (DMLV), forma neovasculară (umedă),
- afectare a acuității vizuale determinată de edemul macular diabetic (EMD).

Aceste afecțiuni afectează macula, partea centrală a retinei (stratul sensibil la lumină din partea posterioară a ochiului) care este responsabilă de vederea fină, centrală. DMLV forma neovasculară (umedă) este cauzată de creșterea unor vase de sânge anormale, ce prezintă scurgeri de sânge sau lichid la nivelul maculei, iar EMD este cauzat de scurgerile din vasele de sânge, care determină umflarea maculei.

##### **Cum acționează Vabysmo**

Vabysmo recunoaște în mod specific și blochează activitatea proteinelor denumite angiopoietina-2 și factorul A de creștere a endoteliului vascular. Atunci când aceste proteine sunt prezente în cantități ce depășesc valorile normale, acestea cauzează creșterea vaselor de sânge anormale și/sau deteriorarea vaselor sanguine normale, însoțite de scurgeri de la nivelul acestora la nivelul maculei, determinând umflarea sau deteriorarea acesteia, care pot afecta negativ vederea persoanei. Prin atașarea la aceste proteine, Vabysmo poate bloca activitatea lor și previne creșterea vaselor sanguine anormale, scurgerile de la nivelul acestora și inflamația. Vabysmo vă poate ameliora boala și/sau încetini procesul de agravare a bolii și astfel, poate menține sau chiar îmbunătăți capacitatea dumneavoastră de a vedea.

## 2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Vabysmo

### Nu trebuie să vi se administreze Vabysmo:

- dacă sunteți alergic la faricimab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).
- dacă aveți o infecție activă sau suspectată în interiorul sau în jurul ochiului.
- dacă aveți dureri sau roșeață la nivelul ochiului (inflamație oculară).

Dacă oricare din aceste situații este valabilă în cazul dumneavoastră, informați-l pe medicul dumneavoastră. Nu trebuie să vi se administreze Vabysmo.

### Atenționări și precauții

Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a vi se administra Vabysmo:

- dacă aveți glaucom (o afecțiune a ochiului cauzată, de obicei, de presiunea mare în interiorul ochiului).
- dacă aveți antecedente de percepere a unor imagini manifestate ca niște fulgere de lumină sau flocoane (pete negre care plutesc) și dacă aveți o creștere bruscă în dimensiune și număr a flocoanelor.
- dacă vi s-a efectuat o operație chirurgicală la ochi în ultimele patru săptămâni sau dacă aveți programată o intervenție chirurgicală la ochi în următoarele patru săptămâni.
- dacă ați avut sau aveți orice boli ale ochilor sau utilizați tratamente oftalmice.

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră:

- în cazul pierderii bruște a vederii.
- dacă manifestați semne ale unei posibile infecții sau inflamații oculare, cum ar fi creșterea roșeții oculare, durere oculară, disconfort ocular crescut, încheșurarea sau slăbirea vederii, creșterea numărului de mici particule percepute în câmpul vizual, creșterea sensibilității la lumină.

Mai mult, este important să știți că:

- siguranța și eficacitatea Vabysmo atunci când este administrat în același timp în ambii ochi nu au fost studiate și utilizarea în acest mod poate determina o creștere a riscului de reacții adverse.
- la unii pacienți injecțiile cu Vabysmo pot cauza o creștere temporară a presiunii din interiorul ochiului (presiune intraoculară) în primele 60 de minute de la administrarea injecției. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza în această privință după fiecare injecție.
- medicul dumneavoastră va verifica dacă nu prezentați alți factori de risc care vă pot crește probabilitatea de producere a unei rupturi sau desprinderi a unui strat din partea posterioară a ochiului (desprindere sau rupere de retină și desprindere sau rupere a epiteliului pigmentar retinian), situație în care Vabysmo trebuie administrat cu precauție.

Atunci când se administrează unele substanțe care acționează în mod similar cu cele din compoziția Vabysmo, atunci este un risc cunoscut de apariție a unor cheaguri de sânge care blochează vasele de sânge (evenimente tromboembolice arteriale) și pot provoca un infarct miocardic sau accident vascular cerebral. O cantitate mică din medicament ajunge în sânge, existând riscul teoretic de apariție a acestor evenimente după injectarea Vabysmo la nivel ocular.

Există doar o experiență limitată în tratamentul:

- pacienților cu infecții active.
- pacienților cu DMLV cu vârsta de 85 de ani sau mai mare.
- pacienților cu EMD, din cauza diabetului de tip I.
- pacienților diabetici cu valori medii mari ale glicemiei (Hb1Ac peste 10%).
- pacienților diabetici cu o afecțiune oculară cauzată de diabet, numită retinopatie diabetică proliferativă.

- pacienților diabetici cu hipertensiune arterială mai mare de 140/90 mmHg și afecțiuni ale vaselor de sânge.
- pacienților cu EMD la care injecțiile sunt administrate la intervale mai mici de 8 săptămâni, pe o perioadă lungă de timp.

Există doar o experiență limitată în tratamentul pacienților cărora li se administrează injecții la intervale mai mici de 8 săptămâni, pe o perioadă lungă de timp și acești pacienți pot prezenta un risc mai mare de reacții adverse.

Nu există experiență în tratamentul:

- pacienților diabetici cu hipertensiune arterială necontrolată.

Dacă oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră, medicul dumneavoastră va lua în considerare lipsa acestor informații, atunci când vă va trata cu Vabysmo.

### **Copii și adolescenți**

Utilizarea Vabysmo la copii și adolescenți nu a fost studiată, deoarece DMLV forma neovasculară (umedă) și EMD apar preponderent la adulți.

### **Vabysmo împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați, ați utilizat recent sau este posibil să utilizați orice alte medicamente.

### **Sarcina și alăptarea**

Vabysmo nu a fost studiat la femeile gravide. Vabysmo nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care beneficiul posibil pentru pacientă depășește riscul potențial pentru făt.

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de administrarea acestui medicament.

Nu se recomandă alăptarea pe durata tratamentului cu Vabysmo, deoarece nu se cunoaște dacă Vabysmo trece în laptele uman.

Femeile care pot rămâne gravide trebuie să utilizeze o metodă eficientă de contracepție pe durata tratamentului și timp de minimum trei luni după întreruperea tratamentului cu Vabysmo. Dacă ați rămas gravidă sau credeți că ați rămas gravidă în timpul tratamentului, informați imediat medicul.

### **Conducerea și folosirea utilajelor**

După injecția cu Vabysmo este posibil să aveți probleme temporare de vedere (spre exemplu, vedere încețoșată). Nu conduceți vehicule sau folosiți utilaje atât timp cât persistă aceste probleme.

### **Vabysmo conține sodiu**

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

## **3 Cum să utilizați Vabysmo**

### **Cât de mult Vabysmo vi se va administra și cât de des**

Doza recomandată este de 6 mg de faricimab.

Degenerescență maculară legată de vârstă (DMLV), forma neovasculară (umedă)

- Vi se va administra o injecție în fiecare lună, în primele 4 luni.
- După aceea, injecțiile vi se pot administra la intervale de până la 4 luni. Medicul dumneavoastră va stabili frecvența de administrare a injecțiilor, în funcție de starea ochiului dumneavoastră.

Afectare a acuității vizuale determinată de edemul macular diabetic (EMD)

- Vi se va administra o injecție în fiecare lună, în primele 4 luni.
- După aceea, injecțiile vi se pot administra la intervale de până la 4 luni. Medicul dumneavoastră va stabili frecvența de administrare a injecțiilor, în funcție de starea ochiului dumneavoastră.

### **Mod de administrare**

Vabysmo se administrează sub forma unei injecții în ochi (injecție intravitreană) de către un medic cu experiență în administrarea injecțiilor intraoculare.

Înainte de a efectua injecția, medicul dumneavoastră va folosi un dezinfectant ocular pentru a curăța cu atenție ochiul și a preveni astfel infectarea. Medicul dumneavoastră vă va administra niște picături oculare (un anestezic local) pentru a vă amorți ochiul și a reduce sau preveni durerea cauzată de injecție.

### **Cât durează tratamentul cu Vabysmo**

Acesta este un tratament pe termen lung, care poate fi continuat timp de mai multe luni sau ani. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza în mod regulat starea, pentru a verifica dacă tratamentul funcționează. În funcție de modul în care răspundeți la tratamentul cu Vabysmo, medicul dumneavoastră vă poate solicita să veniți mai des sau mai puțin frecvent pentru a vă administra doza.

### **Dacă se omite o doză de Vabysmo**

Dacă omiteți o doză, stabiliți o nouă programare cu medicul dumneavoastră, cât mai curând posibil.

### **Dacă încetați să utilizați Vabysmo**

Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a întrerupe tratamentul. Întreruperea tratamentului vă poate crește riscul de pierdere a vederii și vederea dumneavoastră se poate înrăutăți.

Dacă aveți întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacțiile adverse asociate cu injectarea Vabysmo sunt cauzate fie de medicament ca atare, fie de procedura de injectare, și afectează preponderent ochiul.

### **Unele reacții adverse pot fi grave**

Adresați-vă **imediat** medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre următoarele, care sunt semne ale unor reacții alergice, inflamații sau infecții:

- durere oculară, disconfort ocular crescut, creșterea roșeții oculare, încheșurare sau reducere a vederii, număr crescut de particule mici percepute în câmpul vizual sau creștere a sensibilității la lumină - acestea sunt semne ale unei posibile infecții, inflamații oculare sau reacție alergică.
- reducere sau modificare bruscă a vederii.

## **Alte reacții adverse posibile**

Alte reacții adverse care pot apărea după tratamentul cu Vabysmo sunt cele enumerate în lista de mai jos.

Majoritatea reacțiilor adverse sunt ușoare până la moderate și vor dispărea, în general, în interval de o săptămână după fiecare injecție.

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă oricare dintre reacțiile adverse următoare devin severe.

**Foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- Opacifiere a cristalinului (cataractă)

**Frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Ruptură a retinei (stratul din partea posterioară a ochiului care detectează lumina) sau a unuia dintre stratul anterior sau posterior
- Detașarea substanței gelatinoase din interiorul ochiului (dezlipire de corp vitros)
- Creștere a presiunii în interiorul ochiului (creștere a presiunii intraoculare)
- Sângerare de la nivelul vaselor mici de sânge care irigă stratul exterior al ochiului (hemoragie conjunctivală)
- Pete sau forme întunecate care se mișcă în câmpul vizual (flocoane vitreene)
- Durere la nivelul ochilor
- Creștere a secreției lacrimale (creștere a lacrimației)
- Leziuni la nivelul corneei, deteriorare a stratului transparent al globului ocular care acoperă irisul (abraziune corneană)
- Iritație oculară

**Mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- Inflamație sau infecție gravă în interiorul ochiului (endoftalmită)
- Inflamație a substanței gelatinoase din interiorul ochiului/roșeață oculară (vitrită)
- Inflamație a irisului și a țesutului adiacent de la nivelul ochiului (irită, iridociclită, uveită)
- Sângerare în interiorul ochiului (hemoragie vitreană)
- Disconfort ocular
- Mâncărimi (prurit ocular)
- Roșeață oculară/conjunctivală (hiperemie oculară)
- Senzație de corp străin în ochi
- Vedere încețoșată
- Scădere a clarității vederii (reducerea acuității vizuale)
- Durere în timpul procedurii (durere legată de procedură)
- Desprindere a retinei

**Rare** (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):

- Scădere temporară a clarității vederii (reducere tranzitorie a acuității vizuale)
- Încețoșarea lentilei ochiului din cauza lezării (cataractă traumatică)

La administrarea unor medicamente care acționează în mod similar cu Vabysmo, este cunoscută existența unui risc ca cheaguri de sânge să blocheze vasele de sânge (evenimente tromboembolice arteriale), ceea ce poate duce la infarct miocardic sau accident vascular cerebral. După injectarea Vabysmo în ochi, pe măsură ce cantități mici de medicament intră în sânge, există un risc teoretic de apariție a unor astfel de evenimente.

## **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Vabysmo**

Medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală are responsabilitatea păstrării acestui medicament și a eliminării corespunzătoare a oricărei cantități nefolosite de medicament. Informațiile următoare sunt destinate profesioniștilor din domeniul sănătății.

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și etichetă după EXP. Data expirării se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se păstra flaconul în cutia de carton pentru a fi protejat de lumină.

Înainte de utilizare, flaconul nedeschis poate fi păstrat la temperatura camerei, între 20°C și 25°C, timp de până la 24 de ore.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Vabysmo**

- Substanța activă este faricimab. Un ml de soluție injectabilă conține faricimab 120 mg. Fiecare flacon conține 28,8 mg de faricimab în 0,24 ml de soluție. Acesta furnizează o cantitate utilizabilă pentru administrarea unei singure doze de 0,05 ml de soluție, care conține 6 mg de faricimab.
- Celelalte componente sunt: L-histidină, acid acetic 30%, L-metionină, clorură de sodiu, sucroză, polisorbit 20, apă pentru preparate injectabile.

### **Cum arată Vabysmo și conținutul ambalajului**

Vabysmo este o soluție limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la galben-brun.

Ambalajul conține un flacon din sticlă și un ac steril bont cu filtru de 5 μm, pentru transfer (calibru de 18 x 1½ inci, 1,2 mm x 40 mm) pentru administrare unică.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

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

### **Fabricantul**

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Str 1

79639 Grenzach-Whylen  
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

**Ελλάδα**

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

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

**Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

**Magyarország**

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

**Malta**

(See Ireland)

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**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 Ατδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**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

**Acest prospect a fost revizuit în**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru  
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>



Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Înainte de a începe:

- Citiți toate instrucțiunile cu atenție înainte de a utiliza Vabysmo.
- Trusa Vabysmo include un flacon din sticlă și un ac cu filtru pentru transfer. Flaconul din sticlă este doar pentru o singură doză. Acul cu filtru este destinat unei singure utilizări.
- Vabysmo trebuie păstrat la frigider, la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C.

**A nu** se congela.

**A nu** se agita.

- Lăsați Vabysmo să ajungă la temperatura camerei, de 20°C până la 25°C, înainte de începe administrarea. Păstrați flaconul în cutia originală pentru a fi protejat de lumină.
- Flaconul cu Vabysmo poate fi păstrat la temperatura camerei timp de până la 24 de ore.
- Flaconul cu Vabysmo trebuie verificat vizual înainte de administrare. Vabysmo este o soluție limpede până la opalescentă și incoloră până la galben-brun.

**Nu** o utilizați dacă prezintă particule, este turbure sau și-a modificat culoarea.

**Nu** utilizați dacă ambalajul, flaconul și/sau acul cu filtru pentru transfer sunt expirate, deteriorate sau prezintă semne de manipulare ilicită (vezi **figura A**).

- Utilizați o tehnică aseptică pentru a pregăti injecția intravitreană.

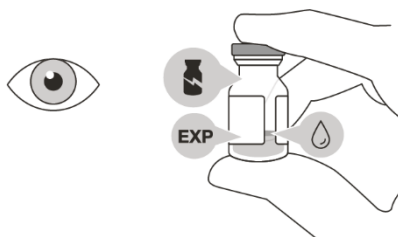


Figura A

*Instrucțiuni de utilizare a flaconului:*

**1.** Adunați următoarele materiale:

- Un flacon cu Vabysmo (inclus)
- Un ac steril bont, cu filtru de 5 microni, pentru transfer, de calibrul 18 x 1½ inci, 1,2 mm x 40 mm (inclus)
- O seringă sterilă de 1 ml prevăzută cu sistem Luer lock, cu marcaj pentru doza de 0,05 ml (**neinclusă**)
- Un ac steril pentru injectare, de calibrul 30 x ½ inci (**neinclus**)

**Notă:** este recomandată utilizarea unui ac de calibrul 30 pentru injectare pentru a se evita presiunile crescute de injectare ce ar putea fi generate de acele cu diametrul mai mic.

- Tampon cu alcool (**neinclus**).

2. Pentru a vă asigura că întreaga cantitate de lichid se depune la fundul flaconului, puneți flaconul în poziție verticală pe o suprafață netedă (circa 1 minut) după ce l-ați scos din ambalaj (vezi **figura B**). Loviți ușor flaconul cu degetul (vezi **figura C**), deoarece lichidul poate adera de partea superioară a flaconului.



Figura B

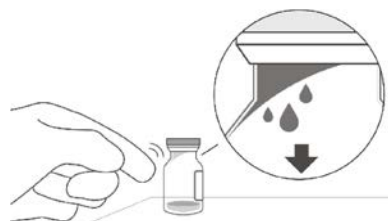


Figura C

3. Scoateți capacul detașabil al flaconului (vezi **figura D**) și ștergeți sigiliul flaconului cu un tampon cu alcool (vezi **figura E**).



Figura D



Figura E

4. Atașați ferm și în mod aseptice acul cu filtru pentru transfer, de calibrul 18 x 1½ inci, inclus în trusă, la seringă de 1 ml cu sistem Luer lock (vezi **figura F**).

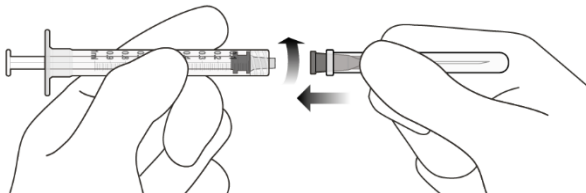


Figura F

5. Utilizând o tehnică aseptice, perforați centrul sigiliului flaconului cu acul de transfer (vezi **Figura G**), împingeți-l până la capăt, apoi înclinați ușor flaconul astfel încât acul să atingă marginea inferioară a flaconului (vezi **figura H**).

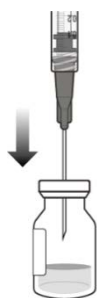


Figura G

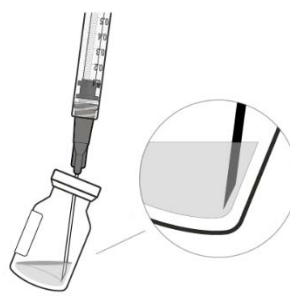


Figura H

6. Țineți flaconul înclinat ușor și extrageți **lent** tot lichidul din flacon (vezi **figura I**). Mențineți vârful acului cu filtru pentru transfer cufundat în lichid, pentru a evita aspirarea aerului.

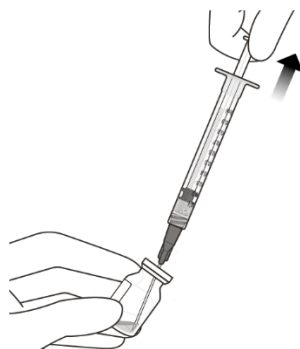


Figura I

7. Asigurați-vă că tija pistonului este trasă suficient înapoi atunci când goliți flaconul, pentru a goli complet acul cu filtru pentru transfer (vezi **figura I**).
8. Detașați de seringă acul cu filtru pentru transfer și eliminați-l în conformitate cu reglementările locale.

**Nu utilizați acul cu filtru pentru transfer pentru a administra injecția intravitreană.**

9. Atașați ferm și în mod aseptice acul pentru injectare, de calibrul 30 x 1½ inci, la seringă cu sistem Luer lock (vezi **figura J**).

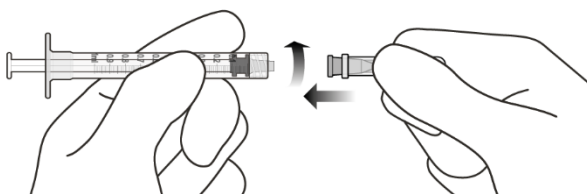


Figura J

10. Îndepărtați cu grijă teaca din plastic a acului, trăgând drept, dintr-o singură mișcare.
11. Pentru a verifica dacă sunt prezente bule de aer, țineți seringă cu acul îndreptat în sus. Dacă există bule de aer, loviți ușor seringă cu degetul până când bulele se ridică spre vârful acesteia (vezi **figura K**).

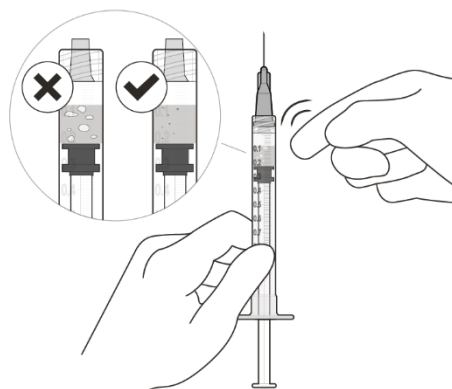


Figura K

12. Eliminați cu atenție aerul din seringă și ac și apăsați **încet** pistonul pentru a alinia partea superioară a cap-pistonului din cauciuc cu marcajul dozei de 0,05 ml. Seringa este pregătită acum pentru injectare (vezi **figura L**). Injectia trebuie administrată **imediat** după pregătirea dozei.

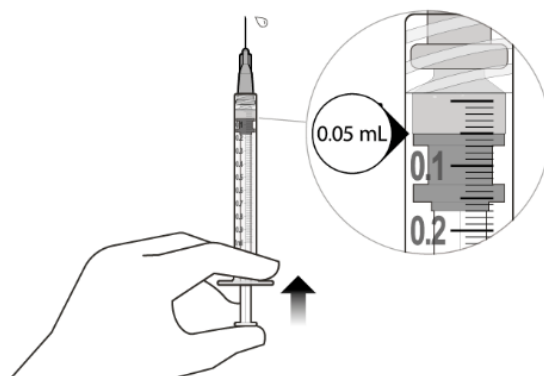


Figura L

13. Pentru a administra volumul de 0,05 ml, injectați lent până când cap-pistonul ajunge la vârful seringii. Confirmați administrarea dozei complete verificând dacă acesta a ajuns la capătul rezervorului seringii.

**Înainte de injectare trebuie eliminat volumul suplimentar. Volumul dozei injectabile trebuie reglat la marcajul de 0,05 ml, pentru a evita supradozajul.**

Orice material rezidual sau medicament neutilizat trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.