

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vabysmo 120 mg/ml injektioneste, liuos

Vabysmo 120 mg/ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml injektionestettä, liuosta, sisältää 120 mg farisimabia.

Esitäytetty ruisku

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 21 mg farisimabia 0,175 ml:ssa liuosta. Tästä saadaan käyttöannokseksi 0,05 ml:n kerta-annos liuosta, joka sisältää 6 mg farisimabia.

Injektiopullo

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

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

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

0,05 ml liuosta sisältää 0,02 mg polysorbaattia ja 0,07 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektioneste)

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

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vabysmo on tarkoitettu aikuisille potilaille

- neovaskulaarisen (kostean) silmänpohjan ikärappeuman (nAMD) hoitoon
- diabeettisesta makulaturvotuksesta (DME) aiheutuneen näkökyvyn heikkenemisen hoitoon
- verkkokalvon laskimotukoksesta (verkkokalvon haaralaskimotukos (BRVO) tai verkkokalvon keskuslaskimotukos (CRVO)) johtuvan makulaturvotuksen aiheuttaman näkökyvyn heikkenemisen hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Tämän lääkevalmisteen saa annostella lääkäri, jolla on kokemusta lasiaiseen annettavista injektioista.

Annostus

Kostea silmänpohjan ikärappeuma

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

Tämän jälkeen tautiaktiivisuutta suositellaan arvioitavaksi näöntarkkuuden ja/tai anatomisen hoitovasteen perusteella 16 ja/tai 20 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta, jotta hoitoa voidaan säädellä yksilöllisesti. Potilaille, joilla ei havaita tautiaktiivisuutta, tulee harkita farisimabin annostelua 16 viikon (4 kuukauden) välein. Potilaille, joilla havaitaan tautiaktiivisuutta, tulee harkita hoitoa 8 viikon (2 kuukauden) tai 12 viikon (3 kuukauden) välein. Jos potilaan näkökyky ja/tai anatominen hoitovaste muuttuu, pitää hoitoväliä muuttaa vastaavasti. Hoitoväliä pitää lyhentää, jos potilaan näkökyky ja/tai anatominen hoitovaste heikkenee (ks. kohta 5.1). Kahdeksan (8) viikon tai sitä lyhyemmällä annosteluvälillä annetusta hoidosta on rajallisesti turvallisuutta koskevaa tietoa (ks. kohta 4.4). Hoitokäyntien välinen seuranta perustuu lääkärin arvioon potilaan tilasta. Kuukausittainen seuranta injektioiden välillä ei ole välttämätöntä.

Diabeettisesta makulaturvotuksesta aiheutunut näkökyvyn heikkeneminen ja verkkokalvon laskimotukoksesta aiheutuva makulaturvotus (RVO)

Suosittelun annos on 6 mg (0,05 ml liuosta) injektiona lasiaiseen 4 viikon välein (kuukausittain); kolme tai sitä useampia peräkkäisiä kuukausittaisia injektioita voidaan tarvita.

Tämän jälkeen hoitoväliä pidennetään yksilöllisesti (treat-and-extend approach). Hoitovälin pidentäminen perustuu lääkärin arvioon potilaan näöntarkkuudesta ja/tai anatomisesta hoitovasteesta. Hoitoväliä voidaan pidentää enintään 4 viikkoa kerrallaan. Jos potilaan näkökyky ja/tai anatominen hoitovaste muuttuu, pitää hoitoväliä muuttaa vastaavasti. Hoitoväliä pitää lyhentää, jos potilaan näkökyky ja/tai anatominen hoitovaste heikkenee (ks. kohta 5.1). Alle 4 viikon välein ja yli 4 kuukauden välein annettavasta hoidosta ei ole tutkittua tietoa. Hoitokäyntien välinen seuranta perustuu lääkärin arvioon potilaan tilasta. Kuukausittainen seuranta injektioiden välillä ei ole välttämätöntä.

Hoidon kesto

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

Annoksen viivästyminen tai jääminen väliin

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

Erytisipotilasryhmät

Iäkkäät

65-vuotiaiden ja sitä vanhempien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2). Turvallisuutta koskevia tietoja on rajallisesti ≥ 85 -vuotiaista kosteaa silmänpohjan ikärappeumaa sairastavista potilaista ja potilaista, joilla on verkkokalvon laskimotukos (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat

Pediatrisille potilaille ei ole asiaankuuluvaa käyttöä tällä lääkevalmisteella kostean silmänpohjan ikärappeuman, diabeettisen makulaturvotuksen ja verkkokalvon laskimotukoksen hoidossa.

Antotapa

Vain injektiona silmän lasiaiseen. Yhtä esitäytettyä ruiskua tai injektiopulloa tulee käyttää vain yhden silmän hoitoon.

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

Lasiaisinjektio tulee antaa aseptisissa olosuhteissa käsittäen käsien kirurgisen desinfektion, sekä steriilin leikkausliinan ja steriilin luomenlevittimen (tai vastaavan) käytön. Potilaan aiemmat yliherkkyyssreaktiot on selvitettävä tarkoin ennen intravitreaalista toimenpidettä (ks. kohta 4.8). Ennen injektiota silmänympärysiho, silmäluomet ja silmän pinta desinfioidaan laajakirjoisella mikrobisidilla ja annetaan riittävä puudutus.

Esitäytetty ruisku

Esitäytetty ruisku sisältää ylimääräistä liuosta. Ylimääräinen tilavuus on poistettava ennen suositellun annoksen injisoinnista. Esitäytetyn ruiskun koko tilavuuden injisointi voi johtaa yliannokseen.

Lääkevalmisteessa olevat ilmakuplat on poistettava painamalla mäntää hitaasti, kunnes kumitulpan alareuna on 0,05 ml:n annosmerkin kohdalla (ks. kohdat 4.9 ja 6.6).

Suodattimella varustettu injektioneula (mukana pakkauksessa) pistetään lasiaistilaan 3,5–4,0 mm limbuksesta posteriorisesti välttämällä samalla horisontaalista meridiaania ja tähdätään silmämunan keskiosaan. Sen jälkeen annettava 0,05 ml:n injektio-tilavuus injisoidaan hitaasti. Kovakalvon pistoskohtaa vaihdetaan seuraavien injektioiden yhteydessä.

Injektiopullo

Injektioneula (30G x ½”, ei mukana pakkauksessa) pistetään lasiaistilaan 3,5–4,0 mm limbuksesta posteriorisesti välttämällä samalla horisontaalista meridiaania ja tähdätään silmämunan keskiosaan. Sen jälkeen annettava 0,05 ml:n injektio-tilavuus injisoidaan hitaasti. Kovakalvon pistoskohtaa vaihdetaan seuraavien injektioiden yhteydessä.

Injektion jälkeinen seuranta

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

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

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

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen käsittelystä ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aktiiviset tai epäillyt silmän tai silmänympäryksen infektiot.

Aktiivinen silmänsisäinen tulehdus.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

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

Lasiaseen annettuun injektioon liittyvät reaktiot

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

Silmänpaineen nousu

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

Systeemiset vaikutukset

Systeemisiä haittatapahtumia, mukaan lukien valtimotromboembolisia tapahtumia, on raportoitu lasiaseen injektioitavan verisuonen endoteelin kasvutekijän (VEGF) estäjähoidon jälkeen. On olemassa teoreettinen riski, että nämä voivat liittyä VEGF:n estoon. Kliinisissä farisimabitutkimuksissa potilailla, joilla oli kostea silmänpohjan ikärappeuma, diabeettista makulaturvotusta ja verkkokalvon laskimotukos, havaittiin valtimotromboembolisia tapahtumia; niiden ilmaantuvuus oli vähäinen. Farisimabihoidon turvallisuutta koskevat tiedot diabeettista makulaturvotusta sairastavista potilaista, joilla on korkea verenpaine ($\geq 140/90$ mmHg) ja verisuonitauti, sekä ≥ 85 -vuotiaista potilaista, joilla on kostea silmänpohjan ikärappeuma tai verkkokalvon laskimotukos, ovat suppeita.

Immunogeenisuus

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

Molempien silmien hoito

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

Samanaikainen käyttö muiden verisuonen endoteelin kasvutekijän (VEGF) estäjien kanssa

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

Muiden injektioneulojen käyttö esitötetyn ruiskun kanssa

Esitötetyn ruiskun kanssa tulee käyttää vain pakkauksen sisältämää suodattimella varustettua injektioneulaa. Muiden injektioneulojen käytöstä esitötetyn ruiskun kanssa ei ole kliinisiä tietoja saatavissa.

Hoidon keskeyttäminen

Hoito pitää keskeyttää, jos

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

Verkkokalvon pigmenttiepiteelin repeämä

Verkkokalvon pigmenttiepiteelin repeämä on pigmenttiepiteelin irtauman komplikaatio kosteaa silmänpohjan ikärappeumaa sairastavilla potilailla. Kosteaan silmänpohjan ikärappeumaan annetun anti-VEGF-hoidon jälkeen verkkokalvon pigmenttiepiteelin repeämän kehittymiseen liittyviä riskitekijöitä ovat laaja-alainen ja/tai korkea pigmenttiepiteelin irtaumat. Farisimabihoitoa aloitettaessa on noudatettava varovaisuutta niiden potilaiden kohdalla, joilla on havaittu verkkokalvon pigmenttiepiteelin repeämälle altistavia riskitekijöitä. Verkkokalvon pigmenttiepiteelin repeämät ovat yleisiä niillä kosteaa silmänpohjan ikärappeumaa sairastavilla potilailla, joilla on pigmenttiepiteelin irtoama ja jotka saavat lasiaiseen annettavaa anti-VEGF-hoitoa, farisimabi mukaan lukien. Verkkokalvon pigmenttiepiteelin repeämän esiintyvyys oli farisimabiryhmässä (2,9 %) suurempi kuin afliberseptiryhmässä (1,5 %). Valtaosa tapahtumista ilmeni latausvaiheen aikana ja ne olivat lieviä tai keskivaikeita, eivätkä vaikuttaneet näkökykyyn.

Potilasryhmät, joista on rajallisesti tietoja

Hoitokokemusta on vain rajallisesti ≥ 85 -vuotiaista potilaista, joilla on kostea silmänpohjan ikärappeuma tai verkkokalvon laskimotukos, sekä diabeettista makulaturvotusta sairastavista potilaista, joilla on tyyppin I diabetes, HbA1c yli 10 %, korkean riskin proliferatiivinen diabeettinen retinopatia, korkea verenpaine ($\geq 140/90$ mmHg) ja verisuonitauti, ja joiden hoidon antoväli on pitkään lyhyempi kuin 8 viikkoa (Q8W). Hoitokokemusta on myös rajallisesti potilaista, joilla on kostea silmänpohjan ikärappeuma, diabeettista makulaturvotusta ja verkkokalvon laskimotukos ja joilla on aktiivisia systeemisiä infektioita. Pitkäaikaisesta hoidosta 8 viikon tai sitä lyhyemmällä antovälillä on rajallisesti tietoa, ja siihen voi liittyä suurentunut silmien ja systeemisten (myös vakavien) haittavaikutusten riski. Farisimabihoidosta ei myöskään ole kokemusta diabetespotilailla ja verkkokalvon laskimotukospotilailla, joilla on huonossa hoitotasapainossa oleva verenpainetauti, eikä myöskään verkkokalvon laskimotukospotilailla, joiden aiempi hoito on epäonnistunut. Lääkärin on otettava näiden potilasryhmien hoidossa huomioon yllämainittujen tietojen puuttuminen.

Natriumsisältö

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

Polysorbaattisisältö

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,02 mg polysorbaattia per 0,05 ml:n annos. Potilaat, jotka ovat yliherkkiä polysorbaatille, eivät saa käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

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

Raskaus

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

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat kaihi (10 %), sidekalvon verenvuoto (7 %), lasiaisen irtauma (4 %), silmänpaineen nousu (4 %), lasiaiskellujat (4 %), silmäkipu (3 %) ja verkkokalvon pigmenttiepiteelin repeämä (3 %) (vain kostea silmänpohjan ikärappeuma).

Vakavimpia haittavaikutuksia olivat uveiitti (0,5 %), endoftalmiitti (0,4 %), vitreiitti (0,4 %), verkkokalvon repeämä (0,2 %), regmatogeeninen verkkokalvon irtauma (0,1 %) ja traumaperäinen kaihi (< 0,1 %) (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutustaulukko

Kliinisissä tutkimuksissa tai markkinoille tulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset on lueteltu MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen ja yleisyyden perusteella seuraavan esitystavan mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) tai tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyydenluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1. Haittavaikutusten esiintyvyydet

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Esiintyvyys
Silmät	
Kaihi	Yleinen
Sidekalvon verenvuoto	Yleinen
Lasiaisen irtauma	Yleinen
Kohonnut silmänpaine	Yleinen
Lasiaiskellujat	Yleinen
Verkkokalvon pigmenttiepiteelin repeämä (vain kostea silmänpohjan ikärappeuma)	Yleinen
Silmäkipu	Yleinen
Sarveiskalvon naarmu	Melko harvinainen
Silmä-ärsytys	Melko harvinainen
Lisääntynyt kyynelvuoto	Melko harvinainen
Sumentunut näkökyky	Melko harvinainen
Silmän kutina	Melko harvinainen
Epämukavuuden tunne silmässä	Melko harvinainen
Silmän hyperemia	Melko harvinainen
Iriitti	Melko harvinainen
Heikentynyt näöntarkkuus	Melko harvinainen
Uveiitti	Melko harvinainen
Endoftalmiitti	Melko harvinainen
Rikan tunne silmässä	Melko harvinainen
Lasiaisverenvuoto	Melko harvinainen
Vitreiitti	Melko harvinainen
Iridosykliitti	Melko harvinainen
Sidekalvon hyperemia	Melko harvinainen
Toimenpiteestä johtuva kipu	Melko harvinainen
Verkkokalvon repeämä	Melko harvinainen
Regmatogeeninen verkkokalvon irtauma	Melko harvinainen
Tilapäisesti heikentynyt näöntarkkuus	Harvinainen
Traumaperäinen kaihi	Harvinainen
Verkkokalvon vaskuliitti*	Tuntematon
Verkkokalvon okklusiivinen vaskuliitti*	Tuntematon

Tähdellä (*) merkityt termit ovat haittavaikutuksia, jotka on tunnistettu markkinoilletulon jälkeisten spontaanien ilmoitusten perusteella. Näiden haittavaikutusten yleisyyttä ei voida aina luotettavasti arvioida, koska niiden raportointi on ollut vapaaehtoista ja populaation koko on tuntematon.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Verkkokalvon vaskuliitti ja verkkokalvon okklusiivinen vaskuliitti

Verkkokalvon vaskuliittia ja/tai verkkokalvon okklusiivista vaskuliittia on raportoitu harvinaisina tapauksina spontaanisti markkinoille tulon jälkeen (ks. kohta 4.4). Verkkokalvon vaskuliittia ja verkkokalvon okklusiivista vaskuliittia on myös raportoitu lasiaiseen annettavaa hoitoa (IVT) saaneilla potilailla.

Lääkevalmisteluokkaan liittyvät haittavaikutukset

Verisuonen endoteelin kasvutekijän (VEGF) estäjien lasiaiseen annon jälkeen on olemassa valtimotromboembolisten tapahtumien, mukaan lukien aivohalvauksen ja sydäninfarktin teoreettinen riski. Kliinisissä farisimabitutkimuksissa potilailla, joilla oli kostea silmänpohjan ikärappeuma, diabeettista makulaturvotusta ja verkkokalvon laskimotukos, havaittiin vähäinen valtimotromboembolisten tapahtumien ilmaantuvuus (ks. kohta 4.4). Farisimabilla ja

vertailuvalmisteella hoitoa saaneiden ryhmien välillä ei havaittu missään käyttöaiheessa merkittävää eroa.

Immunogeenisuus

Farisimabihoitoa saaville potilaille saattaa kehittyä immuunivaste (ks. kohta 4.4). Enimmillään 112 viikon (kosteaa silmänpohjan ikärappeuma), 100 viikon (diabeettinen makulaturvotus) ja 72 viikon (verkkokalvon laskimotukos) ajan annetun farisimabihoiton jälkeen noin 13,8 %:lla kosteaa silmänpohjan ikärappeumaa sairastavista potilaista, 9,6 %:lla diabeettista makulaturvotusta sairastavista potilaista ja 14,4 %:lla verkkokalvon laskimotukospotilaista, jotka oli satunnaistettu farisimabihoitoon, havaittiin hoidon aikana ilmenneitä vasta-aineita farisimabia kohtaan. Anti-farisimabin vasta-aineiden kliininen merkitys turvallisuuden kannalta on toistaiseksi epäselvä. Silmänsisäisiä tulehduksia havaittiin 12 potilaalla 98:sta (12,2 %, kostea silmänpohjan ikärappeuma), 15 potilaalla 128:sta (11,7 %, diabeettinen makulaturvotus) ja 9 potilaalla 95:stä (9,5 %, verkkokalvon laskimotukos) anti-farisimabi vasta-ainepositiivisista potilaista. Anti-farisimabi vasta-ainenegatiivisilla potilailla silmänsisäisiä tulehduksia havaittiin 8 potilaalla 562:sta (1,4 %, kostea silmänpohjan ikärappeuma), 5 potilaalla 1124:stä (0,4 %, diabeettinen makulaturvotus) ja 10 potilaalla 543:sta (1,8 %, verkkokalvon laskimotukos). Vakavia silmän haittavaikutuksia ilmaantui 6 potilaalle 98:sta (6,1 %, kostea silmänpohjan ikärappeuma), 14 potilaalle 128:sta (10,9 %, diabeettinen makulaturvotus) ja 7 potilaalle 95:stä (7,4 %, verkkokalvon laskimotukos) anti-farisimabi vasta-ainepositiivisesta potilaasta. Anti-farisimabi vasta-ainenegatiivisilla potilailla vakavia silmän haittavaikutuksia ilmaantui 23 potilaalle 562:sta (4,1 %, kostea silmänpohjan ikärappeuma), 45 potilaalle 1124:stä (4,0 %, diabeettinen makulaturvotus) ja 34 potilaalle 543:sta (6,3 %, verkkokalvon laskimotukos). Anti-farisimabin vasta-aineet eivät vaikuttaneet kliiniseen tehoon tai systeemiseen farmakokinetiikkaan.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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

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

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

Kostea silmänpohjan ikärappeuma

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

Keskimääräinen verkkokalvon keskikuopan (keskikentän) paksuuden (central subfield thickness, CST) alenema lähtötilanteesta ensisijaisen päätetapahtuman arviointikäynneille (keskiarvo viikoilta 40–48) oli verrannollinen farisimabi- ja afliberseptihoitoa saaneilla potilailla. TENAYA- ja LUCERNE-tutkimuksissa farisimabihoitoa enimmillään 16 viikon (enintään Q16W) välein saaneilla potilailla alenemat olivat -137 µm ja -137 µm. Afliberseptihoidolla vastaavat luvut olivat -129 µm ja -131 µm. CST:n keskimääräiset alenemat säilyivät toisen hoitovuoden ajan.

Viikolla 48 havaittiin kummassakin tutkimuksessa farisimabi- ja afliberseptihoidolla verrannolliset vaikutukset retinan sisäisen nesteen, subretinaalisen nesteen ja pigmenttiepiteelin irtaumien vähenemisessä. Nämä vaikutukset säilyivät toisen hoitovuoden ajan. Myös suonikalvon uudissuonittumisen pinta-alan ja vuotoalueen pieneneminen lähtötilanteesta olivat verrannolliset farisimabi- ja afliberseptihoitoaaroissa.

Diabeettinen makulaturvotus

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

Keskimääräinen verkkokalvon keskikuopan (keskikentän) paksuuden (central subfield thickness, CST) alenema lähtötilanteesta ensisijaisen päätetapahtuman arviointikäynneille (keskiarvo viikoilta 48–56) oli numeerisesti suurempaa kuin afliberseptihoidolla: YOSEMITE-tutkimuksessa CST pieneni -207 µm farisimabin Q8W-haarassa ja -197 µm joustavassa Q16W-farisimabihaarassa verrattuna -170 µm:iin afliberseptin Q8W-haarassa; RHINE-tutkimuksessa CST pieneni farisimabin Q8W-haarassa 196 µm ja joustavassa Q16W-farisimabihaarassa 188 µm verrattuna 170 µm:iin afliberseptin Q8W-haarassa. Verkkokalvon keskikuopan (keskikentän) paksuuden jatkuvaa vähenemistä havaittiin kahden vuoden ajan. Niiden potilaiden osuus, joilla ei ollut nesteen kertymistä verkkokalvon sisään eikä diabeettista makulaturvotusta (määriteltiin verkkokalvon keskikuopan paksuudeksi alle 325 µm), oli kummankin tutkimuksen kummassakin farisimabihaarassa kahden vuoden ajan suurempi kuin afliberseptihaarassa.

Verkkokalvon laskimotukos

Vaiheen III tutkimuksissa potilailla, joilla oli verkkokalvon haalaraskimotukos (BRVO; BALATON) ja verkkokalvon keskuslaskimotukos / verkkokalvon keskuslaskimon päähaaratukos (C/HRVO; COMINO), verkkokalvon keskikuopan (keskikentän) keskimääräisen paksuuden havaittiin vähentyneen farisimabin Q4W-haarassa lähtötilanteesta viikkoon 24, ja vähenemän havaittiin olleen verrannollista afliberseptin Q4W-haaraan nähden. BALATON-tutkimuksessa verkkokalvon keskikuopan (keskikentän) keskimääräinen paksuus väheni lähtötilanteesta viikkoon 24 farisimabin Q4W-haarassa 311,4 µm verrattuna 304,4 µm:iin afliberseptin Q4W-haarassa; COMINO-tutkimuksessa vastaavat luvut olivat farisimabin osalta 461,6 µm ja afliberseptin osalta 448,8 µm. Verkkokalvon keskikuopan (keskikentän) paksuuden vähenemä säilyi viikkoon 72 saakka, potilaiden siirryttyä farisimabin joustavaan annosteluun enintään Q16W-antovälillä.

Niiden potilaiden osuus, joilla ei ollut nesteen kertymistä verkkokalvon sisään, subretinaalista nestettä eikä makulaturvotusta (määriteltiin verkkokalvon keskikuopan paksuudeksi alle 325 µm), oli kummankin tutkimuksen farisimabin Q4W-haarassa ja afliberseptin Q4W-haarassa verrannollinen viikkoon 24 saakka. Nämä tulokset säilyivät viikkoon 72 saakka, potilaiden siirryttyä farisimabin joustavaan annosteluun enintään Q16W-antovälillä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kostea silmänpohjan ikärappeuma

Farisimabin turvallisuutta ja tehoa kosteaa silmänpohjan ikärappeumaa sairastaville potilaille arvioitiin kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, vertailuvalmisteella kontrolloidussa, kaksi vuotta kestäneessä hoitojen vähintään samanveroisuutta (non-inferiority) selvittäneessä monikeskustutkimuksessa (TENAYA ja LUCERNE). Tutkimuksiin otettiin mukaan yhteensä 1329 potilasta, joista 1135 potilasta (85 %) oli tutkimuksissa mukana 112 viikon ajan. Yhteensä 1326 potilasta sai vähintään yhden annoksen (664 sai farisimabiannoksen). Potilaiden ikä oli 50–99 vuotta, ja keskimääräinen ikä oli 75,9 vuotta (keskihajonta 8,6 vuotta).

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

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

Neljä ensimmäistä annosta annettiin kuukauden välein (viikot 0, 4, 8 ja 12), jonka jälkeen potilaat satunnaistettiin farisimabihaaraan, jossa he saivat hoitoa 16 viikon välein (Q16W), 12 viikon välein (Q12W) tai 8 viikon välein (Q8W) tautiaktiivisuusarvion perusteella. Tautiaktiivisuusarvio tehtiin viikoilla 20 ja 24, ja se perustui objektiivisiin ennalta määriteltuihin kriteereihin parhaan laseilla korjatun näöntarkkuuden (BCVA, best corrected visual acuity) ja anatomian (CST) muutoksiin sekä hoitavan lääkärin kliiniseen arvioon makulaverenvuodon tai hoitoa vaativan silmänpohjan ikärappeuman ilmaantumisesta (vain viikolla 24). Potilaat saivat hoitoa viikkoon 60 saakka saman määritellyn antovälin mukaisesti ilman lisähoitoa. Farisimabihaaran potilaat siirtyivät viikosta 60 alkaen joustavaan annosteluun, jossa hoitoväliä voitiin pidentää enintään 4 viikkoa kerrallaan (Q16W-antoväliin asti) tai lyhentää enintään 8 viikkoa (Q8W-antoväliin asti). Päätös antovälin pidentämisestä tai lyhentämisestä perustui ennalta määritettyjen visuaalisten (BCVA) ja anatomisten (CST ja makulaverenvuoto) taudin aktiivisuuskriteerien automatisoituun objektiiviseen arviointiin. Afliberseptihaaran potilaat saivat hoitoa Q8W-antovälillä koko tutkimusjakson ajan. Kummankin tutkimuksen kesto oli 112 viikkoa.

Tulokset

Kummassakin tutkimuksessa todettiin ensisijaista päätetapahtumaa koskeva teho, joksi määriteltiin viikkojen 40, 44 ja 48 käynneillä lähtötilanteesta todetun parhaan laseilla korjatun näöntarkkuuden (BCVA) muutoksen keskiarvo ETDRS-kirjaimina (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) pisteytettynä (taulukko 2 ja taulukko 3). Kummassakin tutkimuksessa farisimabihoitoa enintään 16 viikon välein saaneiden potilaiden parhaan laseilla korjatun näöntarkkuuden keskimääräinen muutos lähtötilanteesta yhden vuoden aikapisteessä oli vähintään samanveroinen (non-inferior) niihin potilaisiin nähden, jotka saivat afliberseptiä Q8W yhden vuoden aikapisteessä. Näöntarkkuuden paraneminen säilyi viikon 112 aikapisteeseen saakka. Parhaan laseilla korjatun näöntarkkuuden paraneminen lähtötilanteesta viikon 112 aikapisteessä esitetään kuvassa 1.

Potilaiden osuudet kunkin antovälin osalta TENAYA- ja LUCERNE-tutkimusten viikolla 112 olivat:

- Q16W 59 % (TENAYA) ja 67 % (LUCERNE)
- Q12W 15 % (TENAYA) ja 14 % (LUCERNE)
- Q8W 26 % (TENAYA) ja 19 % (LUCERNE)

Taulukko 2. Tehoa koskevat hoitotulokset TENAYA-tutkimuksen ensisijaisen päätetapahtuman käynneillä^a ja 2 vuoden aikapisteessä^b

Tehoa koskevat hoitotulokset	TENAYA			
	1. vuosi		2. vuosi	
	Farisimabi enintään Q16W N = 334	Aflibersepti Q8W N = 337	Farisimabi enintään Q16W N = 334	Aflibersepti Q8W N = 337
Keskimääräinen BCVA:n muutos lähtötilanteesta ETDRS-kirjaimin pisteytettynä (95 %:n luottamusväli)	5,8 (4,6–7,1)	5,1 (3,9–6,4)	3,7 (2,1–5,4)	3,3 (1,7–4,9)
Ero keskimääräisenä muutoksena, LS (95 %:n luottamusväli)	0,7 (-1,1–2,5)		0,4 (-1,9–2,8)	
Niiden potilaiden osuus, joilla ≥ 15 kirjaimen parannus lähtötilanteesta (CMH-painotettu osuus, 95 %:n luottamusväli)	20,0 % (15,6–24,4 %)	15,7 % (11,9–19,6 %)	22,5 % (17,8–27,2 %)	16,9 % (12,7–21,1 %)
Ero CMH-painotuksessa, % (95 %:n luottamusväli)	4,3 % (-1,6–10,1 %)		5,6 % (-0,7–11,9 %)	
Niiden potilaiden osuus, jotka välttivät ≥ 15 kirjaimen huononemisen lähtötilanteesta (CMH-painotettu osuus, 95 %:n luottamusväli)	95,4 % (93,0–97,7 %)	94,1 % (91,5–96,7 %)	92,1 % (89,1–95,1 %)	88,6 % (85,1–92,2 %)
Ero CMH-painotuksessa, % (95 %:n luottamusväli)	1,3 % (-2,2–4,8 %)		3,4 % (-1,2–8,1 %)	

^aViikkojen 40, 44 ja 48 keskiarvo; ^bViikkojen 104, 108 ja 112 keskiarvo

BCVA: paras laseilla korjattu näöntarkkuus

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

LS: pienimmät neliösummat

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

Taulukko 3. Tehoa koskevat hoitotulokset LUCERNE-tutkimuksen ensisijaisen päätetapahtuman käynneillä^a ja 2 vuoden aikapisteessä^b

Tehoa koskevat hoitotulokset	LUCERNE			
	1. vuosi		2. vuosi	
	Farisimabi enintään Q16W N = 331	Aflibersepti Q8W N = 327	Farisimabi enintään Q16W N = 331	Aflibersepti Q8W N = 327
Keskimääräinen BCVA:n muutos lähtötilanteesta ETDRS-kirjaimin pisteytettynä (95 %:n luottamusväli)	6,6 (5,3–7,8)	6,6 (5,3–7,8)	5,0 (3,4–6,6)	5,2 (3,6–6,8)
Ero keskimääräisenä muutoksena, LS (95 %:n luottamusväli)	0,0 (-1,7–1,8)		-0,2 (-2,4–2,1)	
Niiden potilaiden osuus, joilla ≥ 15 kirjaimen parannus lähtötilanteesta (CMH-painotettu osuus, 95 %:n luottamusväli)	20,2 % (15,9–24,6 %)	22,2 % (17,7–26,8 %)	22,4 % (17,8–27,1 %)	21,3 % (16,8–25,9 %)
Ero CMH-painotuksessa, % (95 %:n luottamusväli)	-2,0 % (-8,3–4,3 %)		1,1 % (-5,4–7,6 %)	
Niiden potilaiden osuus, jotka välttivät ≥ 15 kirjaimen huononemisen lähtötilanteesta (CMH-painotettu osuus, 95 %:n luottamusväli)	95,8 % (93,6–98,0 %)	97,3 % (95,5–99,1 %)	92,9 % (90,1–95,8 %)	93,2 % (90,2–96,2 %)
Ero CMH-painotuksessa, % (95 %:n luottamusväli)	-1,5 % (-4,4–1,3 %)		-0,2 % (-4,4–3,9 %)	

^aViikkojen 40, 44 ja 48 keskiarvo; ^bViikkojen 104, 108 ja 112 keskiarvo

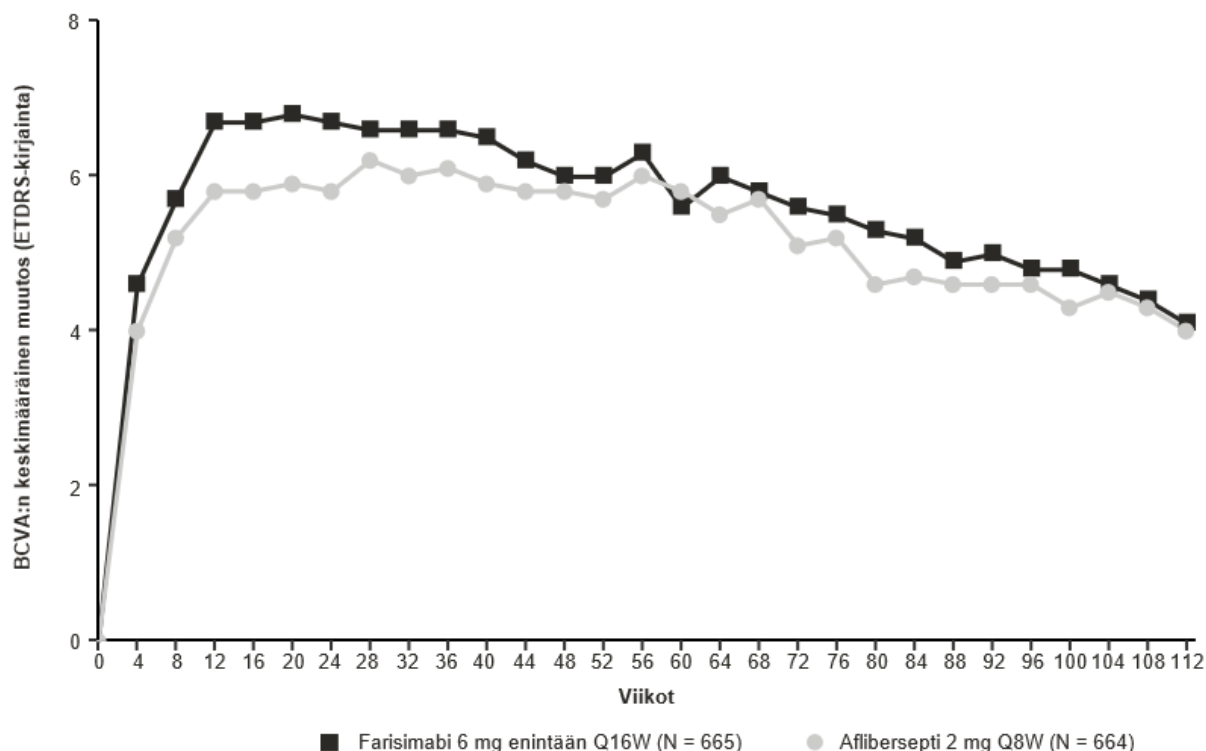
BCVA: paras laseilla korjattu näöntarkkuus

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

LS: pienimmät neliösummat

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

Kuva 1. Näöntarkkuuden keskimääräinen muutos lähtötilanteesta 2 vuoden aikapisteeseen (viikkoon 112) saakka; TENAYA- ja LUCERNE-tutkimusten yhdistetyt tiedot



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

Viikolla 60 sekä TENAYA- että LUCERNE-tutkimuksessa 46 %:lla potilaista hoidon antoväli oli Q16W. Näistä potilaista 69 % jatkoi kummassakin tutkimuksessa Q16W-antovälillä viikkoon 112 saakka eikä antoväliä lyhennetty.

Viikolla 60 TENAYA-tutkimuksessa 80 %:lla potilaista ja LUCERNE-tutkimuksessa 78 %:lla potilaista antoväli oli $\geq$ Q12W (Q16W tai Q12W). Näistä potilaista 67 % (TENAYA) ja 75 % (LUCERNE) jatkoi $\geq$ Q12W-antovälillä viikkoon 112 saakka eikä antoväliä lyhennetty alle Q12W-antovälin.

Viikolla 60 sekä TENAYA- että LUCERNE-tutkimuksessa 33 %:lla potilaista antoväli oli Q12W. Näistä potilaista 3,2 % (TENAYA) ja 0 % (LUCERNE) jatkoi $\geq$ Q12W-antovälillä viikkoon 112 saakka.

Viikolla 60 TENAYA-tutkimuksessa 20 %:lla ja LUCERNE-tutkimuksessa 22 %:lla antoväli oli Q8W. Näistä potilaista 34 % (TENAYA) ja 30 % (LUCERNE) jatkoi hoitoa Q8W-antovälillä viikkoon 112 saakka.

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

Tutkimuksissa farisimabi enintään Q16W-haarassa todettiin ennalta määritellyssä tehon päätetapahtumassa eli NEI VFQ-25 (National Eye Institute Visual Function Questionnaire) -yhdistelmäpisteiden keskimääräisessä muutoksessa lähtötilanteesta viikkoon 48

paranemista, joka oli verrannollista afliberseptiin Q8W nähden ja ylitti 4 pisteen raja-arvon. Näiden muutosten suuruusluokka vastaa parhaan laseilla korjatun näöntarkkuuden (BCVA) paranemista 15 kirjaimella.

Tutkittavassa silmässä viikkoon 112 mennessä havaittujen silmiin liittyvien haittavaikutusten ilmaantuvuus oli farisimabihaarassa 53,9 % ja afliberseptihaarassa 52,1 % ja silmiin liittymättömien haittavaikutusten ilmaantuvuus oli farisimabihaarassa 73,3 % ja afliberseptihaarassa 74,3 % (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Diabeettinen makulaturvotus

Farisimabin turvallisuutta ja tehoa diabeettista makulaturvotusta sairastavien potilaiden hoidossa arvioitiin kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloidussa, kaksi vuotta kestäneessä hoitojen vähintään samanveroisuutta (non-inferiority) selvittäneessä monikeskustutkimuksessa (YOSEMITE ja RHINE). Näihin kahteen tutkimukseen otettiin mukaan yhteensä 1 891 potilasta, joista 1 622 potilasta (86 %) oli tutkimuksissa mukana 100 viikon ajan. Yhteensä 1 887 potilasta sai vähintään yhden annoksen viikkoon 56 mennessä (1 262 sai farisimabihoitoa). Potilaiden ikä oli 24–91 vuotta, ja keskimääräinen ikä oli 62,2 vuotta (keskihajonta 9,9 vuotta). Koko potilasjoukossa oli mukana sekä verisuonen endoteelin kasvutekijän (VEGF) estäjillä aiemmin hoitamattomia potilaita (78 %) että potilaita, jotka olivat saaneet ennen tutkimukseen osallistumista hoitoa endoteelin kasvutekijän estäjällä (22 %). Potilaat satunnaistettiin kummassakin tutkimuksessa suhteessa 1:1:1 yhteen kolmesta hoitohaarasta:

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

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

Tulokset

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

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

tutkimuksessa 6 %:lla potilaista annostukseksi oli suurennettu Q8W ja he jatkoivat hoitoa antovälillä $\leq$ Q8W viikkoon 96 saakka; YOSEMITE-tutkimuksessa 3 % ja RHINE-tutkimuksessa 5 % sai hoitoa antovälillä vain Q4W viikkoon 96 saakka.

Yksityiskohtaiset tulokset YOSEMITE- ja RHINE-tutkimusten analyysistä luetellaan alla taulukossa 4, taulukossa 5 sekä kuvassa 2.

Taulukko 4. Tehoa koskevat hoitotulokset YOSEMITE-tutkimuksen 1 vuoden aikapisteessä ensisijaisen päätetapahtuman käynneillä^a ja 2 vuoden aikapisteessä^b

Tehoa koskevat hoitotulokset	YOSEMITE					
	1 vuosi			2 vuotta		
	Farisimabi Q8W N = 315	Farisimabi joustava enintään Q16W N = 313	Aflibersepti Q8W N = 312	Farisimabi Q8W N = 315	Farisimabi joustava enintään Q16W N = 313	Aflibersepti Q8W N = 312
BCVAn keskimääräinen muutos lähtötilanteesta ETDRS-kirjaimin pisteytettynä (1 vuoden 97,5 %:n luottamusväli ja 2 vuoden 95 %:n luottamusväli)	10,7 (9,4–12,0)	11,6 (10,3–12,9)	10,9 (9,6–12,2)	10,7 (9,4–12,1)	10,7 (9,4–12,1)	11,4 (10,0–12,7)
Ero keskimääräisenä muutoksena, LS (1 vuoden 97,5 %:n luottamusväli ja 2 vuoden 95 %:n luottamusväli)	-0,2 (-2,0–1,6)	0,7 (-1,1–2,5)		-0,7 (-2,6–1,2)	-0,7 (-2,5–1,2)	
Niiden potilaiden osuus, joilla BCVAn vähintään 15 kirjaimen parannus lähtötilanteesta (CMH-painotettu osuus, 1 ja 2 vuoden 95 %:n luottamusväli)	29,2 % (23,9–34,5 %)	35,5 % (30,1–40,9 %)	31,8 % (26,6–37,0 %)	37,2 % (31,4–42,9 %)	38,2 % (32,8–43,7 %)	37,4 % (31,7–43,0 %)
Ero CMH-painotuksessa, % (1 ja 2 vuoden 95 %:n luottamusväli)	-2,6 % (-10,0–4,9 %)	3,5 % (-4,0–11,1 %)		-0,2 % (-8,2–7,8 %)	0,2 % (-7,6–8,1 %)	

Tehoa koskevat hoitotulokset	YOSEMITE					
	1 vuosi			2 vuotta		
	Farisimabi Q8W N = 315	Farisimabi joustava enintään Q16W N = 313	Aflibersepti Q8W N = 312	Farisimabi Q8W N = 315	Farisimabi joustava enintään Q16W N = 313	Aflibersepti Q8W N = 312
Niiden potilaiden osuus, jotka välttivät BCVA:n vähintään 15 kirjaimen huononemisen lähtötilanteesta (CMH-painotettu osuus, 1 ja 2 vuoden 95 %:n luottamusväli)	98,1 % (96,5– 99,7 %)	98,6 % (97,2– 100,0 %)	98,9 % (97,6– 100,0 %)	97,6 % (95,7– 99,5 %)	97,8 % (96,1– 99,5 %)	98,0 % (96,2– 99,7 %)
Ero CMH- painotuksessa, % (1 ja 2 vuoden 95 %:n luottamusväli)	-0,8 % (-2,8– 1,3 %)	-0,3 % (-2,2– 1,5 %)		-0,4 % (-2,9– 2,2 %)	-0,2 % (-2,6–2,2 %)	

^aViikkojen 48, 52 ja 56 keskiarvo; ^bViikkojen 92, 96 ja 100 keskiarvo

BCVA: paras laseilla korjattu näöntarkkuus

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

LS: pienimmät neliösummat

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

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

Taulukko 5. Tehoa koskevat hoitotulokset RHINE-tutkimuksen 1 vuoden aikapisteessä ensisijaisen päätetapahtuman käynneillä^a ja 2 vuoden aikapisteessä^b

Tehoa koskevat hoitotulokset	RHINE					
	1 vuosi			2 vuotta		
	Farisimabi Q8W N = 317	Farisimabi joustava enintään Q16W N = 319	Aflibersepti Q8W N = 315	Farisimabi Q8W N = 317	Farisimabi joustava enintään Q16W N = 319	Aflibersepti Q8W N = 315
BCVAn keskimääräinen muutos lähtötilanteesta ETDRS-kirjaimin pisteytettynä (1 vuoden 97,5 %:n luottamusväli ja 2 vuoden 95 %:n luottamusväli)	11,8 (10,6–13,0)	10,8 (9,6–11,9)	10,3 (9,1–11,4)	10,9 (9,5–12,3)	10,1 (8,7–11,5)	9,4 (7,9–10,8)
Ero keskimääräisenä muutoksena, LS (1 vuoden 97,5 %:n luottamusväli ja 2 vuoden 95 %:n luottamusväli)	1,5 (-0,1–3,2)	0,5 (-1,1–2,1)		1,5 (-0,5–3,6)	0,7 (-1,3–2,7)	
Niiden potilaiden osuus, joilla BCVAn vähintään 15 kirjaimen parannus lähtötilanteesta (CMH-painotettu osuus, 1 ja 2 vuoden 95 %:n luottamusväli)	33,8 % (28,4–39,2 %)	28,5 % (23,6–33,3 %)	30,3 % (25,0–35,5 %)	39,8 % (34,0–45,6 %)	31,1 % (26,1–36,1 %)	39,0 % (33,2–44,8 %)
Ero CMH-painotuksessa, % (1 ja 2 vuoden 95 %:n luottamusväli)	3,5 % (-4,0–11,1 %)	-2,0 % (-9,1–5,2 %)		0,8 % (-7,4–9,0 %)	-8 % (-15,7 – -0,3 %)	
Niiden potilaiden osuus, jotka välttivät BCVAn vähintään 15 kirjaimen huononemisen lähtötilanteesta (CMH-painotettu osuus, 1 ja 2 vuoden 95 %:n luottamusväli)	98,9 % (97,6–100,0 %)	98,7 % (97,4–100,0 %)	98,6 % (97,2–99,9 %)	96,6 % (94,4–98,8 %)	96,8 % (94,8–98,9 %)	97,6 % (95,7–99,5 %)
Ero CMH-painotuksessa, % (1 ja 2 vuoden 95 %:n luottamusväli)	0,3 % (-1,6–2,1 %)	0,0 % (-1,8–1,9 %)		-1,0 % (-3,9–1,9 %)	-0,7 % (-3,5–2,0 %)	

^aViikkojen 48, 52 ja 56 keskiarvo; ^bViikkojen 92, 96 ja 100 keskiarvo

BCVA: paras laseilla korjattu näöntarkkuus

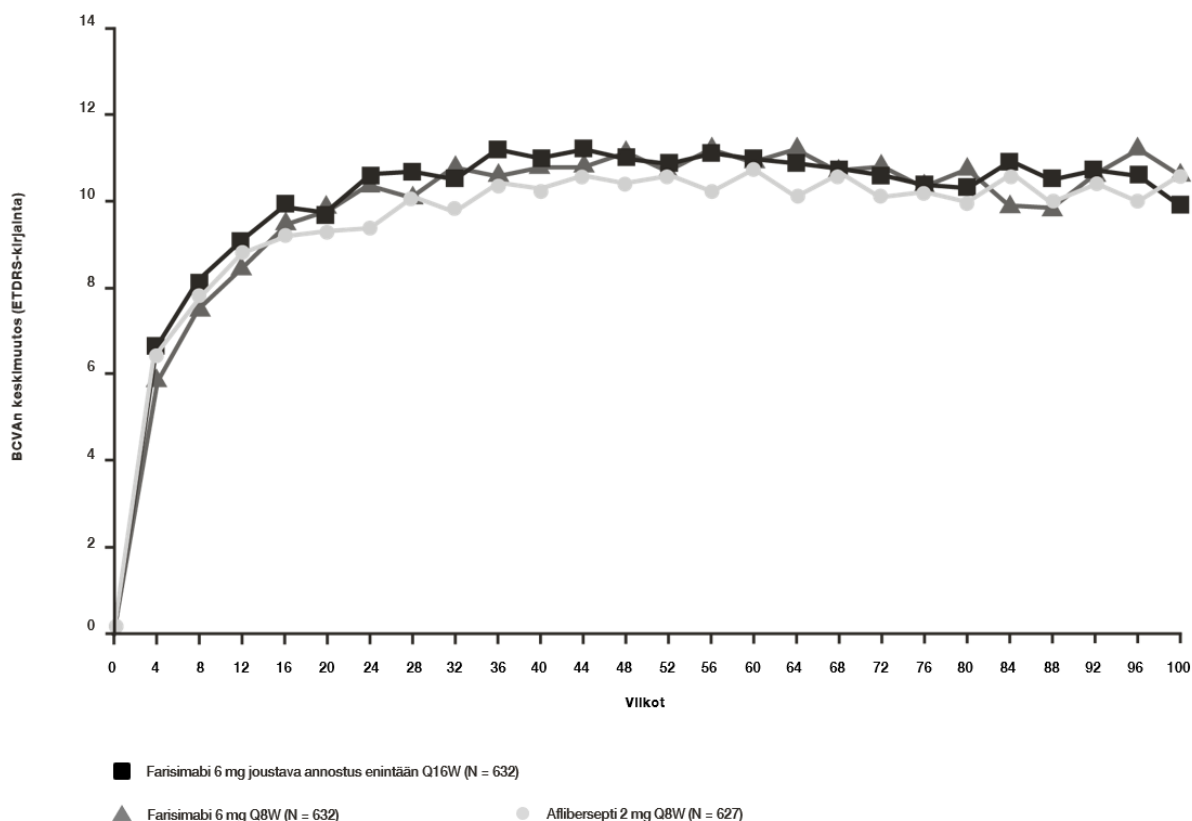
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

LS: pienimmät neliösummat

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

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

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



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

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

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

Lähtötilanteen ETDRS-DRSS-pisteet olivat 10–71.

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

Niiden potilaiden osuus, joilla todettiin ETDRS-DRSS-tutkimuksessa ≥ 2 askelen ja ≥ 3 askelen paranemista lähtötilanteesta viikolla 52 ja viikolla 96 esitetään jäljempänä taulukossa 6 ja taulukossa 7.

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

	YOSEMITE					
	52 viikkoa			96 viikkoa		
	Farisimabi Q8W n = 237	Farisimabi joustava enintään Q16W n = 242	Aflibersepti Q8W n = 229	Farisimabi Q8W n = 220	Farisimabi joustava enintään Q16W n = 234	Aflibersepti Q8W n = 221
Niiden potilaiden osuus, joilla ETDRS-DRSS-tutkimuksessa ≥ 2 askeleen parannus lähtötilanteesta (CMH-painotettu osuus)	46,0 %	42,5 %	35,8 %	51,4 %	42,8 %	42,2 %
Painotettu ero (1 vuoden 97,5 %:n luottamusväli, 2 vuoden 95 %:n luottamusväli)	10,2 % (0,3–20,0 %)	6,1 % (-3,6–15,8 %)		9,1 % (0,0–18,2 %)	0,0 % (-8,9–8,9 %)	
Niiden potilaiden osuus, joilla ETDRS-DRSS-tutkimuksessa ≥ 3 askeleen parannus lähtötilanteesta (CMH-painotettu osuus)	16,8 %	15,5 %	14,7 %	22,4 %	14,6 %	20,9 %
Painotettu ero (1 ja 2 vuoden 95 %:n luottamusväli)	2,1 % (-4,3–8,6 %)	0,6 % (-5,8–6,9 %)		1,5 % (-6,0–9,0 %)	-6,7 % (-13,6–0,1 %)	

ETDRS-DRSS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Diabetic Retinopathy Severity Scale

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

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

Taulukko 7. Niiden potilaiden osuus RHINE-tutkimuksessa, joilla ETDRS-DRSS-tutkimuksessa ≥ 2 askeleen ja ≥ 3 askeleen parannus lähtötilanteesta viikolla 52 ja viikolla 96 (diabeettisen retinopatian suhteen arvioitavissa ollut potilasjoukko)

	RHINE					
	52 viikkoa			96 viikkoa		
	Farisimabi Q8W n = 231	Farisimabi joustava enintään Q16W n = 251	Aflibersepti Q8W n = 238	Farisimabi Q8W n = 214	Farisimabi joustava enintään Q16W n = 228	Aflibersepti Q8W n = 203
Niiden potilaiden osuus, joilla ETDRS-DRSS-tutkimuksessa ≥ 2 askeleen parannus lähtötilanteesta (CMH-painotettu osuus)	44,2 %	43,7 %	46,8 %	53,5 %	44,3 %	43,8 %
Painotettu ero (1 vuoden 97,5 %:n luottamusväli, 2 vuoden 95 %:n luottamusväli)	-2,6 % (-12,6–7,4 %)	-3,5 % (-13,4–6,3 %)		9,7 % (0,4–19,1 %)	0,3 % (-8,9–9,5 %)	
Niiden potilaiden osuus, joilla ETDRS-DRSS-tutkimuksessa ≥ 3 askeleen parannus lähtötilanteesta (CMH-painotettu osuus)	16,7 %	18,9 %	19,4 %	25,1 %	19,3 %	21,8 %
Painotettu ero (1 ja 2 vuoden 95 %:n luottamusväli)	-0,2 % (-5,8–5,3 %)	-1,1 % (-8,0–5,9 %)		3,3 % (-4,6–11,3 %)	-2,7 % (-10,2–4,8 %)	

ETDRS-DRSS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Diabetic Retinopathy Severity Scale

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

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

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

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

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

Verkkokalvon laskimotukos

Farisimabin turvallisuutta ja tehoa verkkokalvon haalaraskimotukoksen (BALATON) tai verkkokalvon keskuskaskimotukoksen (CRVO) / verkkokalvon keskuskaskimon päähaaratukoksen (HRVO) (COMINO) seurauksena kehittyneen makulaturvotuksen hoidossa arvioitiin kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, 72 viikkoa kestäneessä monikeskustutkimuksessa. Aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloituja tietoja on saatavissa kuukauteen 6 saakka.

Näihin kahteen tutkimukseen otettiin mukaan yhteensä 1 282 potilasta (BALATON-tutkimukseen 553 potilasta ja COMINO-tutkimukseen 729 potilasta), ja 1 276 potilasta sai vähintään yhden annoksen viikkoon 24 mennessä (641 sai farisimabia). BALATON-tutkimuksessa potilaiden ikä oli 28–93 vuotta ja keskimääräinen ikä (keskihajonta) oli 64 (10,7) vuotta; COMINO-tutkimuksessa potilaiden ikä oli 22–100 vuotta ja keskimääräinen ikä (keskihajonta) oli 65 (13,2) vuotta.

BALATON-tutkimuksessa yhteensä 489 potilasta 553 satunnaistetusta potilaasta oli tutkimuksessa mukana viikon 72 aikapisteeseen saakka; 263 potilasta, jotka satunnaistettiin aluksi farisimabihoitoon (farisimabia aiemmin saaneet), ja 267 potilasta, jotka satunnaistettiin aluksi afliberseptihoitoon (afliberseptiä aiemmin saaneet), sai farisimabin joustavan annostelun jakson aikana vähintään yhden farisimabiannoksen.

COMINO-tutkimuksessa yhteensä 656 potilasta 729 satunnaistetusta potilaasta oli tutkimuksessa mukana 72 viikon aikapisteeseen saakka; 353 farisimabia aiemmin saanutta ja 342 afliberseptiä aiemmin saanutta potilasta sai farisimabin joustavan annostelun jakson aikana vähintään yhden farisimabiannoksen.

Potilaat satunnaistettiin kummassakin tutkimuksessa suhteessa 1:1 toiseen kahdesta tutkimushaarasta viikkoon 24 saakka

- farisimabi 6 mg Q4W hoitoväli; 6 peräkkäistä kuukausittaista annosta
- aflibersepti 2 mg Q4W hoitoväli; 6 peräkkäistä kuukausittaista annosta.

Alkuvaiheen 6 kuukausittaisen annoksen jälkeen 2 mg afliberseptiä aluksi saaneeseen haaraan satunnaistetut potilaat siirrettiin saamaan 6 mg farisimabia, jolloin heidän oli mahdollista saada 6 mg farisimabia joustavana annostuksena enintään Q16W-antovälillä, jolloin antoväliä voitiin pidentää 4 viikkoa kerrallaan tai lyhentää 4, 8 tai 12 viikolla näöntarkkuutta ja anatomista sairautta koskevien ennalta määriteltyjen aktiivisuuskriteerien automatisoidun objektiivisen arvioinnin perusteella.

Tulokset

Kummassakin tutkimuksessa todettiin ensisijaista päätetapahtumaa koskeva teho, joksi määriteltiin parhaassa laseilla korjatussa näöntarkkuudessa (BCVA) 24 viikon aikapisteessä todettu muutos lähtötilanteesta ETDRS-kirjaimina pisteytettynä. Kummassakin tutkimuksessa farisimabihoitoa Q4W saaneiden potilaiden parhaan laseilla korjatun näöntarkkuuden keskimääräinen muutos lähtötilanteesta oli vähintään samanveroinen (non-inferior) niihin potilaisiin nähden, jotka saivat afliberseptiä Q4W; tällainen näkökyvyn paraneminen säilyi viikkoon 72 saakka, potilaiden siirryttyä farisimabin joustavaan annosteluun enintään Q16W-antovälillä.

≥ Q12W-antovälin (Q16W tai Q12W) saavutti viikoilla 24–68 BALATON-tutkimuksessa 81,5 % farisimabia joustavalla annostuksella enintään Q16W-antovälillä saaneista potilaista ja COMINO-tutkimuksessa 74,0 % farisimabia joustavalla annostuksella enintään Q16W-antovälillä saaneista potilaista. Näistä potilaista 72,1 % (BALATON) ja 61,6 % (COMINO) sai vähintään yhden täyden Q12W-hoitosyklin ja jatkoi hoitoa viikkoon 68 saakka ≥ Q12W-antovälillä lyhentämättä antoväliä alle

Q12W-antovälin; 1,2 % potilaista (BALATON) ja 2,5 % potilaista (COMINO) sai hoitoa viikkoon 68 saakka vain Q4W-antovälillä.

Tutkimuksissa farisimabi Q4W-haarassa todettiin ennalta määritellyssä tehon päätetapahtumassa eli NEI VFQ-25 -yhdistelmäpisteiden muutoksessa lähtötilanteesta viikkoon 24 paranemista, joka oli verrannollista afliberseptiin Q4W nähden. Farisimabi Q4W-haarassa todettiin ennalta määritellyssä tehon päätetapahtumassa eli NEI VFQ-25 -yhdistelmäpisteiden muutoksessa lähtötilanteesta viikkoon 24 myös lähinäkää vaativissa toiminnoissa ja kaukonäkää vaativissa toiminnoissa paranemista, joka oli verrannollista afliberseptiin Q4W nähden. Nämä tulokset säilyivät viikkoon 72 saakka, jolloin kaikki potilaat saivat farisimabia joustavalla annostuksella enintään Q16W-antovälillä.

Taulukko 8: Tehoa koskevat hoitotulokset BALATON-tutkimuksen 24 viikon aikapisteessä ensisijaisen päätetapahtuman käynneillä ja tutkimuksen päättyessä^a

Tehoa koskevat hoitotulokset	BALATON			
	24 viikkoa		72 viikkoa ^a	
	Farisimabi Q4W N = 276	Aflibersepti Q4W N = 277	Farisimabi Q4W- antovälistä farisimabin joustavaan annostukseen N = 276	Aflibersepti Q4W-antovälistä farisimabin joustavaan annostukseen N = 277
BCVA:n keskimääräinen muutos lähtötilanteesta ETDRS-kirjaimin pisteytettynä (95 %:n luottamusväli)	16,9 (15,7–18,1)	17,5 (16,3–18,6)	18,1 (16,9–19,4)	18,8 (17,5–20,0)
Ero keskimääräisenä muutoksena, LS (95 %:n luottamusväli)	-0,6 (-2,2–1,1)			
Niiden potilaiden osuus, joilla vähintään 15 kirjaimen parannus lähtötilanteesta (CMH-painotettu osuus, 95 %:n luottamusväli)	56,1 % (50,4–61,9 %)	60,4 % (54,7–66,0 %)	61,5 % (56,0–67,0 %)	65,8 % (60,3–71,2 %)
Ero CMH-painotuksessa, % (95 %:n luottamusväli)	-4,3 % (-12,3–3,8 %)			

^aViikkojen 64, 68, 72 keskiarvo

BCVA: paras laseilla korjattu näöntarkkuus

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

LS: pienimmät neliösummat

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

Taulukko 9: Tehoa koskevat hoitotulokset COMINO-tutkimuksen 24 viikon aikapisteessä ensisijaisen päätetapahtuman käynneillä ja tutkimuksen päättyessä^a

Tehoa koskevat hoitotulokset	COMINO			
	24 viikkoa		72 viikkoa ^a	
	Farisimabi Q4W N = 366	Aflibersepti Q4W N = 363	Farisimabi Q4W-antovälistä farisimabin joustavaan annostukseen N = 366	Aflibersepti Q4W-antovälistä farisimabin joustavaan annostukseen N = 363
BCVA:n keskimääräinen muutos lähtötilanteesta ETDRS-kirjaimin pisteytettynä (95 %:n luottamusväli)	16,9 (15,4–18,3)	17,3 (15,9–18,8)	16,9 (15,2–18,6)	17,1 (15,4–18,8)
Ero keskimääräisenä muutoksena, LS (95 %:n luottamusväli)	-0,4 (-2,5–1,6)			
Niiden potilaiden osuus, joilla vähintään 15 kirjaimen parannus lähtötilanteesta (CMH-painotettu osuus, 95 %:n luottamusväli)	56,6 % (51,7–61,5 %)	58,1 % (53,3–62,9 %)	57,6 % (52,8–62,5 %)	59,5 % (54,7–64,3 %)
Ero CMH-painotuksessa, % (95 %:n luottamusväli)	-1,5 % (-8,4–5,3 %)			

^aViikkojen 64, 68, 72 keskiarvo

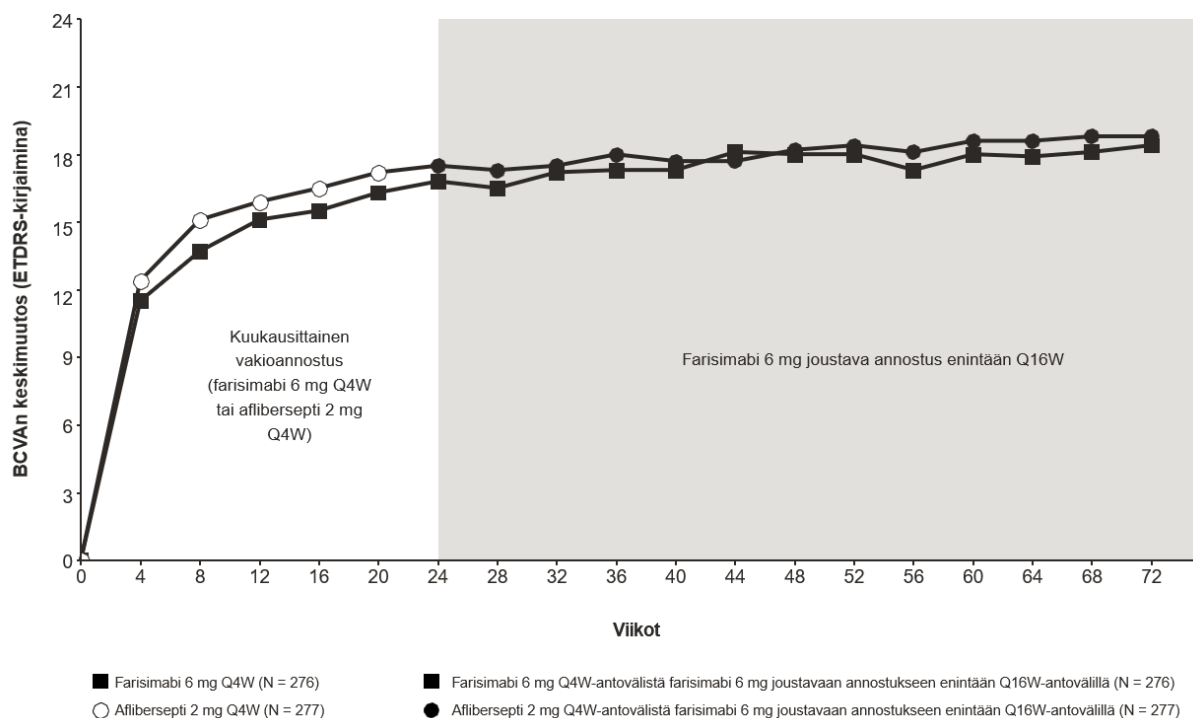
BCVA: paras laseilla korjattu näöntarkkuus

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

LS: pienimmät neliösummat

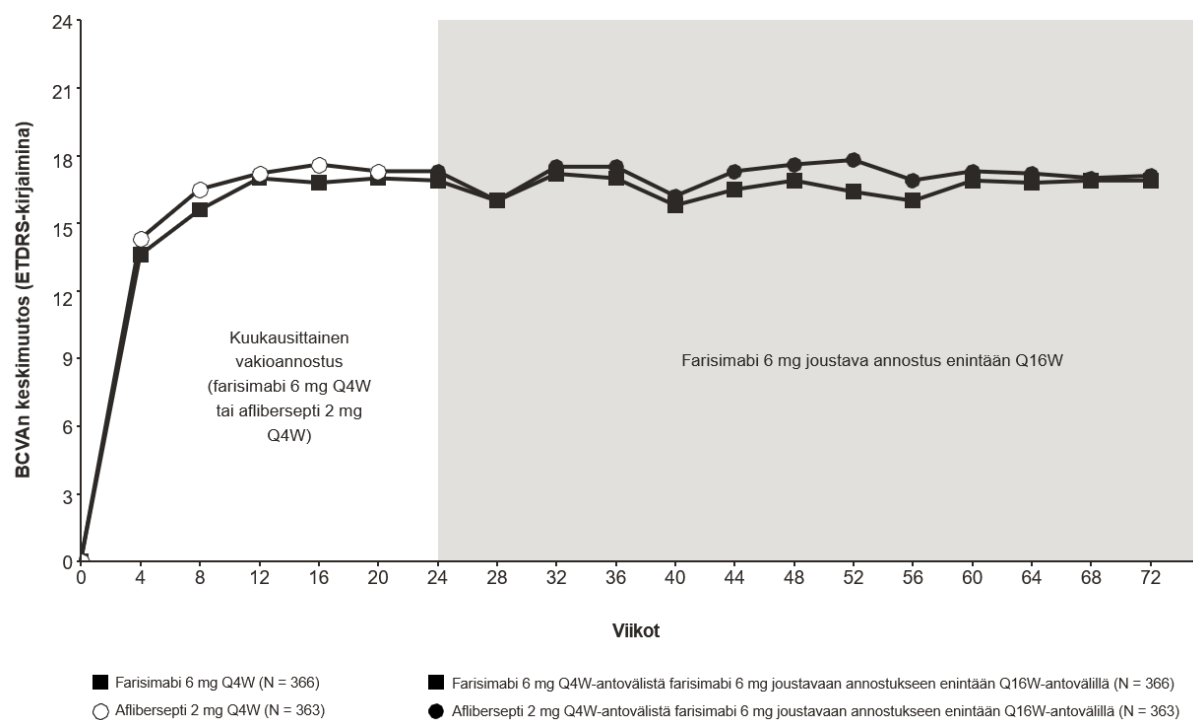
CMH: Cochran–Mantel–Haenszelin menetelmä; tilastollinen testi, jolla muodostetaan arvio yhteydestä binaariseen hoitotulokseen ja jota käytetään luokkamuuttujien arviointiin.

Kuva 3: Näöntarkkuuden keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikkoon 72; BALATON-tutkimus



Farisimabihoito 6 mg:n joustavalla annostuksella enintään Q16W-antovälillä aloitettiin viikolla 24, mutta kaikki potilaat eivät saaneet farisimabia viikolla 24.

Kuva 4: Näöntarkkuuden keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikkoon 72; COMINO-tutkimus



Farisimabihoito 6 mg:n joustavalla annostuksella enintään Q16W-antovälillä aloitettiin viikolla 24, mutta kaikki potilaat eivät saaneet farisimabia viikolla 24.

Viikkoon 24 mennessä silmiin liittyvien haittavaikutusten ilmaantuvuus tutkittavassa silmässä oli farisimabin Q4W-haarassa 20,1 % ja afliberseptin Q4W-haarassa 24,6 % ja silmiin liittymättömien haittavaikutusten ilmaantuvuus oli farisimabin Q4W-haarassa 32,9 % ja afliberseptin Q4W-haarassa 36,4 % (ks. kohta 4.8).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset farisimabin käytöstä kostean silmänpohjan ikärappeuman, diabeettisen makulaturvotuksen ja verkkokalvon laskimotukoksen hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Farisimabi injektoidaan lasiaiseen, jotta silmään saadaan paikallinen vaikutus.

Imeytyminen ja jakautuminen

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

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

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

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

Biotransformaatio ja eliminaatio

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

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

Farmakokineettinen analyysi potilaista, joilla on neovaskulaarinen (kosteaa) silmänpohjan ikärappeuma, diabeettista makulaturvotusta tai verkkokalvon laskimotukos ($N = 2\,977$), on osoittanut, että farisimabin farmakokinetiikka on verrannollinen potilailla, joilla on neovaskulaarinen (kosteaa) silmänpohjan ikärappeuma, diabeettista makulaturvotusta tai verkkokalvon laskimotukos.

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät

Kuudessa vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa noin 58 % (1 496/2 571) potilaista, jotka satunnaistettiin saamaan farisimabihoitoa, oli ≥ 65 -vuotiaita. Populaatiofarmakokineettinen analyysi on osoittanut, että ikä vaikuttaa farisimabin farmakokinetiikkaan silmässä. Vaikutuksella ei katsota olevan kliinistä merkitystä. 65-vuotiaiden ja vanhempien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Farisimabilla ei ole tehty spesifisiä tutkimuksia munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Farmakokineettinen analyysi kaikkiin kliinisiin tutkimuksiin osallistuneista potilaista, joista 63 %:lla oli munuaisten vajaatoimintaa (lievä 38 %, keskivaikea 23 % ja vaikea 2 %), ei tuonut esiin eroja farisimabin systeemissä farmakokinetiikassa, kun farisimabi annettiin lasiaiseen. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

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

Muut potilasryhmät

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farisimabin karsinogeenisuuden tai mutageenisuuden selvittämiseksi ei ole tehty tutkimuksia.

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

Silmään annetusta farisimabista aiheutuva systeeminen altistus on hyvin vähäinen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

L-histidiini
Etikkahappo 30 % (pH:n säätöön) (E 260)
L-metioniini
Polysorbaatti 20 (E 432)
Natriumkloridi
D-sakkaroosi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kestoaika

Esitäytetty ruisku: 2 vuotta
Injektiopullo: 30 kuukautta

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Pidä esitäytetty ruisku avaamattomassa repäisypakkauksessa alkuperäisessä kartonkikotelossa. Herkkä valolle.

Avaamatonta esitäytettyä ruiskua tai injektiopulloa voidaan säilyttää ennen käyttöä huoneenlämmössä (20–25 °C) alkuperäisessä kartonkikotelossa enintään 24 tuntia.

Varmista, että injektiot annetaan heti annoksen valmistelun jälkeen.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Esitäytetty ruisku

Injektioneite, liuos, esitäytetyssä ruiskussa, jossa on (tyypin I) lasinen runko-osa ja siinä annosmerkki, butyylikumitulppa ja peukaloinnin ilmaiseva suljin (joka koostuu kärjen jäykästä korkista, kärjen butyylikumikorkista ja Luer lock -liittimestä). Ruiskussa on mäntä ja pitkä sormituki. Yksi esitäytetty ruisku sisältää 21 mg farisimabia 0,175 ml:ssa liuosta.

Pakkauskoko: yksi erittäin ohut steriili, suodattimella varustettu injektioneula (30G x ½", 0,30 mm x 12,7 mm, 5 µm) yhteispakkauksessa yhden esitäytetyn ruiskun kanssa.

Kärjen kumikorkki, kumitulppa, lasinen runko-osa ja suodattimella varustettu injektioneula ovat kosketuksissa lääkevalmisteen kanssa.

Injektiopullo

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

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

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei saa ravistaa.

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

Esitäytetty ruisku

Esitäytetty ruisku on kertakäyttöinen ja tarkoitettu vain yhden silmän hoitoon. Steriili esitäytetty ruisku tulee avata vain aseptisissa olosuhteissa. Liuos pitää ennen antoa tarkistaa silmämääräisesti. Jos havaitaan hiukkasia tai samentumaa, esitäytettyä ruiskua ei saa käyttää.

Esitäytetty ruisku sisältää farisimabia enemmän kuin suositellun 6 mg:n annoksen (vastaa 0,05 ml:aa). Yksi esitäytetty ruisku sisältää 21 mg farisimabia 0,175 ml:ssa liuosta. Ylimääräinen tilavuus on poistettava ennen injektiota.

Älä käytä, jos pakkaus, esitäytetty ruisku ja/tai suodattimella varustettu injektioneula ovat vaurioituneet tai niiden viimeinen käyttöpäivämäärä on ohitettu. Yksityiskohtaiset käyttöohjeet ovat pakkausselosteessa.

Injektiopullo

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

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Esitäytetyn ruiskun käyttöohjeet:

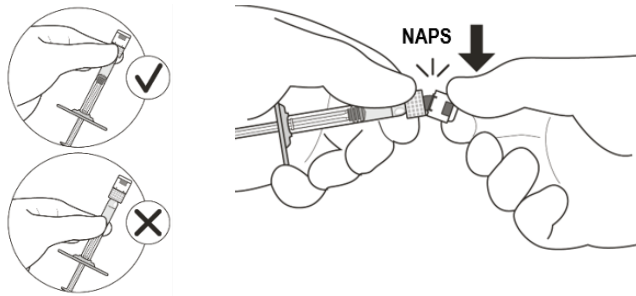
Noudata ruiskun poistamisessa repäisypakkauksestaan (vaihe 1) ja kaikissa seuraavissa vaiheissa aseptista tekniikkaa.

Huom. Annos on asetettava 0,05 ml:n annosmerkin kohdalle.

Avaa repäisypakkaus ja poista ruiskun korkki

- 1 Vedä ruiskun repäisypakkauksen kansi irti ja poista esitäytetty ruisku repäisypakkauksesta aseptisesti.
- 2 Pitele ruiskua valkoisesta kaulusosasta ja napsauta ruiskun korkki irti (**ks. kuva C**).

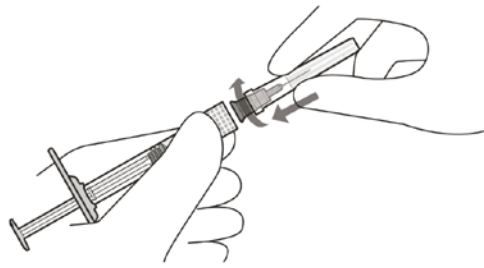
Älä kierrä korkkia irti.



Kuva C

Kiinnitä suodattimella varustettu injektioneula

- 3 Poista suodattimella varustettu injektioneula pakkauksestaan aseptisesti.
- 4 Kiinnitä suodattimella varustettu injektioneula aseptisesti ja tukevasti kiinni Luer lock -ruiskuun (**ks. kuva D**).



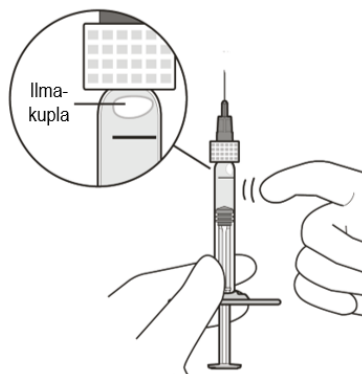
Kuva D

Käytä antoon vain
pakkaukseen sisältyvää
suodattimella varustettua
injektioneulaa

- 5 Irrota neulansuojus vetämällä se varovasti suoraan irti.

Poista ilmakuplat

- 6 Pitele ruiskua suodattimella varustettu injektioneula ylöspäin osoittaen ja tarkista, onko ruiskussa ilmakuplia.
- 7 Jos näet ilmakuplia, naputtele ruiskua varovasti sormella, kunnes kuplat nousevat yläosaan (ks. kuva E).

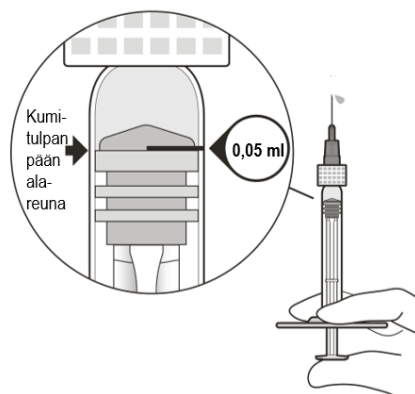


Kuva E

Säädä lääkevalmisteannos ja poista ilma

- 8 Pitele ruiskua silmiesi tasolla ja paina mäntää **hitaasti**, kunnes **kumitulpan** **pään alareuna** on 0,05 ml:n annosmerkin kohdalla (**ks. kuva F**). Näin ilma ja ylimääräinen tilavuus poistuvat ruiskusta ja jäljelle jää 0,05 ml:n annos.

Varmista, että injektio annetaan **heti** annoksen valmistelun jälkeen.



Kuva F

Injektion antaminen

- 9** Injektio on annettava aseptisissä olosuhteissa.

Injisoi **hitaasti**, kunnes kumitulppa on painettu ruiskun pohjaan ja 0,05 ml:n tilavuus on siten annettu.

Älä laita neulansuojusta takaisin suodattimella varustetun injektioneulan päälle tai irrota neulaa ruiskusta.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/22/1683/001
EU/1/22/1683/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15. syyskuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

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

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

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

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
Saksa

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

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

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

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

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

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

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

• **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

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

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

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

- potilaan tietopaketti

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

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

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
KARTONKIKOTELO
ESITÄYTETTY RUISKU

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vabysmo 120 mg/ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
farisimabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi ml liuosta sisältää 120 mg farisimabia.
Yksi esitäytetty ruisku sisältää 21 mg farisimabia 0,175 ml:ssa liuosta.

3. LUETTELO APUAINEISTA

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

Ks. lisätietoja pakkausselosteesta

Sisältää myös: L-histidine, acetic acid, L-methionine, polysorbate 20, sodium chloride, sucrose, water for injections.

Ks. lisätietoja pakkausselosteesta

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

21 mg/0,175 ml

Ruiskusta saa yhden kerta-annoksen 6 mg/0,05 ml

1 esitäytetty ruisku

1 suodattimella varustettu injektioneula

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lasiaseen

Vain kertakäyttöön

Lue pakkausseloste ennen käyttöä

Repäisy-pakkauksen avaamisen jälkeen käsittely on tapahduttava aseptisissä olosuhteissa

Huomio:

Käytä antoon vain pakkaukseen sisältyvää suodattimella varustettua injektioneulaa

Annos on asetettava 0,05 ml:n annosmerkin kohdalle

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa

Ei saa jäätyä

Pidä avaamaton repäisypakkaus alkuperäisessä kartonkikotelossa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Saksa

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/22/1683/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSEN FOLIOSSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
ESITÄYTETTY RUISKU**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vabysmo 120 mg/ml injektioneste, liuos
farisimabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

21 mg/0,175 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Vain kertakäyttöön

Lue pakkausseloste ennen käyttöä

Lasiaseen

Käytä antoon vain pakkaukseen sisältyvää suodattimella varustettua injektioneulaa

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa

Ei saa jäätyä

Herkkä valolle

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/22/1683/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ESITÄYTETTY RUISKU**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Vabysmo 120 mg/ml injektio
farisimabi
Lasiaseen

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

21 mg/0,175 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
ULKOKOTELO
INJEKTIOPULLO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vabysmo 120 mg/ml injektioneste, liuos
farisimabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

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

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

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

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

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

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

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

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/22/1683/001

13. ERÄNUMERO

Lot

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

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Vabysmo 120 mg/ml injektioneste, liuos
farisimabi
Lasiaseen

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

28,8 mg/0,24 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Vabysmo 120 mg/ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku farisimabi

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

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

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Vabysmo on ja mihin sitä käytetään

Mitä Vabysmo on ja mihin sitä käytetään

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

Lääkäri antaa Vabysmo-pistoksen silmään seuraavien silmäsairauksien hoitoon aikuisilla:

- kostea silmänpohjan ikärappeuma
- diabeettisesta makulaturvotuksesta aiheutuva näkökyvyn heikkeneminen
- verkkokalvon laskimotukoksesta (verkkokalvon haaralaskimotukos tai verkkokalvon keskuslaskimotukos) johtuvan makulaturvotuksen aiheuttaman näkökyvyn heikkeneminen.

Nämä sairaudet vaikuttavat verkkokalvon (silmän takaosan valoa aistiva kerros) keskiosaan eli makulaan, jossa on keskeinen tarkan näön keskus. Kostea silmänpohjan ikärappeuma aiheutuu poikkeavien verisuonten kasvusta. Niistä vuotaa makulaan verta ja nestettä. Diabeettinen makulaturvotus aiheutuu verisuonten vuotamisesta, mikä aiheuttaa makulan turpoamisen. Verkkokalvon keskuslaskimotukos on verta pois verkkokalvosta kuljettavan pääasiallisen verisuonen tukos, ja verkkokalvon haaralaskimotukos on puolestaan pääverisuonen yhden pienemmän haaran tukos. Näissä verisuonissa noussut paine aiheuttaa nesteen vuotamista verkkokalvoon, jolloin makula turpoaa (makulaturvotus).

Miten Vabysmo vaikuttaa

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

poikkeavien verisuonten kasvua, vuotamista ja siten turvotusta. Vabysmo voi lievittää näitä sairauksia ja/tai hidastaa niiden pahenemista ja siten ylläpitää tai jopa parantaa näkökykyä.

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

Sinulle ei saa antaa Vabysmo-valmistetta

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

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

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen Vabysmo-valmisteen saamista

- jos sinulla on silmänpainetauti eli glaukooma (silmäsairaus, joka tavallisesti aiheutuu korkeasta silmänpaineesta)
- jos sinulla on aiemmin ollut näkökentässä valonvälähdyksiä tai lasiaiskellujia (tummia kelluvia pilkkuja) ja jos lasiaiskellujien koko tai määrä on äkillisesti suurentunut
- jos olet ollut silmäleikkauksessa edeltävien 4 viikon aikana tai jos sinulle suunnitellaan silmäleikkausta seuraavien neljän viikon aikana
- jos sinulla on joskus ollut jokin silmänsairaus tai olet saanut silmään hoitoa.

Kerro lääkärille heti

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

Sinun on lisäksi tärkeää olla tietoinen, että

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

Joidenkin Vabysmo-valmisteen kanssa samankaltaisesti vaikuttavien lääkkeiden käyttöön tiedetään liittyvän verisuonet tukkivien veritulppien riski (valtimotromboemboliset tapahtumat); ne voivat johtaa sydäninfarktiin tai aivohalvaukseen. Silmään annettavan Vabysmo-pistoksen jälkeen pieniä määriä lääkettä pääsee vereen, joten tällaisten tapahtumien riski on teoriassa mahdollinen.

Hoidosta seuraavissa tilanteissa on vain rajallisesti kokemusta:

- potilaat, joilla on aktiivisia infektioita
- potilaat, joilla on kostea silmänpohjan ikärappeuma tai verkkokalvon laskimotukos ja jotka ovat iältään 85-vuotiaita tai sitä vanhempia
- potilaat, joilla on tyypin I diabeteksesta johtuva diabeettinen makulaturvotus
- diabetespotilaat, joiden keskimääräinen verensokeriarvo on korkea (HbA1c yli 10 %)
- diabetespotilaat, joilla on diabeteksesta aiheutuva silmänsairaus nimeltään proliferatiivinen diabeettinen retinopatia
- diabetespotilaat, joilla on korkea verenpaine (yli 140/90 mmHg) ja verisuonitauti

- potilaat, joilla on diabeettista makulaturvotusta ja jotka saavat injektioita pitkään alle 8 viikon välein.

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

Hoidosta seuraavassa tilanteessa ei ole kokemusta:

- potilaat, joilla on diabetes tai verkkokalvon laskimotukos ja joiden korkea verenpaine on huonossa hoitotasapainossa.

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

Lapset ja nuoret

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

Muut lääkevalmisteet ja Vabysmo

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

Raskaus ja imetys

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

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

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

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

Ajaminen ja koneiden käyttö

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

Vabysmo sisältää natriumia

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

Vabysmo sisältää polysorbaattia

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,02 mg polysorbaattia per 0,05 ml:n annos. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita. Jos sinulla on allergioita, kerro asiasta lääkärille.

3. Miten Vabysmo-valmistetta käytetään

Miten Vabysmo-valmistetta annetaan

Suositteltu annos on 6 mg farisimabia.

Kostea silmänpohjan ikärappeuma

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

Diabeettisesta makulaturvotuksesta ja verkkokalvon laskimotukoksen (verkkokalvon haaralaskimotukos tai verkkokalvon keskuslaskimotukos) seurauksena kehittyneestä makulaturvotuksesta aiheutunut näkökyvyn heikkeneminen

- Saat yhden pistoksen joka kuukausi vähintään 3 kuukauden ajan.
- Sen jälkeen saat pistoksia harvemmin. Lääkäri päättää pistosten antovälin silmäsairautesi perusteella.

Antotapa

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

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

Miten kauan Vabysmo-hoito kestää

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

Jos Vabysmo-annos jää saamatta

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

Jos lopetat Vabysmo-valmisteen käytön

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

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

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

Jotkut haittavaikutukset voivat olla vakavia

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

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

Muut mahdolliset haittavaikutukset

Vabysmo-hoidon jälkeen ilmeneviä muita mahdollisia haittavaikutuksia luetellaan seuraavassa.

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

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

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

- ei ole.

Yleiset (voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä kymmenestä):

- samentunut silmän mykiö (kaihi).
- yhden silmän takaosan kerroksen repeämä (verkkokalvon pigmenttiepiteelin repeämä – vain kostea silmänpohjan ikärappeuma)
- silmän sisäosan hyytelömäisen aineen irtauma (lasiaisen irtauma)
- paineen nousu silmän sisällä (kohonnut silmänpaine)
- verenvuoto silmän ulomman kerroksen pienistä verisuonista (sidekalvon verenvuoto)
- liikkuvat pilkut tai tummat hahmot näkökentässä (lasiaiskellujat)
- silmäkipu.

Melko harvinaiset (voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä sadasta):

- silmän sisäosan vakava tulehdus tai infektio (endoftalmiitti)
- silmän sisäosan hyytelömäisen aineen tulehdus / silmän punoitus (vitreiitti)
- silmän värikalvon ja sen liitännäiskudosten tulehdus (iriitti, iridosykliitti, uveiitti)
- silmänsisäinen verenvuoto (lasiaisverenvuoto)
- epämukavuuden tunne silmässä
- kutina (silmän kutina)
- verkkokalvon (silmän valoa aistivan takaosan) repeämä
- silmän punoitus (silmän/sidekalvon hyperemia)
- rikan tunne silmässä
- näön sumeneminen
- heikentynyt näöntarkkuus (vähentynyt näöntarkkuus)
- kipu toimenpiteen aikana (toimenpiteeseen liittyvä kipu)
- verkkokalvon irtauma
- lisääntynyt kyynelten tuotanto (lisääntynyt kyynelvuoto)
- sarveiskalvon naarmu, värikalvoa silmämunassa peittävän kirkkaan kerroksen vaurio (sarveiskalvon naarmu)
- silmä-ärsytys.

Harvinaiset (voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä tuhannesta):

- tilapäisesti heikentynyt näöntarkkuus (tilapäisesti vähentynyt näöntarkkuus)
- vammasta aiheutuva mykiön samentuminen (traumaperäinen kaihi).

Tuntematon

- verkkokalvon vaskuliitti (silmän takaosan verisuonten tulehdus)

- verkkokalvon okklusiivinen vaskuliitti (verisuonten tukkeutuminen silmän takaosassa, tyypillisesti tulehduksen yhteydessä).

Joidenkin Vabysmo-valmisteen kanssa samankaltaisesti vaikuttavien lääkkeiden käyttöön tiedetään liittyvän verisuonet tukkivien veritulppien riski (valtimotromboemboliset tapahtumat); ne voivat johtaa sydäninfarktiin tai aivohalvaukseen. Silmään annettavan Vabysmo-pistoksen jälkeen pieniä määriä lääkettä pääsee vereen, joten tällaisten tapahtumien riski on teoriassa mahdollinen.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

5. Vabysmo-valmisteen säilyttäminen

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä avaamaton repäisy pakkaus alkuperäisessä kartonkikotelossa. Esitötetty ruisku on herkkä valolle.

Esitötettyä ruiskua voidaan säilyttää huoneenlämmössä (20–25 °C) alkuperäisessä kartonkikotelossa enintään 24 tuntia.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Vabysmo sisältää

- Vaikuttava aine on farisimabi. Yksi ml injektionestettä, liuosta, sisältää 120 mg farisimabia. Yksi esitötetty ruisku sisältää 21 mg farisimabia 0,175 ml:ssa liuosta. Tästä saadaan käyttöannokseksi 0,05 ml:n kerta-annos liuosta, joka sisältää 6 mg farisimabia.
- Muut aineet ovat L-histidiini, etikkahappo 30 % (E 260), L-metioniini, natriumkloridi, sakkaroosi, polysorbaatti 20 (E 432), injektionesteisiin käytettävä vesi (ks. kohta 2 ”Vabysmo sisältää natriumia” ja ”Vabysmo sisältää polysorbaattia”).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Vabysmo 120 mg/ml injektioneste, liuos, (injektioneste) esitötetyssä ruiskussa on kirkas tai opalisoiva, väritön tai ruskehtavankeltainen liuos.

Pakkauskoko: yksi erittäin ohut steriili, suodattimella varustettu injektioneula (30G x ½”, 0,30 mm x 12,7 mm, 5 µm) yhteispakkauksessa yhden esitötetyn ruiskun kanssa. Vain kertakäyttöön.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

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
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Portugal

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

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

Latvija

Roche Latvija SIA

Tel: +371 - 6 7039831

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<https://www.ema.europa.eu>.

<----->

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Esitäytetyn ruiskun käyttöohjeet:

Ennen aloittamista



Lue kaikki ohjeet huolellisesti ennen Vabysmo-valmisteen käyttöä.

Vabysmo-pakkaukseen sisältyy:



Steriili esitäytetty ruisku avaamattomassa repäisypakkauksessa. Esitäytetty ruisku on tarkoitettu vain kerta-annoksen antamiseen.



Steriili, erittäin ohut (30G x ½”) suodattimella varustettu injektioneula, jonka kannassa on sisäänrakennettu suodatin. Suodattimella varustettu injektioneula on tarkoitettu vain kertakäyttöön.

Käytä antoon vain pakkaukseen sisältyvää suodattimella varustettua injektioneulaa, sillä se on suunniteltu varmistamaan, että lääkevalmisteen käyttö silmään on turvallista.



Vabysmo pitää säilyttää jääkaapissa 2–8 °C:n lämpötilassa.

Ei saa jäätyä.



Anna Vabysmo-valmisteen lämmetä huoneenlämpöiseksi (20–25 °C) ennen kuin siirryt sen antamiseen.



Pidä avaamaton repäisypakkaus ennen käyttöä alkuperäisessä kartonkikotelossa.

Esitäytetty ruisku on herkkä valolle. Esitäytettyä ruiskua voidaan säilyttää huoneenlämmössä alkuperäisessä kartonkikotelossa enintään **24 tuntia**.



Vabysmo-valmiste pitää tarkistaa silmämääräisesti ennen antoa.

Ei saa käyttää, jos kartonkikotelon sinettejä on peukaloitu.

Ei saa käyttää, jos pakkaus, esitäytetty ruisku ja/tai suodattimella varustettu injektioneula on vaurioitunut, niiden viimeinen käyttöpäivämäärä on ohitettu tai niitä on peukaloitu.

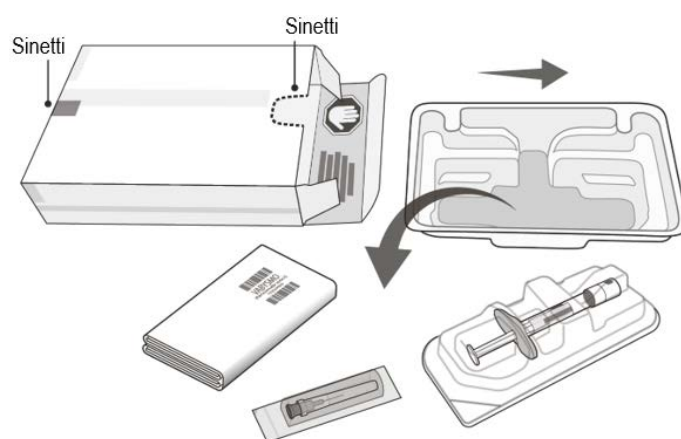
Ei saa käyttää, jos suodattimella varustettu injektioneula puuttuu.

Sormitukea **ei saa** poistaa ruiskusta.

Ei saa käyttää, jos ruiskun korkki on irrotettu Luer lock -liittimestä.

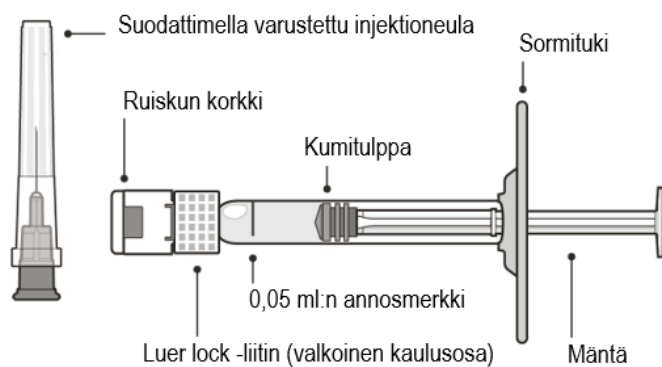
Ei saa käyttää, jos havaitaan hiukkasia, samentumaa tai värimuutos. Vabysmo on kirkas tai opalisoiva ja väritön tai ruskehtavankeltainen nestemäinen liuos.

Kartonkikotelon sisältö



Kuva A

Antolaitteen kuvaus



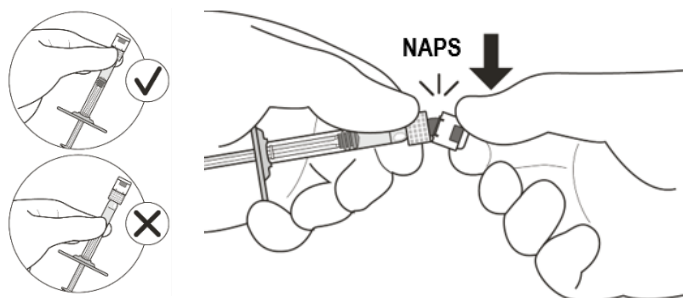
Kuva B

Noudata ruiskun poistamisessa repäisypakkauksestaan (vaihe 1) ja kaikissa seuraavissa vaiheissa aseptista tekniikkaa.

Avaa repäisypakkaus ja poista ruiskun korkki

- 1 Vedä ruiskun repäisypakkauksen kansi irti ja poista esitäytetty ruisku repäisypakkauksesta aseptisesti.
- 2 Pitele ruiskua valkoisesta kaulusosasta ja napsauta ruiskun korkki irti (**ks. kuva C**).

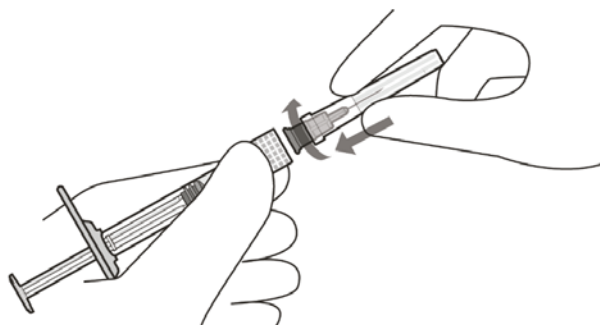
Älä kierrä korkkia irti.



Kuva C

Kiinnitä suodattimella varustettu injektioneula

- 3 Poista suodattimella varustettu injektioneula pakkauksestaan aseptisesti.
- 4 Kiinnitä suodattimella varustettu injektioneula aseptisesti ja tukevasti kiinni Luer lock -ruiskuun (**ks. kuva D**).



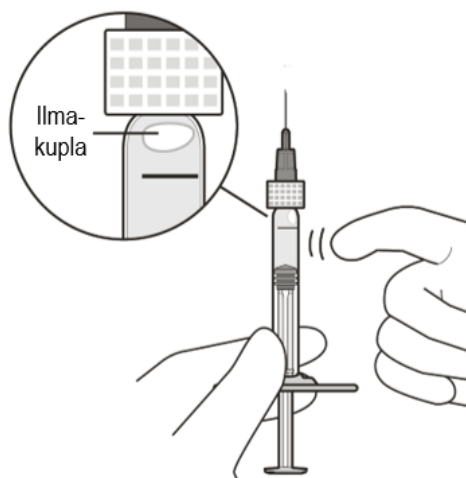
Kuva D

Käytä antoon vain pakkaukseen sisältyvää suodattimella varustettua injektioneulaa

- 5 Irrota neulansuojus vetämällä se varovasti suoraan irti.

Poista ilmakuplat

- 6 Pitele ruiskua suodattimella varustettu injektioneula ylöspäin osoittaen ja tarkista, onko ruiskussa ilmakuplia.
- 7 Jos näet ilmakuplia, naputtele ruiskua varovasti sormella, kunnes kuplat nousevat yläosaan (**ks. kuva E**).

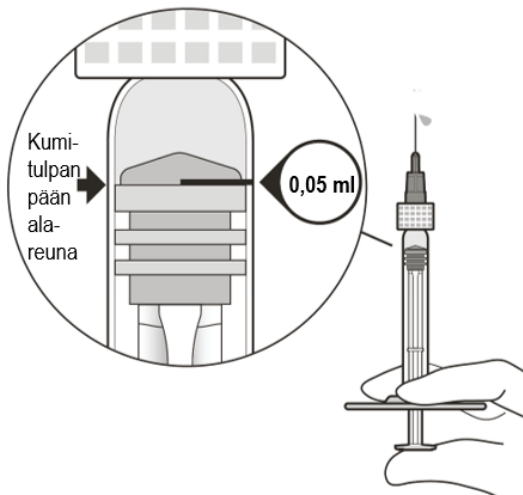


Kuva E

Säädä lääkevalmisteannos ja poista ilma

- 8 Pitele ruiskua silmiesi tasolla ja paina mäntää **hitaasti**, kunnes **kumitulpan** **pään alareuna** on 0,05 ml:n annosmerkin kohdalla (**ks. kuva F**). Näin ilma ja ylimääräinen tilavuus poistuvat ruiskusta ja jäljelle jää 0,05 ml:n annos.

Varmista, että injektio annetaan **heti** annoksen valmistelun jälkeen.



Kuva F

Injektion antaminen

- 9 Injektio on annettava aseptisissä olosuhteissa.

Injisoi **hitaasti**, kunnes kumitulppa on painettu ruiskun pohjaan ja 0,05 ml:n tilavuus on siten annettu.

Älä laita neulansuojusta takaisin suodattimella varustetun injektioneulan päälle tai irrota neulaa ruiskusta.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Vabysmo 120 mg/ml injektioneste, liuos farisimabi

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

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

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Vabysmo on ja mihin sitä käytetään

Mitä Vabysmo on ja mihin sitä käytetään

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

Lääkäri antaa Vabysmo-pistoksen silmään seuraavien silmäsairauksien hoitoon aikuisilla:

- kostea silmänpohjan ikärappeuma
- diabeettisesta makulaturvotuksesta aiheutuva näkökyvyn heikkeneminen
- verkkokalvon laskimotukoksesta (verkkokalvon haaralaskimotukos tai verkkokalvon keskuslaskimotukos) johtuvan makulaturvotuksen aiheuttaman näkökyvyn heikkeneminen.

Nämä sairaudet vaikuttavat verkkokalvon (silmän takaosan valoa aistiva kerros) keskiosaan eli makulaan, jossa on keskeinen tarkkan näön keskus. Kostea silmänpohjan ikärappeuma aiheutuu poikkeavien verisuonten kasvusta. Niistä vuotaa makulaan verta ja nestettä. Diabeettinen makulaturvotus aiheutuu verisuonten vuotamisesta, mikä aiheuttaa makulan turpoamisen. Verkkokalvon keskuslaskimotukos on verta pois verkkokalvosta kuljettavan pääasiallisen verisuonen tukos, ja verkkokalvon haaralaskimotukos on puolestaan pääverisuonen yhden pienemmän haaran tukos. Näissä verisuonissa noussut paine aiheuttaa nesteen vuotamista verkkokalvoon, jolloin makula turpoaa (makulaturvotus).

Miten Vabysmo vaikuttaa

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

poikkeavien verisuonten kasvua, vuotamista ja siten turvotusta. Vabysmo voi lievittää näitä sairauksia ja/tai hidastaa niiden pahenemista ja siten ylläpitää tai jopa parantaa näkökykyä.

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

Sinulle ei saa antaa Vabysmo-valmistetta

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

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

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen Vabysmo-valmisteen saamista

- jos sinulla on silmänpainetauti eli glaukooma (silmäsairaus, joka tavallisesti aiheutuu korkeasta silmänpaineesta)
- jos sinulla on aiemmin ollut näkökentässä valonvälähdyksiä tai lasiaiskellujia (tummia kelluvia pilkkuja) ja jos lasiaiskellujien koko tai määrä on äkillisesti suurentunut
- jos olet ollut silmäleikkauksessa edeltävien 4 viikon aikana tai jos sinulle suunnitellaan silmäleikkausta seuraavien 4 viikon aikana
- jos sinulla on joskus ollut jokin silmänsairaus tai olet saanut silmään hoitoa.

Kerro lääkärille heti

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

Sinun on lisäksi tärkeää olla tietoinen, että

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

Joidenkin Vabysmo-valmisteen kanssa samankaltaisesti vaikuttavien lääkkeiden käyttöön tiedetään liittyvän verisuonet tukkivien veritulppien riski (valtimotromboemboliset tapahtumat); ne voivat johtaa sydäninfarktiin tai aivohalvaukseen. Silmään annettavan Vabysmo-pistoksen jälkeen pieniä määriä lääkettä pääsee vereen, joten tällaisten tapahtumien riski on teoriassa mahdollinen.

Hoidosta seuraavissa tilanteissa on vain rajallisesti kokemusta:

- potilaat, joilla on aktiivisia infektioita
- potilaat, joilla on kostea silmänpohjan ikärappeuma tai verkkokalvon laskimotukos ja jotka ovat iältään 85-vuotiaita tai sitä vanhempia
- potilaat, joilla on tyypin I diabeteksesta johtuva diabeettinen makulaturvotus
- diabetespotilaat, joiden keskimääräinen verensokeriarvo on korkea (HbA1c yli 10 %)
- diabetespotilaat, joilla on diabeteksesta aiheutuva silmänsairaus nimeltään proliferatiivinen diabeettinen retinopatia
- diabetespotilaat, joilla on korkea verenpaine (yli 140/90 mmHg) ja verisuonitauti

- potilaat, joilla on diabeettista makulaturvotusta ja jotka saavat injektioita pitkään alle 8 viikon välein.

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

Hoidosta seuraavassa tilanteessa ei ole kokemusta:

- potilaat, joilla on diabetes tai verkkokalvon laskimotukos ja joiden korkea verenpaine on huonossa hoitotasapainossa.

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

Lapset ja nuoret

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

Muut lääkevalmisteet ja Vabysmo

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

Raskaus ja imetys

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

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

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

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

Ajaminen ja koneiden käyttö

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

Vabysmo sisältää natriumia

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

Vabysmo sisältää polysorbaattia

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,02 mg polysorbaattia per 0,05 ml:n annos. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita. Jos sinulla on allergioita, kerro asiasta lääkärille.

3. Miten Vabysmo-valmistetta käytetään

Miten Vabysmo-valmistetta annetaan

Suositteltu annos on 6 mg farisimabia.

Kostea silmänpohjan ikärappeuma

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

Diabeettisesta makulaturvotuksesta ja verkkokalvon laskimotukoksen (verkkokalvon haaralaskimotukos tai verkkokalvon keskuslaskimotukos) seurauksena kehittyneestä makulaturvotuksesta aiheutunut näkökyvyn heikkeneminen

- Saat yhden pistoksen joka kuukausi vähintään 3 kuukauden ajan.
- Sen jälkeen saat pistoksia harvemmin. Lääkäri päättää pistosten antovälin silmäsairautesi perusteella.

Antotapa

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

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

Miten kauan Vabysmo-hoito kestää

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

Jos Vabysmo-annos jää saamatta

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

Jos lopetat Vabysmo-valmisteen käytön

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

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

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

Jotkut haittavaikutukset voivat olla vakavia

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

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

Muut mahdolliset haittavaikutukset

Vabysmo-hoidon jälkeen ilmeneviä muita mahdollisia haittavaikutuksia luetellaan seuraavassa.

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

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

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

- ei ole.

Yleiset (voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä kymmenestä):

- samentunut silmän mykiö (kaihi).
- yhden silmän takaosan kerroksen repeämä (verkkokalvon pigmenttiepiteelin repeämä – vain kostea silmänpohjan ikärappeuma)
- silmän sisäosan hyytelömäisen aineen irtauma (lasiaisen irtauma)
- paineen nousu silmän sisällä (kohonnut silmänpaine)
- verenvuoto silmän ulomman kerroksen pienistä verisuonista (sidekalvon verenvuoto)
- liikkuvat pilkut tai tummat hahmot näkökentässä (lasiaiskellujat)
- silmäkipu.

Melko harvinaiset (voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä sadasta):

- silmän sisäosan vakava tulehdus tai infektio (endoftalmiitti)
- silmän sisäosan hyytelömäisen aineen tulehdus / silmän punoitus (vitreiitti)
- silmän värikalvon ja sen liitännäiskudosten tulehdus (iriitti, iridosykliitti, uveiitti)
- silmänsisäinen verenvuoto (lasiaisverenvuoto)
- epämukavuuden tunne silmässä
- kutina (silmän kutina)
- verkkokalvon (silmän valoa aistivan takaosan) repeämä
- silmän punoitus (silmän/sidekalvon hyperemia)
- rikan tunne silmässä
- näön sumeneminen
- heikentynyt näöntarkkuus (vähentynyt näöntarkkuus)
- kipu toimenpiteen aikana (toimenpiteeseen liittyvä kipu)
- verkkokalvon irtauma
- lisääntynyt kyynelten tuotanto (lisääntynyt kyynelvuoto)
- sarveiskalvon naarmu, värikalvoa silmämunassa peittävän kirkkaan kerroksen vaurio (sarveiskalvon naarmu)
- silmä-ärsytys.

Harvinaiset (voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä tuhannesta):

- tilapäisesti heikentynyt näöntarkkuus (tilapäisesti vähentynyt näöntarkkuus)
- vammasta aiheutuva mykiön samentuminen (traumaperäinen kaihi).

Tuntematon

- verkkokalvon vaskuliitti (silmän takaosan verisuonten tulehdus)

- verkkokalvon okklusiivinen vaskuliitti (verisuonten tukkeutuminen silmän takaosassa, tyypillisesti tulehduksen yhteydessä).

Joidenkin Vabysmo-valmisteen kanssa samankaltaisesti vaikuttavien lääkkeiden käyttöön tiedetään liittyvän verisuonet tukkivien veritulppien riski (valtimotromboemboliset tapahtumat); ne voivat johtaa sydäninfarktiin tai aivohalvaukseen. Silmään annettavan Vabysmo-pistoksen jälkeen pieniä määriä lääkettä pääsee vereen, joten tällaisten tapahtumien riski on teoriassa mahdollinen.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

5. Vabysmo-valmisteen säilyttäminen

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Vabysmo sisältää

- Vaikuttava aine on farisimabi. Yksi ml injektionestettä, liuosta, sisältää 120 mg farisimabia. Yksi injektiopullo sisältää 28,8 mg farisimabia 0,24 ml:ssa liuosta. Tästä saadaan käyttöannokseksi 0,05 ml:n kerta-annos liuosta, joka sisältää 6 mg farisimabia.
- Muut aineet ovat L-histidiini, etikkahappo 30 % (E 260), L-metioniini, natriumkloridi, sakkaroosi, polysorbaatti 20 (E 432), injektionesteisiin käytettävä vesi (ks. kohta 2 ”Vabysmo sisältää natriumia” ja ”Vabysmo sisältää polysorbaattia”).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Vabysmo on kirkas tai opalisoiva, väritön tai ruskehtavankeltainen liuos.

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

Мyyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

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
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Portugal

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

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

Latvija

Roche Latvija SIA

Tel: +371 - 6 7039831

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<https://www.ema.europa.eu>.

<----->

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Injektiopullon käyttöohjeet:

Ennen aloittamista:



Lue kaikki ohjeet huolellisesti ennen Vabysmo-valmisteen käyttöä.



Vabysmo-pakkaus sisältää lasisen injektiopullon ja suodattimella varustetun siirtoneulan. Lasinen injektiopullo on kertakäyttöinen. Suodatinneula on kertakäyttöinen.



Vabysmo pitää säilyttää jääkaapissa 2–8 °C:n lämpötilassa.

Ei saa jäätyä.

Ei saa ravistaa.



Anna Vabysmo-valmisteen lämmetä huoneenlämpöiseksi (20–25 °C) ennen kuin siirryt sen antamiseen. Pidä injektiopullo alkuperäispakkauksessa. **Herkkä valolle.**

Vabysmo-injektiopulloa voidaan säilyttää huoneenlämmössä enintään **24 tuntia**.

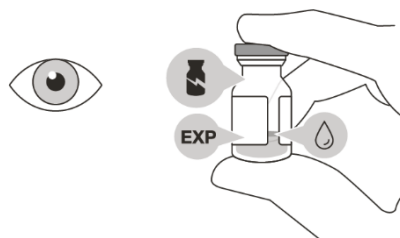


Vabysmo-injektiopullo pitää tarkistaa silmämääräisesti ennen antoa. Vabysmo on kirkas tai opalisoiiva ja väritön tai ruskehtavankeltainen nestemäinen liuos.

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

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

Noudata lasiaiseen annettavan injektion valmistelussa aseptista tekniikkaa.



Kuva A

Ota tarvikkeet esille

1 Ota esille seuraavat tarvikkeet:

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

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

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

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



Kuva B



Kuva C

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



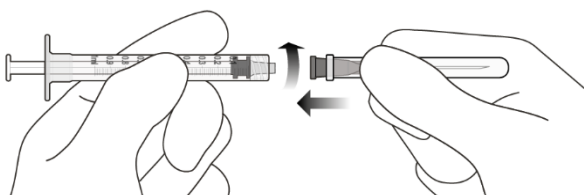
Kuva D



Kuva E

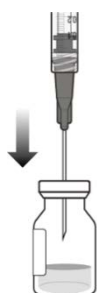
Siirrä lääkevalmiste injektiopullosta ruiskuun

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

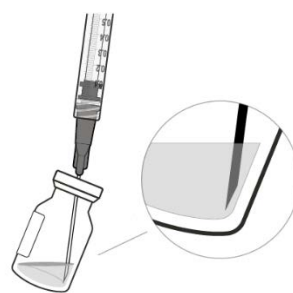


Kuva F

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

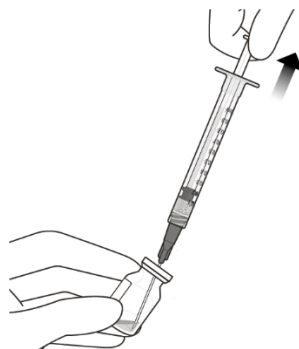


Kuva G



Kuva H

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



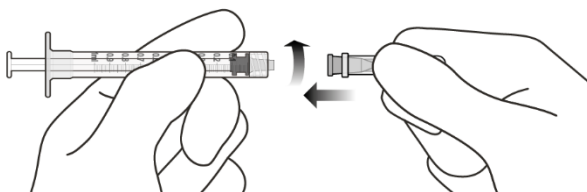
Kuva I

Kiinnitä injektioneula

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

Älä käytä suodattimella varustettua siirtoneulaa lasiaiseen annettavaan injektioon.

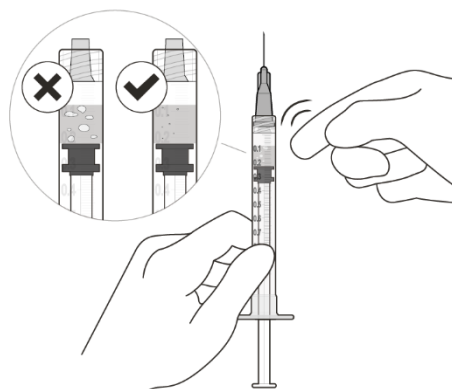
- 9 Kiinnitä injektioneula (30G x ½") aseptisesti ja tukevasti kiinni Luer lock -ruiskuun (ks. **kuva J**).



Kuva J

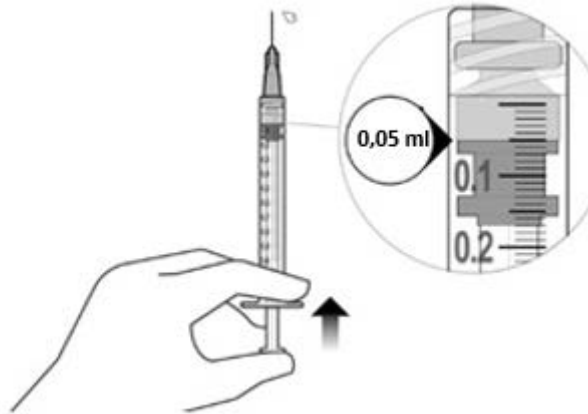
Naputtele ilmakuplat ruiskun yläosaan ja säädä lääkevalmisteannos

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



Kuva K

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



Kuva L

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

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

Jättemateriaali tai käyttämättä jäävä lääkevalmiste pitää hävittää paikallisten säädösten mukaisesti.