

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Vabysmo 120 mg/ml otopina za injekciju

Vabysmo 120 mg/ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml otopine sadrži 120 mg faricimaba.

Napunjena štrcaljka

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 21 mg faricimaba u 0,175 ml otopine. Time se osigurava iskoristiva količina dostatna za isporuku jedne doze od 0,05 ml otopine koja sadrži 6 mg faricimaba.

Bočica

Jedna bočica sadrži 28,8 mg faricimaba u 0,24 ml otopine. Time se osigurava iskoristiva količina dostatna za isporuku jedne doze od 0,05 ml otopine koja sadrži 6 mg faricimaba.

Faricimab je humanizirano protutijelo koje se proizvodi u staničnoj kulturi sisavaca (stanice jajnika kineskog hrčka, engl. *Chinese Hamster Ovary* (CHO)) tehnologijom rekombinantne DNA.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Svakih 0,05 ml otopine sadrži 0,02 mg polisorbata i 0,07 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija)

Bistra do opalescentna, bezbojna do smečkastožuta otopina pH vrijednosti 5,5 i osmolalnosti 270 – 370 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Vabysmo je indiciran u odraslih bolesnika za liječenje:

- neovaskularne (vlažne) senilne makularne degeneracije (engl. *neovascular age-related macular degeneration*, nAMD)
- oštećenja vida uzrokovanog dijabetičkim makularnim edemom (DME)
- oštećenja vida uzrokovanog makularnim edemom kao posljedicom okluzije mrežnične vene (engl. *retinal vein occlusion*, RVO) (okluzije ogranka mrežnične vene ili središnje mrežnične vene).

4.2 Doziranje i način primjene

Ovaj lijek mora primijeniti kvalificirani liječnik s iskustvom u primjeni intravitrealnih injekcija.

Doziranje

Neovaskularna (vlažna) senilna makularna degeneracija (nAMD)

Preporučena doza iznosi 6 mg (0,05 ml otopine), a primjenjuje se intravitrealnom injekcijom svaka 4 tjedna (jedanput mjesečno) za prve 3 doze.

Nakon toga se preporučuje procijeniti aktivnost bolesti na temelju anatomske i/ili vidne ishode 16 i/ili 20 tjedana nakon početka liječenja kako bi se liječenje moglo individualno prilagoditi. U bolesnika bez aktivne bolesti treba razmotriti primjenu faricimaba svakih 16 tjedana (4 mjeseca). U bolesnika s aktivnom bolešću treba razmotriti primjenu lijeka svakih 8 tjedana (2 mjeseca) ili 12 tjedana (3 mjeseca). Ako se anatomske i/ili vidne ishode promijene, potrebno je sukladno tome prilagoditi interval primjene lijeka, a ako se anatomske i/ili vidne ishode pogoršaju, interval primjene lijeka treba skratiti (vidjeti dio 5.1). Podaci o sigurnosti primjene uz intervale između injekcija od 8 tjedana ili manje su ograničeni (vidjeti dio 4.4). Praćenje bolesnika u periodu između primjena lijeka treba zakazati na temelju bolesnikova stanja i prema odluci liječnika, no nema zahtjeva za mjesečnim praćenjem između injekcija.

Oštećenje vida uzrokovano dijabetičkim makularnim edemom (DME) i makularni edem kao posljedica okluzije mrežnične vene (RVO)

Preporučena doza iznosi 6 mg (0,05 ml otopine), a primjenjuje se intravitrealnom injekcijom svaka 4 tjedna (jedanput mjesečno); može biti potrebno 3 ili više uzastopnih mjesečnih injekcija.

Nakon toga liječenje se individualno prilagođava prema pristupu „liječi i produži”. Na temelju prosudbe liječnika o anatomskim i/ili vidnim ishodima u bolesnika, interval primjene može se produljiti u koracima od najviše 4 tjedna. Ako se anatomske i/ili vidne ishode promijene, potrebno je sukladno tome prilagoditi interval primjene lijeka, a ako se anatomske i/ili vidne ishode pogoršaju, interval primjene lijeka treba skratiti (vidjeti dio 5.1). Interval između dviju injekcija kraći od 4 tjedna i dulji od 4 mjeseca nije ispitivan. Praćenje bolesnika u periodu između primjena lijeka treba zakazati na temelju bolesnikova stanja i prema odluci liječnika, no nema zahtjeva za mjesečnim praćenjem između injekcija.

Trajanje liječenja

Ovaj je lijek namijenjen za dugoročno liječenje. Ako vidni i/ili anatomske ishode ukazuju da bolesnik nema koristi od nastavka liječenja, primjenu lijeka treba prekinuti.

Odgođena ili propuštena doza

U slučaju odgođene ili propuštene doze bolesnik treba posjetiti liječnika radi ocjene u prvom sljedećem slobodnom terminu i nastaviti liječenje ovisno o odluci liječnika.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika u dobi od 65 ili više godina (vidjeti dio 5.2). Podaci o sigurnosti primjene u bolesnika s nAMD-om i RVO-om u dobi od ≥ 85 godina ograničeni su (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje bubrežne funkcije

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje jetrene funkcije

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene ovog lijeka u pedijatrijskoj populaciji za liječenje nAMD-a, DME-a i RVO-a.

Način primjene

Samo za intravitrealnu primjenu. Jedna napunjena štrcaljka ili bočica smije se upotrijebiti samo za liječenje jednog oka.

Prije primjene, Vabysmo treba vizualno pregledati kako bi se utvrdilo sadrži li krute čestice i je li sadržaj promijenio boju te ukoliko je to slučaj, napunjena štrcaljka ili bočica ne smije se upotrijebiti.

Postupak intravitrealne injekcije provodi se u aseptičnim uvjetima, koji uključuju kiruršku dezinfekciju ruku, uporabu sterilnog prekrivača i sterilnog spekulum za vjeđe (ili ekvivalentnog instrumenta). Prije provođenja postupka intravitrealne injekcije treba pažljivo ocijeniti ima li bolesnik u anamnezi reakcije preosjetljivosti (vidjeti dio 4.8). Prije injekcije treba primijeniti odgovarajuću anesteziju i topikalni mikrobicid širokog spektra radi dezinfekcije kože periokularnog područja, vjeđe i očne površine.

Napunjena štrcaljka

Napunjena štrcaljka sadrži suvišak volumena. Suvišan volumen mora se izbaciti prije injiciranja preporučene doze. Injiciranje cijelog volumena napunjene štrcaljke može dovesti do predoziranja.

Da biste izbacili mjehuriće zraka i suvišak lijeka, polako pritišćite klip sve dok se donji rub kupole gumenog čepa ne poravna s oznakom doze od 0,05 ml (vidjeti dijelove 4.9 i 6.6).

Iglu za injekciju s filtrom (koja je uključena u pakiranje) treba uvesti u staklovinu 3,5 – 4,0 mm posteriorno u odnosu na limbus, pri čemu treba izbjegavati horizontalni meridijan i ciljati središte očne jabučice. Zatim treba polagano ubrizgati injekcijski volumen od 0,05 ml; sljedeće injekcije treba primijeniti u drugi dio bjeloočnice.

Bočica

Iglu za injekciju (veličine 30G x 12,7 mm (½ inča), koja nije uključena u pakiranje) treba uvesti u staklovinu 3,5 – 4,0 mm posteriorno u odnosu na limbus, pri čemu treba izbjegavati horizontalni meridijan i ciljati središte očne jabučice. Zatim treba polagano ubrizgati injekcijski volumen od 0,05 ml; sljedeće injekcije treba primijeniti u drugi dio bjeloočnice.

Praćenje nakon injekcije

Nakon injekcije neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Neposredno nakon intravitrealne injekcije bolesnike treba pratiti zbog mogućih povišenja intraokularnog tlaka. Odgovarajuće praćenje može uključivati provjeru perfuzije glave vidnog živca ili tonometriju. Sterilna oprema za paracentezu treba biti dostupna za slučaj potrebe.

Nakon intravitrealne injekcije bolesnike treba uputiti da odmah prijave sve simptome koji ukazuju na endoftalmitis (npr. gubitak vida, bol u oku, crvenilo oka, fotofobiju, zamagljen vid).

Za upute o rukovanju lijekom prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Aktivna ili suspektna infekcija oka ili periokularnog područja.

Aktivna intraokularna upala.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Reakcije na intravitrealnu injekciju

Intravitrealne injekcije, uključujući one faricimaba, povezane su s pojavom endoftalmitisa, intraokularne upale, regmatogenog odignuća mrežnice, puknuća mrežnice i jatrogene traumatske katarakte (vidjeti dio 4.8). Pri primjeni lijeka Vabysmo uvijek se moraju koristiti pravilne aseptične tehnike primjene injekcije. Bolesnike treba uputiti da odmah prijave sve simptome, kao što su bol, gubitak vida, fotofobija, zamagljen vid, leteće mutnine u vidnom polju (engl. *floaters*) ili crvenilo, koji ukazuju na endoftalmitis ili bilo koju od prethodno navedenih nuspojava, kako bi se omogućilo brzo i primjereno liječenje. Bolesnici koji učestalije primaju injekcije mogu imati povećan rizik od proceduralnih komplikacija.

Povišenja intraokularnog tlaka

Prolazna povišenja intraokularnog tlaka opažena su unutar 60 minuta nakon intravitrealne injekcije, uključujući injekcije faricimaba (vidjeti dio 4.8). U bolesnika s loše kontroliranim glaukomom treba poduzeti posebne mjere opreza (Vabysmo se ne smije injicirati dok je intraokularni tlak ≥ 30 mmHg). U svim se slučajevima moraju pratiti i na odgovarajući način zbrinjavati intraokularni tlak i perfuzija glave vidnog živca.

Sistemiški učinci

Nakon intravitrealne injekcije inhibitora vaskularnog endotelnog faktora rasta (engl. *vascular endothelial growth factor*, VEGF) prijavljeni su sistemiški štetni događaji, uključujući arterijske tromboembolijske događaje te postoji teoretski rizik da bi oni mogli biti povezani s inhibicijom VEGF-a. U kliničkim ispitivanjima faricimaba u bolesnika s nAMD-om, DME-om i RVO-om opažena je niska stopa incidencije arterijskih tromboembolijskih događaja. Ograničeni su podaci o sigurnosti liječenja faricimabom u bolesnika s DME-om koji imaju visok krvni tlak ($\geq 140/90$ mmHg) i vaskularnu bolest te u bolesnika s nAMD-om i RVO-om u dobi od ≥ 85 godina.

Imunogenost

Budući da je faricimab terapijski protein, postoji mogućnost imunogenog djelovanja (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba uputiti da obavijeste liječnika o svim znakovima ili simptomima intraokularne upale, kao što su gubitak vida, bol u oku, povećana osjetljivost na svjetlost, leteće mutnine u vidnom polju ili pogoršanje crvenila oka, koji bi mogli biti klinički znakovi preosjetljivosti na faricimab (vidjeti dio 4.8).

Liječenje oba oka

Sigurnost i djelotvornost istodobne primjene faricimaba u oba oka nisu se ispitivale. Bilateralna primjena mogla bi dovesti do nuspojava u oba oka i/ili potencijalno povećati sistemsku izloženost lijeku, a time i rizik od sistemskih nuspojava. Dok ne budu dostupni podaci o primjeni u oba oka, postoji teoretski rizik vezan uz takvu primjenu faricimaba.

Istodobna primjena drugih anti-VEGF lijekova

Nema dostupnih podataka o istodobnoj primjeni faricimaba i drugih anti-VEGF lijekova u isto oko. Faricimab se ne smije primjenjivati istodobno s drugim anti-VEGF lijekovima (sistemskim ili intraokularnim).

Uporaba drugih igala za injekciju s Vabysmo napunjenom štrcaljkom

Napunjenu štrcaljku koristiti samo s iglom za injekciju s filtrom koja dolazi priložena u pakiranju. Nema dostupnih kliničkih podataka o uporabi drugih igala za injekciju s napunjenom štrcaljkom.

Odgoda liječenja

Liječenje treba odgoditi u bolesnika koji imaju:

- regmatogeno odignuće mrežnice, makularne rupe 3. ili 4. stupnja, puknuće mrežnice; liječenje se ne smije nastaviti sve dok se oštećenje na odgovarajući način ne popravi
- s liječenjem povezano smanjenje najbolje korigirane oštine vida (eng. *Best Corrected Visual Acuity*, BCVA) za ≥ 30 slova u odnosu na posljednju ocjenu oštine vida; liječenje se ne smije nastaviti prije sljedećeg planiranog termina primjene lijeka
- intraokularni tlak ≥ 30 mmHg
- subretinalno krvarenje koje zahvaća središnji dio foveje ili krvarenje koje zahvaća $\geq 50\%$ ukupne površine lezije
- intraokularni kirurški zahvat proveden unutar proteklih 28 dana ili planiran u sljedećih 28 dana; liječenje se ne smije nastaviti prije sljedećeg planiranog termina primjene lijeka

Puknuće pigmentnog epitela mrežnice

Puknuće pigmentnog epitela mrežnice komplikacija je odignuća pigmentnog epitela (engl. *pigment epithelial detachment*, PED) u bolesnika s nAMD-om. Faktori rizika povezani s razvojem puknuća pigmentnog epitela mrežnice nakon liječenja nAMD-a anti-VEGF terapijom uključuju veliko i/ili visoko odignuće pigmentnog epitela. U bolesnika koji imaju navedene faktore rizika za puknuće pigmentnog epitela mrežnice potreban je oprez pri uvođenju liječenja faricimabom. Puknuće pigmentnog epitela mrežnice često je u bolesnika s nAMD-om i PED-om koji se liječe intravitrealnim anti-VEGF lijekovima, uključujući faricimab. Stopa puknuća pigmentnog epitela mrežnice bila je viša u skupini liječenoj faricimabom (2,9%) nego u onoj koja je primala aflibercept (1,5%). Većina događaja zabilježena je tijekom razdoblja udarnog liječenja, a bila je blage do umjerene težine i nije utjecala na vid.

Populacije za koje su dostupni ograničeni podaci

Postoji samo ograničeno iskustvo u liječenju bolesnika s nAMD-om i RVO-om u dobi od ≥ 85 godina te bolesnika s DME-om koji imaju šećernu bolest tipa I, bolesnika s vrijednošću $HbA_{1c} > 10\%$, bolesnika s visokorizičnom proliferativnom dijabetičkom retinopatijom, visokim krvnim tlakom ($\geq 140/90$ mmHg) i vaskularnom bolešću, bolesnika koji se dugotrajno liječe u intervalima kraćima od 8 tjedana ili bolesnika s nAMD-om, DME-om i RVO-om koji imaju aktivne sistemske infekcije. Ograničeni su podaci o sigurnosti dugotrajne primjene injekcija u intervalima od 8 tjedana ili manje i takva primjena može biti povezana s većim rizikom od očnih i sistemskih nuspojava, uključujući ozbiljne nuspojave. Također, nema iskustva s liječenjem faricimabom u bolesnika sa šećernom bolešću ili RVO-om i nekontroliranom hipertenzijom te bolesnika s RVO-om koji nisu odgovorili na prethodnu terapiju. Pri liječenju takvih bolesnika liječnik treba uzeti u obzir spomenuti nedostatak podataka.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Sadržaj polisorbata

Ovaj lijek sadrži 0,02 mg polisorbata po dozi od 0,05 ml. Bolesnici s preosjetljivošću na polisorbate ne smiju primati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija. S obzirom na biotransformaciju i eliminaciju faricimaba (vidjeti dio 5.2), ne očekuju se nikakve interakcije. Međutim, faricimab se ne smije primjenjivati istodobno s drugim sistemskim ili intraokularnim anti-VEGF lijekovima (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još najmanje 3 mjeseca nakon posljednje intravitrealne injekcije faricimaba.

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni faricimaba u trudnica ograničeni. Sistemska izloženost faricimabu nakon intraokularne primjene je mala, no zbog svog se mehanizma djelovanja (tj. inhibicije VEGF-a) faricimab mora smatrati potencijalno teratogenim i toksičnim za zametak i plod (vidjeti dio 5.3).

Faricimab se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako moguća korist ne nadilazi mogući rizik za plod.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se faricimab u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Vabysmo se ne smije primjenjivati tijekom dojenja. Potrebno je odlučiti hoće li se prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje / ne započinjati liječenje faricimabom, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

U 6-mjesečnom ispitivanju faricimaba na makaki majmunima nisu opaženi učinci na reproduktivne organe ni plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Vabysmo malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nakon intravitrealne injekcije i popratnog očnog pregleda mogu se javiti prolazni poremećaji vida. Bolesnici ne smiju upravljati vozilima ni raditi sa strojevima dok se funkcija vida dovoljno ne oporavi.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave bile su katarakta (10%), krvarenje u spojnicu (7%), odignuće staklovine (4%), povišen intraokularni tlak (4%), leteće mutnine u vidnom polju (4%), bol u oku (3%) i puknuće pigmentnog epitela mrežnice (samo kod nAMD-a) (3%).

Najozbiljnije nuspojave bile su uveitis (0,5%), endoftalmitis (0,4%), vitritis (0,4%), puknuće mrežnice (0,2%), regmatogeno odignuće mrežnice (0,1%) i traumatska katarakta (< 0,1%) (vidjeti dio 4.4).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima ili nakon stavljanja lijeka u promet navedene su prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti, koja se definira kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) ili nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake kategorije učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1: Učestalost nuspojava

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Kategorija učestalosti
Poremećaji oka	
katarakta	često
krvarenje u spojnicu	često
odignuće staklovine	često
povišen intraokularni tlak	često
leteće mutnine u vidnom polju	često
puknuće pigmentnog epitela mrežnice (samo kod nAMD-a)	često
bol u oku	često
abrazija rožnice	manje često
iritacija oka	manje često
pojačano suženje	manje često
zamagljen vid	manje često
svrbež oka	manje često
nelagoda u oku	manje često
hiperemija oka	manje često
iritis	manje često
smanjena oštrina vida	manje često
uveitis	manje često
endoftalmitis	manje često
osjećaj stranog tijela u oku	manje često
krvarenje u staklovinu	manje često
vitritis	manje često
iridociklitis	manje često
hiperemija spojnice	manje često
bol pri postupku	manje često
puknuće mrežnice	manje često
regmatogeno odignuće mrežnice	manje često
prolazno smanjenje oštine vida	rijetko
traumatska katarakta	rijetko
vaskulitis mrežnice*	nepoznato
okluzivni vaskulitis mrežnice*	nepoznato

Pojmovi označeni zvjezdicom (*) obuhvaćaju nuspojave utvrđene na temelju spontanijh prijava nakon stavljanja lijeka u promet. Budući da se radi o spontano prijavljenim reakcijama u populaciji neutvrđenog opsega, nije uvijek moguće pouzdano procijeniti njihovu učestalost.

Opis odabranih nuspojava

Vaskulitis mrežnice i okluzivni vaskulitis mrežnice

Nakon stavljanja lijeka u promet spontano su prijavljeni rijetki slučajevi vaskulitisa mrežnice i/ili okluzivnog vaskulitisa mrežnice (vidjeti dio 4.4). Vaskulitis mrežnice i okluzivni vaskulitis mrežnice prijavljeni su i u bolesnika liječenih intravitrealnom terapijom (IVT).

Nuspojave povezane s terapijskom skupinom

Postoji teoretski rizik od arterijskih tromboembolijskih događaja, uključujući moždani udar i infarkt miokarda, nakon intravitrealne primjene VEGF inhibitora. U kliničkim ispitivanjima faricimaba u bolesnika s nAMD-om, DME-om i RVO-om opažena je niska stopa incidencije arterijskih tromboembolijskih događaja (vidjeti dio 4.4). U svim indikacijama nije opažena značajna razlika između skupina liječenih faricimabom i skupina liječenih komparatorom.

Imunogenost

U bolesnika liječenih faricimabom može doći do razvoja imunosnog odgovora (vidjeti dio 4.4). Nakon primjene faricimaba tijekom razdoblja do 112 (nAMD), 100 (DME) odnosno 72 (RVO) tjedna, protutijela na faricimab koja su se razvila tijekom liječenja utvrđena su u približno 13,8% bolesnika s nAMD-om, 9,6% bolesnika s DME-om te 14,4% bolesnika s RVO-om randomiziranih za primanje faricimaba. Zasad nije razjašnjen klinički značaj prisutnosti protutijela na faricimab za sigurnost tog lijeka. Incidencija intraokularne upale u bolesnika pozitivnih na protutijela na faricimab iznosila je 12/98 (12,2%) kod nAMD-a, 15/128 (11,7%) kod DME-a te 9/95 (9,5%) kod RVO-a, dok je u bolesnika negativnih na protutijela na faricimab iznosila 8/562 (1,4%) kod nAMD-a, 5/1124 (0,4%) kod DME-a te 10/543 (1,8%) kod RVO-a. Incidencija ozbiljnih očnih nuspojava u bolesnika pozitivnih na protutijela na faricimab iznosila je 6/98 (6,1%) kod nAMD-a, 14/128 (10,9%) kod DME-a te 7/95 (7,4%) kod RVO-a, dok je u bolesnika negativnih na protutijela na faricimab iznosila 23/562 (4,1%) kod nAMD-a, 45/1124 (4,0%) kod DME-a te 34/543 (6,3%) kod RVO-a. Protutijela na faricimab nisu bila povezana s utjecajem na kliničku djelotvornost ni sistemsku farmakokinetiku tog lijeka.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Predoziranje zbog primjene većeg injekcijskog volumena od preporučenog može povisiti intraokularni tlak. U slučaju predoziranja treba pratiti intraokularni tlak i uvesti odgovarajuće liječenje ako nadležni liječnik ocijeni da je to potrebno.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Oftalmici, lijekovi za liječenje neovaskularizacije, ATK oznaka: S01LA09.

Mehanizam djelovanja

Faricimab je humanizirano bispecifično imunoglobulinsko G1 (IgG1) protutijelo koje djeluje tako da neutralizira i angiopoietin-2 (Ang-2) i vaskularni endotelni faktor rasta A (VEGF-A), čime inhibira dva različita signalizacijska puta.

Ang-2 uzrokuje nestabilnost krvnih žila tako što potiče destabilizaciju endotela, gubitak pericita i patološku angiogenezu, čime povećava vaskularno propuštanje (engl. *leakage*) i pospješuje upalu. Uz to, čini krvne žile osjetljivima na aktivnost VEGF-A i tako dodatno pridonosi destabilizaciji krvnih žila. Ang-2 i VEGF-A sinergijski povećavaju propusnost krvnih žila i pospješuju neovaskularizaciju.

Dvojnomo inhibicijom Ang-2 i VEGF-A faricimab smanjuje propusnost i upalu krvnih žila, inhibira patološku angiogenezu i ponovno uspostavlja stabilnost krvnih žila.

Farmakodinamički učinci

U šest ispitivanja faze III koja su opisana u nastavku opaženo je smanjenje medijana koncentracija slobodnog Ang-2 i slobodnog VEGF-A u oku u odnosu na početnu vrijednost, koje je zabilježeno od 7. dana nadalje.

nAMD

U ispitivanjima TENAYA i LUCERNE terapijske odluke u vremenskim točkama za ocjenu aktivnosti bolesti (20. i 24. tjedan) donosile su se na temelju objektivnih, unaprijed specificiranih vidnih i anatomskih kriterija, kao i na temelju kliničke ocjene nadležnog liječnika.

Srednja vrijednost smanjenja središnje debljine makule (engl. *central subfield thickness*, CST) od početne vrijednosti do vrijednosti u vrijeme posjeta radi ocjene primarne mjere ishoda (prosječna vrijednost za 40. - 48. tjedan) bila je usporediva s vrijednostima opaženima uz primjenu aflibercepta te je iznosila -137 µm odnosno -137 µm u bolesnika liječenih faricimabom koji se primjenjivao u intervalima od najviše 16 tjedana u odnosu na -129 µm odnosno -131 µm u bolesnika liječenih afliberceptom u ispitivanju TENAYA odnosno LUCERNE. Te su se srednje vrijednosti smanjenja CST-a održala tijekom 2. godine.

U obama je ispitivanjima u 48. tjednu opažen usporediv učinak faricimaba i aflibercepta na smanjenje nakupljanja intraretinalne tekućine (engl. *intraretinal fluid*, IRF) i subretinalne tekućine (engl. *subretinal fluid*, SRF) te PED-a. Ti su se učinci na IRF, SRF i PED održali u 2. godini. Uz to su opažene i usporedive promjene ukupne površine lezije uzrokovane neovaskularizacijom žilnice i smanjenje površine lezije zahvaćene vaskularnim propuštanjem u odnosu na početnu vrijednost u bolesnika liječenih faricimabom i afliberceptom.

DME

U ispitivanjima YOSEMITE i RHINE ocjene aktivnosti bolesti na temelju kojih su se donosile terapijske odluke uključivale su i anatomske parametre povezane s makularnim edemom.

Srednja vrijednost smanjenja CST-a od početka ispitivanja do posjeta radi ocjene primarne mjere ishoda (prosječna vrijednost za 48. - 56. tjedan) bila je brojčano veća od one opažene uz aflibercept te je u ispitivanju YOSEMITE iznosila -207 µm u bolesnika koji su primali faricimab svakih 8 tjedana odnosno -197 µm u onih koji su ga primali prema prilagodljivom režimu primjene u intervalima od najviše 16 tjedana naspram -170 µm u bolesnika koji su primali aflibercept svakih 8 tjedana, dok su u ispitivanju RHINE te vrijednosti iznosile 196 µm, 188 µm odnosno 170 µm. Dosljedna smanjenja CST-a opažena su do kraja 2. godine. U obama je ispitivanjima udio bolesnika koji su postigli izostanak IRF-a i odsutnost DME-a (koji se definirao kao CST < 325 µm) tijekom 2 godine bio veći u objema skupinama liječenima faricimabom nego u onoj koja je primala aflibercept.

U ispitivanjima faze III u bolesnika s okluzijom ogranka mrežnične vene (engl. *branch retinal vein occlusion*, BRVO) (ispitivanje BALATON) i okluzijom središnje mrežnične vene (engl. *central retinal vein occlusion*, CRVO) / hemiretinalnom venskom okluzijom (engl. *hemiretinal vein occlusion*, HRVO) (ispitivanje COMINO) uz faricimab primijenjen svaka 4 tjedna opažena su smanjenja srednje vrijednosti CST-a od početka ispitivanja do 24. tjedna, koja su bila usporediva s onima opaženima uz aflibercept primijenjen svaka 4 tjedna. Srednja vrijednost smanjenja CST-a od početka ispitivanja do 24. tjedna iznosila je 311,4 μ m uz faricimab primijenjen svaka 4 tjedna naspram 304,4 μ m uz aflibercept primijenjen svaka 4 tjedna u ispitivanju BALATON, odnosno 461,6 μ m uz faricimab naspram 448,8 μ m uz aflibercept u ispitivanju COMINO. Smanjenja CST-a održala su se do 72. tjedna kad su bolesnici prešli na prilagodljiv režim primjene faricimaba u intervalima od najviše 16 tjedana.

U obama je ispitivanjima udio bolesnika koji su postigli izostanak IRF-a, izostanak SRF-a i izostanak makularnog edema (koji se definirao kao CST < 325 μ m) tijekom 24 tjedna bio usporediv u skupini koja je primala faricimab svaka 4 tjedna i onoj koja je primala aflibercept svaka 4 tjedna. Ti su se rezultati održali do 72. tjedna kad su bolesnici prešli na prilagodljiv režim primjene faricimaba u intervalima od najviše 16 tjedana.

Klinička djelotvornost i sigurnost

nAMD

Sigurnost i djelotvornost faricimaba ocjenjivale su se u dvama randomiziranim, multicentričnim, dvostruko maskiranim, aktivnim usporednim lijekom kontroliranim 2-godišnjim ispitivanjima neinferiornosti provedenima u bolesnika s nAMD-om, pod nazivom TENAYA i LUCERNE. Uključeno je ukupno 1329 bolesnika, a 1135 (85%) bolesnika dovršilo je ispitivanja do 112. tjedna. Ukupno je 1326 bolesnika primilo najmanje jednu dozu lijeka (664 njih faricimab). Dob bolesnika kretala se u rasponu od 50 do 99 godina, pri čemu je srednja vrijednost (standardno odstupanje [engl. *standard deviation*, SD]) iznosila 75,9 (8,6) godina.

U obama su ispitivanjima bolesnici bili randomizirani u omjeru 1:1 u jednu od dviju liječenih skupina koje su primale:

- faricimab u dozi od 6 mg u intervalima od najviše 16 tjedana nakon početne 4 doze jedanput mjesečno
- aflibercept u dozi od 2 mg svakih 8 tjedana nakon početne 3 doze jedanput mjesečno

Nakon primjene prve 4 doze jedanput mjesečno (0., 4., 8. i 12. tjedan) bolesnici randomizirani za liječenje faricimabom primali su lijek svakih 16 tjedana, svakih 12 tjedana ili svakih 8 tjedana, ovisno o ocjeni aktivnosti bolesti u 20. i 24. tjednu. Aktivnost bolesti ocjenjivala se na temelju objektivnih unaprijed specificiranih vidnih (BCVA) i anatomskih (CST) kriterija, kao i kliničke ocjene nadležnog liječnika o prisutnosti makularnog krvarenja ili aktivnosti nAMD-a koji zahtijevaju liječenje (samo u 24. tjednu). Bolesnici su nastavili primati lijek u tim fiksnim intervalima do 60. tjedna bez dodatne terapije. Od 60. tjedna nadalje, bolesnici u skupini liječenoj faricimabom prešli su na prilagodljiv režim primjene, prema kojem se njihov interval liječenja mogao promijeniti, tj. produljiti za najviše 4 tjedna (do primjene svakih 16 tjedana) ili smanjiti do intervala primjene svakih 8 tjedana na temelju automatizirane, objektivne ocjene unaprijed specificiranih vidnih (BCVA) i anatomskih (CST i makularno krvarenje) kriterija aktivnosti bolesti. Bolesnici u skupini koja je primala aflibercept nastavili su s primjenom lijeka svakih 8 tjedana tijekom cijelog razdoblja ispitivanja. Oba su ispitivanja trajala 112 tjedana.

Rezultati

U obama je ispitivanjima dokazana djelotvornost s obzirom na primarnu mjeru ishoda, koja se definirala kao srednja vrijednost promjene BCVA rezultata od početne vrijednosti do prosječne vrijednosti pri posjetima u 40., 44. i 48. tjednu, mjerena brojem slova na ljestvici iz ispitivanja ranog

liječenja dijabetičke retinopatije (engl. *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*, ETDRS) (Tablica 2 i Tablica 3). U obama su ispitivanjima bolesnici koji su primali faricimab u intervalima od najviše 16 tjedana postigli srednju vrijednost promjene početnog BCVA rezultata koja je bila neinferiorna onoj opaženoj u bolesnika liječenih afliberceptom svakih 8 tjedana u 1. godini, a ta su se poboljšanja vida održala do 112. tjedna. Na Slici 1 prikazana su poboljšanja BCVA rezultata od početka ispitivanja do 112. tjedna.

Udio bolesnika u pojedinoj skupini s obzirom na interval liječenja u 112. tjednu ispitivanja TENAYA odnosno LUCERNE iznosio je:

- svakih 16 tjedana: 59% odnosno 67% bolesnika
- svakih 12 tjedana: 15% odnosno 14% bolesnika
- svakih 8 tjedana: 26% odnosno 19% bolesnika

Tablica 2: Ishodi za djelotvornost pri posjetima radi ocjene primarne mjere ishoda^a i u 2. godini^b u ispitivanju TENAYA

Ishodi za djelotvornost	TENAYA			
	1. godina		2. godina	
	Faricimab u intervalima od najviše 16 tjedana N = 334	Aflibercept svakih 8 tjedana N = 337	Faricimab u intervalima od najviše 16 tjedana N = 334	Aflibercept svakih 8 tjedana N = 337
Srednja vrijednost promjene BCVA rezultata od početne vrijednosti prema broju slova na ETDRS ljestvici (95% CI)	5,8 (4,6; 7,1)	5,1 (3,9; 6,4)	3,7 (2,1; 5,4)	3,3 (1,7; 4,9)
Razlika srednjih (LS) vrijednosti (95% CI)	0,7 (-1,1; 2,5)		0,4 (-1,9; 2,8)	
Udio bolesnika kojima se početni rezultat poboljšao za ≥ 15 slova (ponderirani [CMH] udio, 95% CI)	20,0% (15,6%; 24,4%)	15,7% (11,9%; 19,6%)	22,5% (17,8%; 27,2%)	16,9% (12,7%; 21,1%)
Razlika ponderiranih (CMH) postotnih vrijednosti (95% CI)	4,3% (-1,6%; 10,1%)		5,6% (-0,7%; 11,9%)	
Udio bolesnika koji su izbjegli pogoršanje početnog rezultata za ≥ 15 slova (ponderirani [CMH] udio, 95% CI)	95,4% (93,0%; 97,7%)	94,1% (91,5%; 96,7 %)	92,1% (89,1%; 95,1%)	88,6% (85,1%; 92,2%)
Razlika ponderiranih (CMH) postotnih vrijednosti (95% CI)	1,3% (-2,2%; 4,8%)		3,4% (-1,2%; 8,1%)	

^aProsječna vrijednost za 40., 44. i 48. tjedan; ^bProsječna vrijednost za 104., 108. i 112. tjedan

BCVA: najbolja korigirana oštrina vida

ETDRS: ljestvica iz ispitivanja ranog liječenja dijabetičke retinopatije

CI (engl. *confidence interval*): interval pouzdanosti

LS (engl. *least squares*): metoda najmanjih kvadrata

CMH: Cochran–Mantel–Haenszelova metoda; statistički test koji daje procjenu povezanosti s binarnim ishodom i koji se koristi za ocjenu kategoričkih varijabli.

Tablica 3: Ishodi za djelotvornost pri posjetima radi ocjene primarne mjere ishoda^a i u 2. godini^b u ispitivanju LUCERNE

Ishodi za djelotvornost	LUCERNE			
	1. godina		2. godina	
	Faricimab u intervalima od najviše 16 tjedana N = 331	Aflibercept svakih 8 tjedana N = 327	Faricimab u intervalima od najviše 16 tjedana N = 331	Aflibercept svakih 8 tjedana N = 327
Srednja vrijednost promjene BCVA rezultata od početne vrijednosti prema broju slova na ETDRS ljestvici (95% CI)	6,6 (5,3; 7,8)	6,6 (5,3; 7,8)	5,0 (3,4; 6,6)	5,2 (3,6; 6,8)
Razlika srednjih (LS) vrijednosti (95% CI)	0,0 (-1,7; 1,8)		-0,2 (-2,4; 2,1)	
Udio bolesnika kojima se početni rezultat poboljšao za ≥ 15 slova (ponderirani [CMH] udio, 95% CI)	20,2% (15,9%; 24,6%)	22,2% (17,7%; 26,8%)	22,4% (17,8%; 27,1%)	21,3% (16,8%; 25,9%)
Razlika ponderiranih (CMH) postotnih vrijednosti (95% CI)	-2,0% (-8,3%; 4,3%)		1,1% (-5,4%; 7,6%)	
Udio bolesnika koji su izbjegli pogoršanje početnog rezultata za ≥ 15 slova (ponderirani [CMH] udio, 95% CI)	95,8% (93,6%; 98,0%)	97,3% (95,5%; 99,1%)	92,9% (90,1%; 95,8%)	93,2% (90,2%; 96,2%)
Razlika ponderiranih (CMH) postotnih vrijednosti (95% CI)	-1,5% (-4,4%; 1,3%)		-0,2% (-4,4%; 3,9%)	

^aProsječna vrijednost za 40., 44. i 48. tjedan; ^bProsječna vrijednost za 104., 108. i 112. tjedan

BCVA: najbolja korigirana oštrina vida

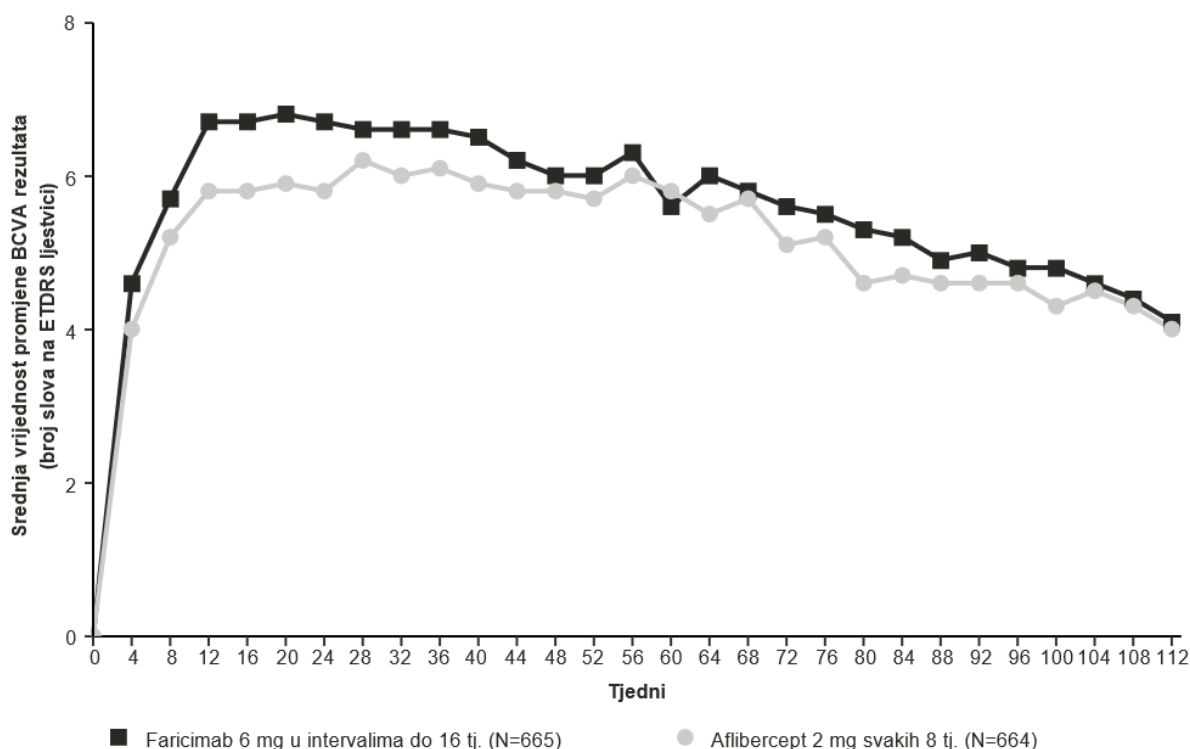
ETDRS: ljestvica iz ispitivanja ranog liječenja dijabetičke retinopatije

CI (engl. *confidence interval*): interval pouzdanosti

LS (engl. *least squares*): metoda najmanjih kvadrata

CMH: Cochran–Mantel–Haenszelova metoda; statistički test koji daje procjenu povezanosti s binarnim ishodom i koji se koristi za ocjenu kategoričkih varijabli.

Slika 1: Srednja vrijednost promjene oštine vida od početka ispitivanja do 2. godine (112. tjedna); objedinjeni podaci iz ispitivanja TENAYA i LUCERNE



I u ispitivanju TENAYA i u ispitivanju LUCERNE poboljšanja BCVA rezultata i CST-a od početka ispitivanja do 60. tjedna bila su usporediva u objema liječenima skupinama i odgovarala su onima opaženima u 48. tjednu.

U 60. tjednu 46% bolesnika u ispitivanju TENAYA i u ispitivanju LUCERNE primalo je terapiju u intervalima od 16 tjedana. Među njima je 69% bolesnika iz oba ispitivanja nastavilo primati terapiju svakih 16 tjedana do 112. tjedna bez skraćivanja intervala liječenja.

U 60. tjednu 80% bolesnika u ispitivanju TENAYA odnosno 78% bolesnika u ispitivanju LUCERNE primalo je terapiju u intervalu od ≥ 12 tjedana (svakih 16 ili svakih 12 tjedana). Među njima je 67% odnosno 75% bolesnika nastavilo primati terapiju u intervalu od ≥ 12 tjedana do 112. tjedna bez skraćivanja intervala liječenja na manje od 12 tjedana.

U 60. tjednu 33% bolesnika u ispitivanju TENAYA i u ispitivanju LUCERNE primalo je terapiju u intervalima od 12 tjedana. Među njima je 3,2% bolesnika iz ispitivanja TENAYA odnosno 0% bolesnika iz ispitivanja LUCERNE nastavilo primati terapiju svakih 12 tjedana do 112. tjedna.

U 60. tjednu 20% bolesnika iz ispitivanja TENAYA odnosno 22% bolesnika iz ispitivanja LUCERNE primalo je terapiju u intervalima od 8 tjedana. Među njima je 34% bolesnika iz ispitivanja TENAYA odnosno 30% bolesnika iz ispitivanja LUCERNE nastavilo primati terapiju svakih 8 tjedana do 112. tjedna.

Rezultati za djelotvornost u svim podskupinama pogodnima za ocjenu (npr. podskupinama prema dobi, spolu, rasi, početnoj oštini vida, tipu lezija i veličini lezija) u svakom ispitivanju pojedinačno i u analizi objedinjenih podataka odgovarali su rezultatima opaženima u cjelokupnoj populaciji.

U obama je ispitivanjima faricimab primijenjen u intervalima od najviše 16 tjedana poboljšao unaprijed specificiranu mjeru ishoda za djelotvornost - srednju vrijednost promjene objedinjenog rezultata upitnika za ocjenu funkcije vida Nacionalnog instituta za bolesti oka (engl. *National Eye Institute Visual Function Questionnaire*, NEI VFQ-25) od početka ispitivanja do 48. tjedna, koja je

bila usporediva s onom opaženom uz aflibercept primijenjen svakih 8 tjedana i nadmašila graničnu vrijednost od 4 boda. Veličina tih promjena odgovarala je povećanju BCVA rezultata za 15 slova.

U 112. tjednu incidencija očnih nuspojava u ispitivanom oku iznosila je 53,9% u skupini liječenoj faricimabom i 52,1% u skupini liječenoj afliberceptom, dok je incidencija nuspojava izvan oka iznosila 73,3% i 74,3% za navedene skupine (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

DME

Sigurnost i djelotvornost faricimaba ocjenjivale su se u dvama randomiziranim, multicentričnim, dvostruko maskiranim, aktivnim usporednim lijekom kontroliranim 2-godišnjim ispitivanjima neinferiornosti provedenima u bolesnika s DME-om (YOSEMITE i RHINE). U ta je dva ispitivanja bio uključen ukupno 1891 bolesnik, a 1622 (86%) bolesnika dovršila su 100 tjedana ispitivanja. Ukupno je 1887 bolesnika primilo najmanje jednu dozu lijeka do 56. tjedna (1262 njih faricimab). Dob bolesnika kretala se u rasponu od 24 do 91 godine, pri čemu je srednja vrijednost (SD) iznosila 62,2 (9,9) godine. Ukupna je populacija uključivala i bolesnike koji prethodno nisu primali inhibitore VEGF-a (78%) i one koji su prije sudjelovanja u ispitivanju bili liječeni tim lijekovima (22%). U obama su ispitivanjima bolesnici bili randomizirani u omjeru 1:1:1 za primanje jednog od sljedeća tri terapijska režima:

- faricimaba u dozi od 6 mg svakih 8 tjedana nakon početnih 6 doza jedanput mjesečno
- faricimaba u dozi od 6 mg prema prilagodljivom režimu primjene u intervalima od 4, 8, 12 ili najviše 16 tjedana nakon početne 4 doze jedanput mjesečno
- aflibercepta u dozi od 2 mg svakih 8 tjedana nakon početnih 5 doza jedanput mjesečno

U skupini liječenoj u prilagodljivim intervalima od najviše 16 tjedana lijek se primjenjivao prema standardiziranom načelu „liječi i produži“. Interval primjene mogao se povećavati u koracima od 4 tjedna ili smanjivati u koracima od 4 ili 8 tjedana, ovisno o anatomskim i/ili vidnim ishodima na temelju podataka prikupljenih isključivo pri posjetima radi primjene ispitivanog lijeka.

Rezultati

U obama je ispitivanjima dokazana djelotvornost s obzirom na primarnu mjeru ishoda, koja se definirala kao srednja vrijednost promjene BCVA rezultata od početka ispitivanja do 1. godine (prosječna vrijednost pri posjetima u 48., 52. i 56. tjednu) mjereno brojem slova na ETDRS ljestvici. U obama su ispitivanjima bolesnici koji su primali faricimab u intervalima od najviše 16 tjedana postigli srednju vrijednost promjene BCVA rezultata od početka ispitivanja do 1. godine koja je bila neinferiorna onoj opaženoj u bolesnika liječenih afliberceptom svakih 8 tjedana, a to se poboljšanje vida održalo do kraja 2. godine.

Nakon primjene početne 4 doze jedanput mjesečno bolesnici liječeni faricimabom u prilagodljivim intervalima od najviše 16 tjedana mogli su ukupno primiti najmanje 6, a najviše 21 injekciju do 96. tjedna. U 52. tjednu ispitivanja YOSEMITE odnosno RHINE 74% odnosno 71% bolesnika liječenih faricimabom u prilagodljivim intervalima od najviše 16 tjedana postiglo je interval primjene od 16 ili 12 tjedana (53% odnosno 51% bolesnika primalo je lijek svakih 16 tjedana, a njih 21% odnosno 20% svakih 12 tjedana). Među tim je bolesnicima njih 75% u ispitivanju YOSEMITE i 84% u ispitivanju RHINE nastavilo primiti lijek u intervalima od ≥ 12 tjedana do 96. tjedna bez skraćivanja intervala primjene na manje od 12 tjedana; među bolesnicima koji su u 52. tjednu primali lijek svakih 16 tjedana njih 70% u ispitivanju YOSEMITE odnosno 82% u ispitivanju RHINE nastavilo je primiti lijek u istom tom intervalu do 96. tjedna bez skraćivanja intervala primjene. U 96. tjednu obaju ispitivanja 78% bolesnika liječenih faricimabom u prilagodljivim intervalima od najviše 16 tjedana postiglo je interval primjene od 16 ili 12 tjedana (60% odnosno 64% bolesnika primalo je lijek svakih 16 tjedana, a njih 18% odnosno 14% svakih 12 tjedana). U 4% odnosno 6% bolesnika u ispitivanjima YOSEMITE i RHINE interval primjene produljen je na 8 tjedana i održao se na ≤ 8 tjedana do 96. tjedna; 3% odnosno 5% bolesnika primalo je lijek samo u intervalima od 4 tjedna do 96. tjedna.

Detaljni rezultati analiza podataka iz ispitivanja YOSEMITE i RHINE prikazani su u Tablici 4, Tablici 5 i na Slici 2 u nastavku.

Tablica 4: Ishodi za djelotvornost pri posjetima radi ocjene primarne mjere ishoda u 1. godini^a i u 2. godini^b ispitivanja YOSEMITE

Ishodi za djelotvornost	YOSEMITE					
	1. godina			2. godina		
	Faricimab svakih 8 tjedana N = 315	Faricimab u prilagodljivim intervalima od najviše 16 tjedana N = 313	Aflibercept svakih 8 tjedana N = 312	Faricimab svakih 8 tjedana N = 315	Faricimab u prilagodljivim intervalima od najviše 16 tjedana N = 313	Aflibercept svakih 8 tjedana N = 312
Srednja vrijednost promjene BCVA rezultata od početne vrijednosti prema broju slova na ETDRS ljestvici (97,5% CI za 1. godinu, 95% CI za 2. godinu)	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)
Razlika srednjih (LS) vrijednosti (97,5% CI za 1. godinu, 95% CI za 2. godinu)	-0,2 (-2,0; 1,6)	0,7 (-1,1; 2,5)		-0,7 (-2,6; 1,2)	-0,7 (-2,5; 1,2)	
Udio bolesnika kojima se početni BCVA rezultat poboljšao za najmanje 15 slova (ponderirani [CMH] udio, 95% CI za 1. i 2. godinu)	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%)
Razlika ponderiranih (CMH) postotnih vrijednosti (95% CI za 1. i 2. godinu)	-2,6% (-10,0%; 4,9%)	3,5% (-4,0%; 11,1%)		-0,2% (-8,2%; 7,8%)	0,2% (-7,6%; 8,1%)	
Udio bolesnika koji su izbjegli pogoršanje početnog BCVA rezultata za najmanje 15 slova (ponderirani [CMH] udio, 95% CI za 1. i 2. godinu)	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%)
Razlika ponderiranih (CMH) postotnih vrijednosti (95% CI za 1. i 2. godinu)	-0,8% (-2,8%; 1,3%)	-0,3% (-2,2%; 1,5%)		-0,4% (-2,9%; 2,2%)	-0,2% (-2,6%; 2,2%)	

^aProsječna vrijednost za 48., 52. i 56. tjedan; ^bProsječna vrijednost za 92., 96. i 100. tjedan

BCVA: najbolja korigirana oštrina vida

ETDRS: ljestvica iz ispitivanja ranog liječenja dijabetičke retinopatije

LS: metoda najmanjih kvadrata

CI: interval pouzdanosti

CMH: Cochran–Mantel–Haenszelova metoda; statistički test koji daje procjenu povezanosti s binarnim ishodom i koji se koristi za ocjenu kategoričkih varijabli.

Napomena: Prikazana je ponderirana (CMH) postotna vrijednost za skupinu liječenu afliberceptom za usporedbu između faricimaba svakih 8 tjedana i aflibercepta; međutim, odgovarajuća ponderirana (CMH) postotna vrijednost za usporedbu između faricimaba prema prilagodljivom režimu primjene i aflibercepta slična je gore navedenoj.

Tablica 5: Ishodi za djelotvornost pri posjetima radi ocjene primarne mjere ishoda u 1. godini^a i u 2. godini^b ispitivanja RHINE

Ishodi za djelotvornost	RHINE					
	1. godina			2. godina		
	Faricimab svakih 8 tjedana N = 317	Faricimab u prilagodljivim intervalima od najviše 16 tjedana N = 319	Aflibercept svakih 8 tjedana N = 315	Faricimab svakih 8 tjedana N = 317	Faricimab u prilagodljivim intervalima od najviše 16 tjedana N = 319	Aflibercept svakih 8 tjedana N = 315
Srednja vrijednost promjene BCVA rezultata od početne vrijednosti prema broju slova na ETDRS ljestvici (97,5% CI za 1. godinu, 95% CI za 2. godinu)	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)
Razlika srednjih (LS) vrijednosti (97,5% CI za 1. godinu, 95% CI za 2. godinu)	1,5 (-0,1; 3,2)	0,5 (-1,1; 2,1)		1,5 (-0,5; 3,6)	0,7 (-1,3; 2,7)	
Udio bolesnika kojima se početni BCVA rezultat poboljšao za najmanje 15 slova (ponderirani [CMH] udio, 95% CI za 1. i 2. godinu)	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%)
Razlika ponderiranih (CMH) postotnih vrijednosti (95% CI za 1. i 2. godinu)	3,5% (-4,0%; 11,1%)	-2,0% (-9,1%; 5,2%)		0,8% (-7,4%; 9,0%)	-8% (-15,7%; -0,3%)	
Udio bolesnika koji su izbjegli pogoršanje početnog BCVA rezultata za najmanje 15 slova (ponderirani [CMH] udio, 95% CI za 1. i 2. godinu)	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%)

Razlika ponderiranih (CMH) postotnih vrijednosti (95% CI za 1. i 2. godinu)	0,3% (-1,6%; 2,1%)	0,0% (-1,8%; 1,9%)		-1,0% (-3,9%; 1,9%)	-0,7% (-3,5%; 2,0%)	
---	-----------------------	-----------------------	--	------------------------	------------------------	--

^aProsječna vrijednost za 48., 52. i 56. tjedan; ^bProsječna vrijednost za 92., 96. i 100. tjedan

BCVA: najbolja korigirana oštrina vida

ETDRS: ljestvica iz ispitivanja ranog liječenja dijabetičke retinopatije

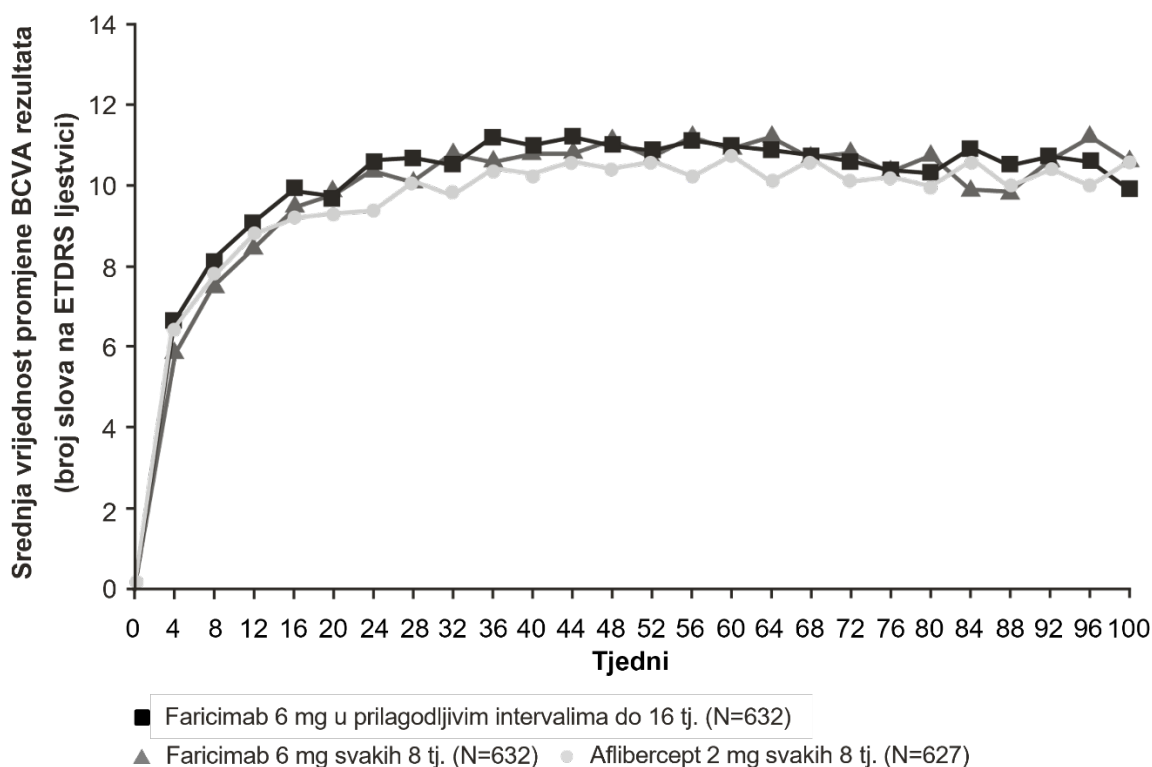
LS: metoda najmanjih kvadrata

CI: interval pouzdanosti

CMH: Cochran–Mantel–Haenszelova metoda; statistički test koji daje procjenu povezanosti s binarnim ishodom i koji se koristi za ocjenu kategoričkih varijabli.

Napomena: Prikazana je ponderirana (CMH) postotna vrijednost za skupinu liječenu afliberceptom za usporedbu između faricimaba svakih 8 tjedana i aflibercepta; međutim, odgovarajuća ponderirana (CMH) postotna vrijednost za usporedbu između faricimaba prema prilagodljivom režimu primjene i aflibercepta slična je gore navedenoj.

Slika 2: Srednja vrijednost promjene oštine vida od početka ispitivanja do 2. godine (100. tjedan); objedinjeni podaci iz ispitivanja YOSEMITE i RHINE



Rezultati za djelotvornost u bolesnika koji prije sudjelovanja u ispitivanju nisu primali anti-VEGF terapiju i u svim drugim podskupinama pogodnima za ocjenu (npr. podskupinama prema dobi, spolu, rasi, početnoj vrijednosti HbA_{1c} i početnoj oštini vida) u svakom su ispitivanju odgovarali rezultatima opaženima u cjelokupnoj populaciji.

U svim je ispitivanjima faricimab primijenjen svakih 8 tjedana ili u prilagodljivim intervalima od najviše 16 tjedana poboljšao unaprijed specificiranu mjeru ishoda za djelotvornost - srednju vrijednost promjene objedinjenog NEI VFQ-25 rezultata od početka ispitivanja do 52. tjedna, koja je bila usporediva s onom opaženom uz aflibercept primijenjen svakih 8 tjedana i nadmašila graničnu vrijednost od 4 boda. Faricimab primijenjen svakih 8 tjedana ili u prilagodljivim intervalima od najviše 16 tjedana ostvario je i klinički važna poboljšanja unaprijed specificirane mjere ishoda za djelotvornost - promjene NEI VFQ-25 rezultata za aktivnosti koje zahtijevaju vid na blizinu, aktivnosti koje zahtijevaju vid na daljinu i vožnju, od početka ispitivanja do 52. tjedna, koje su bile usporedive s onima opaženima uz aflibercept primijenjen svakih 8 tjedana. Veličina tih promjena odgovarala je

povećanju BCVA rezultata za 15 slova. Udio bolesnika koji su postigli klinički važno poboljšanje objedinjenog NEI VFQ-25 rezultata za ≥ 4 boda od početka ispitivanja do 52. tjedna (unaprijed specificirana mjera ishoda za djelotvornost) bio je usporediv među bolesnicima koji su primali faricimab svakih 8 tjedana, onih koji su primali faricimab u prilagodljivim intervalima od najviše 16 tjedana i onih koji su primali aflibercept svakih 8 tjedana. Ti su rezultati ostali održani i u 100. tjednu.

Dodatni ključni ishod za djelotvornost u ispitivanjima kod DME-a bila je promjena rezultata na ljestvici za ocjenu težine dijabetičke retinopatije iz ispitivanja ranog liječenja dijabetičke retinopatije (engl. *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Diabetic Retinopathy Severity Scale*, ETDRS-DRSS) od početka ispitivanja do 52. tjedna. Od 1891 bolesnika uključenog u ispitivanja YOSEMITE i RHINE, njih 708 odnosno 720 bilo je pogodno za ocjenu mjera ishoda koje su se odnosile na dijabetičku retinopatiju.

Na početku ispitivanja ETDRS-DRSS rezultati kretali su se u rasponu od 10 do 71.

Većina je bolesnika (približno 60%) na početku ispitivanja imala umjerenu do tešku neproliferativnu dijabetičku retinopatiju (DRSS 43/47/53).

Udio bolesnika koji su postigli poboljšanje ETDRS-DRSS rezultata za ≥ 2 i ≥ 3 stupnja od početka ispitivanja do 52. odnosno 96. tjedna prikazan je u Tablici 6 i Tablici 7 u nastavku.

Tablica 6: Udio bolesnika koji su postigli poboljšanje ETDRS-DRSS rezultata za ≥ 2 i ≥ 3 stupnja od početka ispitivanja do 52. odnosno 96. tjedna u ispitivanju YOSEMITE (populacija pogodna za ocjenu dijabetičke retinopatije)

	YOSEMITE					
	52 tjedna			96 tjedana		
	Faricimab svakih 8 tjedana n = 237	Faricimab u prilagodljivim intervalima od najviše 16 tjedana n = 242	Aflibercept svakih 8 tjedana n = 229	Faricimab svakih 8 tjedana n = 220	Faricimab u prilagodljivim intervalima od najviše 16 tjedana n = 234	Aflibercept svakih 8 tjedana n = 221
Udio bolesnika koji su postigli poboljšanje početnog ETDRS-DRSS rezultata za ≥ 2 stupnja (ponderirani [CMH] udio)	46,0%	42,5%	35,8%	51,4%	42,8%	42,2%
Ponderirana razlika (97,5% CI za 1. godinu, 95% CI za 2. godinu)	10,2% (0,3%; 20,0%)	6,1% (-3,6%; 15,8%)		9,1% (0,0%; 18,2%)	0,0% (-8,9%; 8,9%)	
Udio bolesnika koji su postigli poboljšanje početnog ETDRS-DRSS rezultata za ≥ 3 stupnja	16,8%	15,5%	14,7%	22,4%	14,6%	20,9%

(ponderirani [CMH] udio)						
Ponderirana razlika (95% CI za 1. i 2. godinu)	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: ljestvica za ocjenu težine dijabetičke retinopatije iz ispitivanja ranog liječenja dijabetičke retinopatije

CI: interval pouzdanosti

CMH: Cochran–Mantel–Haenszelova metoda; statistički test koji daje procjenu povezanosti s binarnim ishodom i koji se koristi za ocjenu kategoričkih varijabli.

Napomena: Prikazana je ponderirana (CMH) postotna vrijednost za skupinu liječenu afliberceptom za usporedbu između faricimaba svakih 8 tjedana i aflibercepta; međutim, odgovarajuća ponderirana (CMH) postotna vrijednost za usporedbu između faricimaba prema prilagodljivom režimu primjene i aflibercepta slična je gore navedenoj.

Tablica 7: Udio bolesnika koji su postigli poboljšanje ETDRS-DRSS rezultata za ≥ 2 i ≥ 3 stupnja od početka ispitivanja do 52. odnosno 96. tjedna u ispitivanju RHINE (populacija pogodna za ocjenu dijabetičke retinopatije)

	RHINE					
	52 tjedna			96 tjedana		
	Faricimab svakih 8 tjedana n = 231	Faricimab u prilagodljivim intervalima od najviše 16 tjedana n = 251	Aflibercept svakih 8 tjedana n = 238	Faricimab svakih 8 tjedana n = 214	Faricimab u prilagodljivim intervalima od najviše 16 tjedana n = 228	Aflibercept svakih 8 tjedana n = 203
Udio bolesnika koji su postigli poboljšanje početnog ETDRS-DRSS rezultata za ≥ 2 stupnja (ponderirani [CMH] udio)	44,2%	43,7%	46,8%	53,5%	44,3%	43,8%
Ponderirana razlika (97,5% CI za 1. godinu, 95% CI za 2. godinu)	-2,6% (-12,6%; 7,4%)	-3,5% (-13,4%; 6,3%)		9,7% (0,4%; 19,1%)	0,3% (-8,9%; 9,5%)	
Udio bolesnika koji su postigli poboljšanje početnog ETDRS-DRSS rezultata za ≥ 3 stupnja (ponderirani [CMH] udio)	16,7%	18,9%	19,4%	25,1%	19,3%	21,8%
Ponderirana razlika (95% CI za 1. i 2. godinu)	-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: ljestvica za ocjenu težine dijabetičke retinopatije iz ispitivanja ranog liječenja dijabetičke retinopatije

CI: interval pouzdanosti

CMH: Cochran–Mantel–Haenszelova metoda; statistički test koji daje procjenu povezanosti s binarnim ishodom i koji se koristi za ocjenu kategoričkih varijabli.

Napomena: Prikazana je ponderirana (CMH) postotna vrijednost za skupinu liječenu afliberceptom za usporedbu između faricimaba svakih 8 tjedana i aflibercepta; međutim, odgovarajuća ponderirana (CMH) postotna vrijednost za usporedbu između faricimaba prema prilagodljivom režimu primjene i aflibercepta slična je gore navedenoj.

Učinci liječenja u podskupinama pogodnima za ocjenu (npr. podskupinama prema prethodnoj primjeni anti-VEGF terapije, dobi, spolu, rasi, početnoj vrijednosti HbA_{1c} i početnoj oštini vida) u svakom su ispitivanju u načelu odgovarali rezultatima opaženima u cjelokupnoj populaciji.

Učinci liječenja u podskupinama prema početnoj težini dijabetičke retinopatije bili su različiti, a najveća stopa poboljšanja DRSS rezultata za ≥ 2 stupnja opažena je među bolesnicima s umjereno teškom i teškom neproliferativnom dijabetičkom retinopatijom na početku ispitivanja, pri čemu je približno 90% bolesnika iz obaju ispitivanja ostvarilo dosljedna poboljšanja neovisno o liječenoj skupini.

U 100. tjednu incidencija očnih nuspojava u ispitivanom oku iznosila je 49,7% u skupini liječenoj faricimabom svakih 8 tjedana, 49,2% u skupini liječenoj faricimabom u prilagodljivim intervalima od najviše 16 tjedana i 45,4% u skupini liječenoj afliberceptom svakih 8 tjedana, dok je incidencija nuspojava izvan oka iznosila 73,0%, 74,2% i 75,7% za navedene skupine (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

RVO

Sigurnost i djelotvornost faricimaba ocjenjivale su se u dvama randomiziranim, multicentričnim, dvostruko maskiranim, 72-tjednim ispitivanjima provedenima u bolesnika s makularnim edemom kao posljedicom BRVO-a (BALATON) ili CRVO-a/HRVO-a (COMINO). Podaci za razdoblje kontrolirano aktivnim usporednim lijekom dostupni su do 6. mjeseca.

U ta su dva ispitivanja bila uključena ukupno 1282 bolesnika (553 u ispitivanje BALATON, 729 u ispitivanje COMINO), a 1276 bolesnika primilo je najmanje jednu dozu lijeka do 24. tjedna (641 njih faricimab). Dob bolesnika u ispitivanju BALATON kretala se u rasponu od 28 do 93 godine, uz srednju vrijednost (SD) od 64 (10,7) godine, dok se u ispitivanju COMINO kretala u rasponu od 22 do 100 godina, uz srednju vrijednost (SD) od 65 (13,2) godina.

Od 553 randomizirana bolesnika u ispitivanju BALATON ukupno je njih 489 dovršilo ispitivanje u 72. tjednu; 263 bolesnika prvobitno randomizirana za primanje faricimaba (prethodno liječeni faricimabom) i 267 bolesnika prvobitno randomiziranih za primanje aflibercepta (prethodno liječeni afliberceptom) primilo je najmanje jednu dozu faricimaba tijekom faze liječenja faricimabom u prilagodljivim intervalima.

Od 729 randomiziranih bolesnika u ispitivanju COMINO ukupno je njih 656 dovršilo ispitivanje u 72. tjednu; 353 bolesnika prethodno liječena faricimabom i 342 bolesnika prethodno liječena afliberceptom primila su najmanje jednu dozu faricimaba tijekom faze liječenja faricimabom u prilagodljivim intervalima.

U obama su ispitivanjima bolesnici bili randomizirani u omjeru 1:1 u jednu od dviju liječenih skupina koje su do 24. tjedna primale:

- faricimab u dozi od 6 mg svaka 4 tjedna tijekom 6 uzastopnih mjesečnih doza
- aflibercept u dozi od 2 mg svaka 4 tjedna tijekom 6 uzastopnih mjesečnih doza

Nakon prvih 6 mjesečnih doza, bolesnici koji su prvobitno randomizirani u skupinu liječenu afliberceptom u dozi od 2 mg prešli su na liječenje faricimabom te su mogli primiti faricimab u dozi od 6 mg prema prilagodljivom režimu primjene u intervalima od najviše 16 tjedana, pri čemu se interval primjene mogao povećavati u koracima od 4 tjedna ili smanjivati za 4, 8 ili 12 tjedana na temelju automatizirane, objektivne ocjene unaprijed specificiranih vidnih i anatomskih kriterija aktivnosti bolesti.

Rezultati

U obama je ispitivanjima dokazana djelotvornost s obzirom na primarnu mjeru ishoda, koja se definirala kao promjena BCVA rezultata od početka ispitivanja do 24. tjedna prema broju slova na ETDRS ljestvici. U obama su ispitivanjima bolesnici koji su primali faricimab svaka 4 tjedna postigli srednju vrijednost promjene BCVA rezultata od početka ispitivanja koja je bila neinferiorna onoj opaženoj u bolesnika liječenih afliberceptom svaka 4 tjedna, a ta su se poboljšanja vida održala do 72. tjedna kad su bolesnici prešli na prilagodljiv režim primjene faricimaba u intervalima od najviše 16 tjedana.

Između 24. i 68. tjedna u ispitivanjima BALATON i COMINO 81,5% odnosno 74,0% bolesnika liječenih faricimabom prema prilagodljivom režimu primjene u intervalima od najviše 16 tjedana postiglo je interval primjene od ≥ 12 tjedana (svakih 16 ili svakih 12 tjedana). Među tim je bolesnicima do 68. tjedna njih 72,1% u ispitivanju BALATON odnosno 61,6% u ispitivanju COMINO dovršilo najmanje jedan ciklus primjene svakih 12 tjedana i nastavilo primati terapiju u intervalu od ≥ 12 tjedana bez skraćivanja intervala liječenja na manje od 12 tjedana; 1,2% bolesnika u ispitivanju BALATON odnosno 2,5% njih u ispitivanju COMINO je do 68. tjedna primalo lijek samo u intervalima od 4 tjedna.

U obama su ispitivanjima u 24. tjednu bolesnici u skupini liječenoj faricimabom svaka 4 tjedna ostvarili poboljšanje unaprijed specificirane mjere ishoda za djelotvornost - promjene objedinjenog NEI VFQ-25 rezultata od početka ispitivanja do 24. tjedna, koje je bilo usporedivo s onim opaženim uz aflibercept primijenjen svaka 4 tjedna. Faricimab primijenjen svaka 4 tjedna ostvario je i poboljšanje unaprijed specificirane mjere ishoda za djelotvornost - promjene NEI VFQ-25 rezultata za aktivnosti koje zahtijevaju vid na blizinu i aktivnosti koje zahtijevaju vid na daljinu, od početka ispitivanja do 24. tjedna, koje je bilo usporedivo s onim opaženim uz aflibercept primijenjen svaka 4 tjedna. Ti su se rezultati održali do 72. tjedna kad su svi bolesnici primali faricimab prema prilagodljivom režimu primjene u intervalima od najviše 16 tjedana.

Tablica 8: Ishodi za djelotvornost pri posjetu radi ocjene primarne mjere ishoda u 24. tjednu i na završetku ispitivanja^a BALATON

Ishodi za djelotvornost	BALATON			
	24 tjedna		72 tjedna ^a	
	Faricimab svaka 4 tjedna N = 276	Aflibercept svaka 4 tjedna N = 277	S faricimaba svaka 4 tjedna na faricimab prema prilagodljivom režimu primjene N = 276	S aflibercepta svaka 4 tjedna na faricimab prema prilagodljivom režimu primjene N = 277
Srednja vrijednost promjene BCVA rezultata od početne vrijednosti prema broju slova na ETDRS ljestvici (95% CI)	16,9 (15,7; 18,1)	17,5 (16,3; 18,6)	18,1 (16,9; 19,4)	18,8 (17,5; 20,0)
Razlika srednjih (LS) vrijednosti (95% CI)	-0,6 (-2,2; 1,1)			
Udio bolesnika kojima se početni rezultat poboljšao za ≥ 15 slova (ponderirani [CMH] udio, 95% CI)	56,1% (50,4%; 61,9%)	60,4% (54,7%; 66,0%)	61,5% (56,0%; 67,0%)	65,8% (60,3%; 71,2%)
Razlika ponderiranih (CMH) postotnih vrijednosti (95% CI)	-4,3% (-12,3%; 3,8%)			

^aProsječna vrijednost za 64., 68. i 72. tjedan.

BCVA: najbolja korigirana oštrina vida

ETDRS: ljestvica iz ispitivanja ranog liječenja dijabetičke retinopatije

CI: interval pouzdanosti

LS: metoda najmanjih kvadrata

CMH: Cochran–Mantel–Haenszelova metoda; statistički test koji daje procjenu povezanosti s binarnim ishodom i koji se koristi za ocjenu kategoričkih varijabli.

Tablica 9: Ishodi za djelotvornost pri posjetu radi ocjene primarne mjere ishoda u 24. tjednu i na završetku ispitivanja^a COMINO

Ishodi za djelotvornost	COMINO			
	24 tjedna		72 tjedna ^a	
	Faricimab svaka 4 tjedna N = 366	Aflibercept svaka 4 tjedna N = 363	S faricimaba svaka 4 tjedna na faricimab prema prilagodljivom režimu primjene N = 366	S aflibercept svaka 4 tjedna na faricimab prema prilagodljivom režimu primjene N = 363
Srednja vrijednost promjene BCVA rezultata od početne vrijednosti prema broju slova na ETDRS ljestvici (95% CI)	16,9 (15,4; 18,3)	17,3 (15,9; 18,8)	16,9 (15,2; 18,6)	17,1 (15,4; 18,8)
Razlika srednjih (LS) vrijednosti (95% CI)	-0,4 (-2,5; 1,6)			
Udio bolesnika kojima se početni rezultat poboljšao za ≥ 15 slova (ponderirani [CMH] udio, 95% CI)	56,6% (51,7%; 61,5%)	58,1% (53,3%; 62,9%)	57,6% (52,8%; 62,5%)	59,5% (54,7%; 64,3%)
Razlika ponderiranih (CMH) postotnih vrijednosti (95% CI)	-1,5% (-8,4%; 5,3%)			

^a Prosječna vrijednost za 64., 68., 72. tjedan.

BCVA: najbolja korigirana oštrina vida

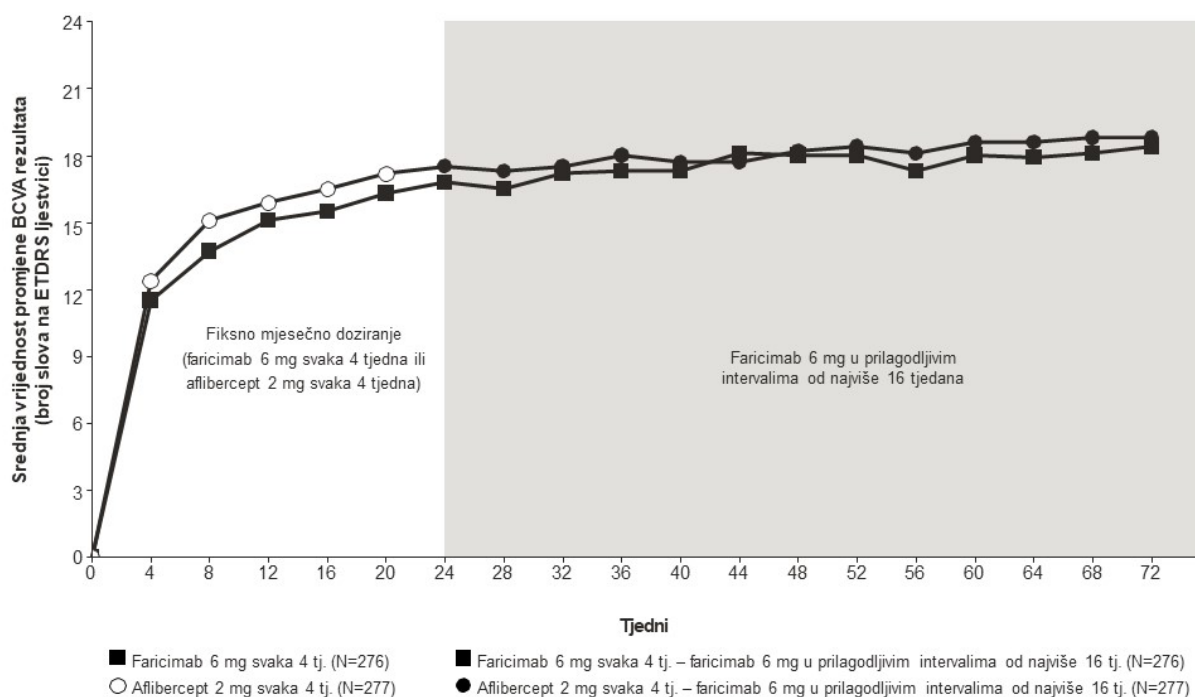
ETDRS: ljestvica iz ispitivanja ranog liječenja dijabetičke retinopatije

CI: interval pouzdanosti

LS: metoda najmanjih kvadrata

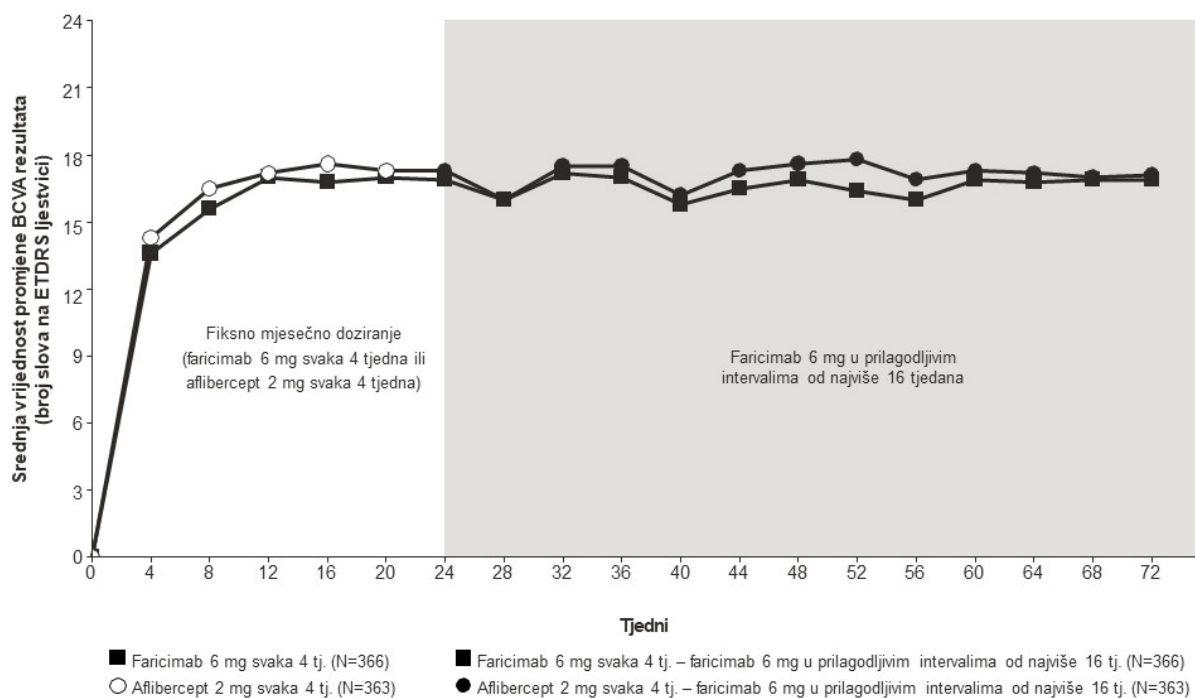
CMH: Cochran–Mantel–Haenszelova metoda; statistički test koji daje procjenu povezanosti s binarnim ishodom i koji se koristi za ocjenu kategoričkih varijabli.

Slika 3: Srednja vrijednost promjene oštine vida od početka ispitivanja do 72. tjedna u ispitivanju BALATON



Primjena faricimaba u dozi od 6 mg u prilagodljivim intervalima od najviše 16 tjedana započela je u 24. tjednu, no nisu svi bolesnici primili faricimab u 24. tjednu.

Slika 4: Srednja vrijednost promjene oštine vida od početka ispitivanja do 72. tjedna u ispitivanju COMINO



Primjena faricimaba u dozi od 6 mg u prilagodljivim intervalima od najviše 16 tjedana započela je u 24. tjednu, no nisu svi bolesnici primili faricimab u 24. tjednu.

U 24. tjednu incidencija očnih nuspojava u ispitivanom oku iznosila je 20,1% u skupini liječenoj faricimabom svaka 4 tjedna i 24,6% u skupini liječenoj afliberceptom svaka 4 tjedna, dok je incidencija nuspojava izvan oka iznosila 32,9% u skupini liječenoj faricimabom svaka 4 tjedna i 36,4% u skupini liječenoj afliberceptom svaka 4 tjedna (vidjeti dio 4.8).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja faricimaba u svim podskupinama pedijatrijske populacije za liječenje nAMD-a, DME-a i RVO-a (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Faricimab se primjenjuje intravitrealno radi postizanja lokalnih učinaka u oku.

Apsorpcija i distribucija

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize (koja je obuhvatila bolesnike s nAMD-om i DME-om, N = 2246) procjenjuje se da će se maksimalne koncentracije (C_{max}) slobodnog faricimaba u plazmi (nevezanog za VEGF-A i Ang-2) dosegnuti približno 2 dana nakon primjene doze. Procijenjena srednja vrijednost ($\pm$ SD [standardna devijacija]) C_{max} u plazmi iznosi 0,23 (0,07) μ g/ml u bolesnika s nAMD-om i 0,22 (0,07) μ g/ml u bolesnika s DME-om. Procijenjena srednja vrijednost najnižih koncentracija slobodnog faricimaba u plazmi nakon ponovljene primjene svakih 8 tjedana iznosi 0,002 - 0,003 μ g/ml.

Faricimab je pokazao farmakokinetiku proporcionalnu dozi (na temelju C_{max} i AUC-a) unutar raspona doza od 0,5 mg do 6 mg. Nakon primjene jedanput mjesečno nije opažena akumulacija faricimaba u staklovini ni u plazmi.

Predviđa se da su maksimalne koncentracije slobodnog faricimaba u plazmi približno 600 puta manje nego u očnoj vodici i približno 6000 puta manje nego u staklovini. Stoga nije vjerojatno da će doći do sistemskih farmakodinamičkih učinaka, što dodatno podupire i izostanak značajnih promjena koncentracije slobodnog VEGF-a i Ang-2 u plazmi nakon liječenja faricimabom u kliničkim ispitivanjima.

Populacijska farmakokinetička analiza ukazala je na učinak dobi i tjelesne težine na intraokularnu odnosno sistemsku farmakokinetiku faricimaba. Nijedan od tih učinaka nije se smatrao klinički značajnim; nije potrebno prilagođavati dozu.

Biotransformacija i eliminacija

Faricimab je proteinski lijek pa njegov metabolizam i eliminacija nisu u potpunosti opisani. Očekuje se da će se faricimab u lizosomima katabolizirati do malih peptida i aminokiselina, koji se mogu izlučiti putem bubrega, slično kao i endogeni IgG.

Profil plazmatskih koncentracija faricimaba kroz vrijeme opadao je usporedo s profilom koncentracije u staklovini i očnoj vodici kroz vrijeme. Procijenjena srednja vrijednost poluvijeka faricimaba u oku i njegova prividnog sistemskog poluvijeka iznosi približno 7,5 dana.

Farmakokinetička analiza bolesnika s nAMD-om, DME-om i RVO-om (N=2977) pokazala je da je farmakokinetika faricimaba kod tih bolesnika usporediva.

Posebne populacije

Starije osobe

U 6 kliničkih ispitivanja faze III približno 58% (1496/2571) bolesnika randomiziranih za liječenje faricimabom imalo je $\geq$ 65 godina. Populacijska farmakokinetička analiza ukazala je na učinak dobi na

intraokularnu farmakokinetiku faricimaba. Taj se učinak nije smatrao klinički značajnim. Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika u dobi od 65 ili više godina (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje bubrežne funkcije

Nisu provedena posebna ispitivanja faricimaba u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije. Farmakokinetička analiza koja je obuhvatila bolesnike iz svih kliničkih ispitivanja, od kojih je njih 63% imalo oštećenje bubrežne funkcije (blago: 38%, umjereno: 23%, teško: 2%), nije ukazala ni na kakve razlike s obzirom na sistemsku farmakokinetiku faricimaba nakon intravitrealne primjene. Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje jetrene funkcije

Nisu provedena posebna ispitivanja faricimaba u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije. Međutim, ne treba poduzimati posebne mjere opreza u toj populaciji jer se metabolizam lijeka odvija proteolizom i ne ovisi o jetrenoj funkciji. Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 4.2).

Druge posebne populacije

Rasa nije utjecala na sistemsku farmakokinetiku faricimaba. Pokazalo se da spol nema klinički značajnog utjecaja na sistemsku farmakokinetiku faricimaba. Nije potrebno prilagođavati dozu.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nisu provedena ispitivanja kojima bi se utvrdio kancerogeni ili mutageni potencijal faricimaba.

U skotnih ženki makaki majmuna intravenske injekcije faricimaba kojima je postignuta serumska izloženost (C_{max}) više od 500 puta veća od maksimalne izloženosti u ljudi nisu uzrokovale razvojnu toksičnost ni teratogenost te nisu utjecale na težinu ni strukturu posteljice, premda se faricimab s obzirom na svoj farmakološki učinak treba smatrati potencijalno teratogenim i toksičnim za zametak i plod.

Sistemska izloženost nakon intraokularne primjene faricimaba vrlo je mala.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

L-histidin
acetatna kiselina od 30% (za podešavanje pH) (E 260)
L-metionin
polisorbat 20 (E 432)
natrijev klorid
D-saharoza
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

Napunjena štrcaljka: 2 godine
Bočica: 30 mjeseci

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Napunjenu štrcaljku u neotvorenom podlošku čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Neotvorena napunjena štrcaljka ili bočica se prije uporabe mogu čuvati na sobnoj temperaturi od 20 °C do 25 °C, u originalnom pakiranju, tijekom najviše 24 sata.

Injekcija se mora primijeniti odmah nakon pripreme doze.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Napunjena štrcaljka

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki, koja se sastoji od staklenog tijela (staklo tipa I) s oznakom doze, čepa klipa od butilne gume i zatvarača s evidencijom otvaranja (uključujući kruti zatvarač vrha, zatvarač vrha od butilne gume i *luer lock* nastavak). Spremnik je opremljen potisnikom klipa i produljenim hvatištem za prste. Jedna napunjena štrcaljka sadrži 21 mg faricimaba u 0,175 ml otopine.

Veličina pakiranja: jedna sterilna igla za injekciju s ekstratankim stijenkama i filtrom (30G x ½ inča, 0,30 mm x 12,7 mm, 5 µm) pakirana zajedno s jednom napunjenom štrcaljkom.

Gumeni zatvarač vrha, gumeni čep klipa, stakleno tijelo i igla za injekciju s filtrom u doticaju su s lijekom.

Bočica

0,24 ml sterilne otopine u staklenoj bočici s obloženim gumenim čepom i aluminijskim zaštitnim zatvaračem sa žutom, plastičnom *flip-off* kapicom.

Veličina pakiranja: jedna bočica i jedna tupa igla za prijenos lijeka s filtrom (18G x 1½ inča, 1,2 mm x 40 mm, 5 µm).

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Ne tresti.

Vabysmo treba vizualno pregledati nakon vađenja iz hladnjaka i prije primjene. Lijek se ne smije upotrijebiti ako sadrži krute čestice ili ako je zamućen.

Napunjena štrcaljka

Napunjena štrcaljka namijenjena je za jednokratnu uporabu samo na jednom oku. Sterilna napunjena štrcaljka smije se otvoriti samo pod aseptičnim uvjetima. Prije primjene otopinu treba vizualno pregledati. Napunjena štrcaljka ne smije se upotrijebiti ako sadrži krute čestice ili ako je lijek zamućen.

Napunjena štrcaljka sadrži više lijeka od preporučene doze od 6 mg faricimaba (što odgovara 0,05 ml). Jedna napunjena štrcaljka sadrži 21 mg faricimaba u 0,175 ml otopine. Prije primjene injekcije suvišni volumen mora se istisnuti.

Lijek se ne smije upotrijebiti ako su pakiranje, napunjena štrcaljka i/ili igla za injekciju s filtrom oštećeni ili ako im je istekao rok valjanosti. Detaljne upute za uporabu navedene su u uputi o lijeku.

Bočica

Bočica sadrži više lijeka od preporučene doze od 6 mg. Ne smije se upotrijebiti ukupni volumen lijeka sadržan u bočici (0,24 ml). Prije primjene injekcije treba istisnuti suvišni volumen. Injiciranje ukupnog

volumena sadržanog u bočici dovodi do predoziranja. Doza za injiciranje mora biti poravnata s oznakom doze od 0,05 ml, tj. 6 mg faricimaba.

Sadržaj bočice i igla za prijenos lijeka s filtrom sterilni su i namijenjeni samo za jednokratnu uporabu. Lijek se ne smije upotrijebiti ako su pakiranje, bočica i/ili igla za prijenos lijeka s filtrom oštećeni ili ako im je istekao rok valjanosti. Detaljne upute za uporabu navedene su u uputi o lijeku.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Upute za uporabu napunjene štrcaljke:

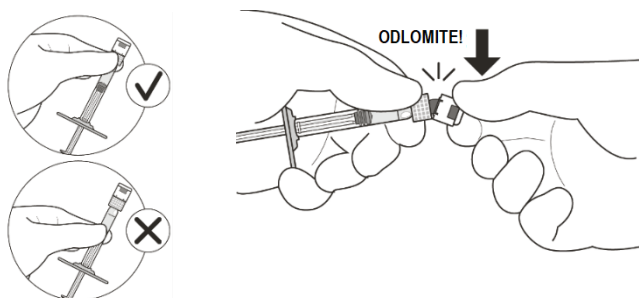
Vađenje štrcaljke iz podloška (1. korak) i sve sljedeće korake treba izvesti primjenjujući aseptičnu tehniku.

Napomena: doza se mora postaviti na oznaku doze od 0,05 ml.

Otvorite podložak i skinite zatvarač štrcaljke

- 1 Odvojite pokrov s podloška sa štrcaljkom i primjenom aseptične tehnike izvadite napunjenu štrcaljku.
- 2 Držite štrcaljku za bijeli prsten; odlomite zatvarač štrcaljke (**vidjeti Sliku C**).

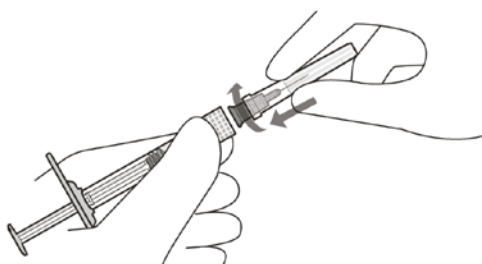
Nemojte odvijati zatvarač štrcaljke.



Slika C

Pričvrstite iglu za injekciju s filtrom

- 3 Primjenom aseptične tehnike izvadite iglu za injekciju s filtrom iz njezina pakiranja.
- 4 Primjenom aseptične tehnike dobro pričvrstite iglu za injekciju s filtrom na *luer lock* nastavak štrcaljke (**vidjeti Sliku D**).



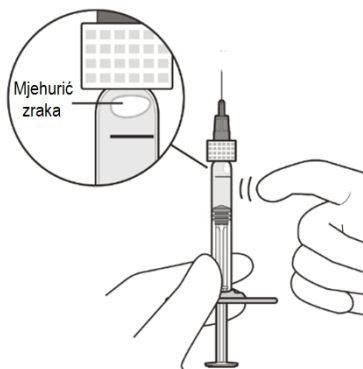
Slika D

Za primjenu lijeka koristite samo priloženu iglu za injekciju s filtrom

- 5 Pažljivo povucite plastični zaštitni zatvarač ravno s igle i skinite ga.

Oslobodite mjehuriće zraka

- 6 Držite štrcaljku tako da je igla za injekciju s filtrom okrenuta prema gore. Provjerite ima li u štrcaljki mjehurića zraka.
- 7 Ako u štrcaljki ima mjehurića zraka, nježno lupkajte prstom po njoj dok se mjehurići ne podignu na vrh (**vidjeti Sliku E**).

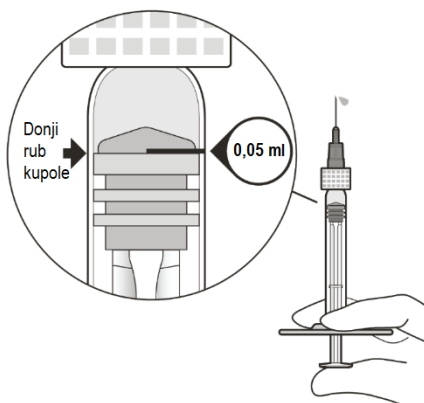


Slika E

Prilagodite dozu lijeka i istisnite zrak

- 8 Držite štrcaljku u ravnini očiju i **polako** pritišćite klip sve dok se **donji rub kupole gumenog čepa klipa** ne poravna s oznakom doze od 0,05 ml (**vidjeti Sliku F**). Tako ćete istisnuti zrak i suvišnu otopinu i postaviti dozu na 0,05 ml.

Pobrinite se da se injekcija primijeni **odmah** nakon pripreme doze.



Slika F

Postupak injiciranja

- 9 Postupak injiciranja treba provesti pod aseptičnim uvjetima.
Ubrizgavajte lijek **polako** sve dok gumeni čep klipa ne dođe do dna štrcaljke kako biste primijenili volumen lijeka od 0,05 ml.
Nemojte vraćati zatvarač na iglu niti skidati iglu za injekciju s filtrom sa štrcaljke.
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15. rujna 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I
 PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE
 SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
 PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
 STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
 UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
Njemačka

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

• **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja lijeka Vabysmo na tržište u pojedinoj državi članici nositelj odobrenja mora s nadležnim nacionalnim tijelom dogovoriti sadržaj i oblik edukacijskog programa, uključujući komunikacijske medije, načine distribucije i sve druge aspekte programa.

Cilj je edukacijskog programa na odgovarajući način upoznati bolesnike/njegovatelje s rizicima povezanim s primjenom lijeka Vabysmo, najvažnijim znakovima i simptomima tih rizika te situacijama kada je potrebno zatražiti hitnu liječničku pomoć radi minimizacije tih rizika i posljedičnih komplikacija brzom intervencijom.

Nositelj odobrenja mora osigurati da u svakoj državi članici u kojoj je Vabysmo stavljen u promet svi bolesnici/njegovatelji za koje se očekuje da će koristiti Vabysmo imaju pristup/dobiju sljedeće edukacijske materijale:

- Komplet s informacijama za bolesnika

Komplet s informacijama za bolesnika sastoji se o upute o lijeku i vodiča za bolesnika/njegovatelja. Vodič za bolesnika bit će dostupan u pisanom i zvučnom obliku, a uključivat će sljedeće ključne elemente:

- opis neovaskularne senilne makularne degeneracije (nAMD), dijabetičkog makularnog edema (DME) i okluzije mrežnične vene (RVO)
- opis lijeka Vabysmo i načina njegova djelovanja te informacije o tome što bolesnik može očekivati od liječenja lijekom Vabysmo
- opis najvažnijih znakova i simptoma ključnih rizika povezanih s primjenom lijeka Vabysmo, tj. infektivnog endoftalmitisa i intraokularne upale
- opis situacija u kojima treba hitno zatražiti liječničku pomoć u slučaju pojave znakova i simptoma tih rizika
- preporuke za odgovarajuću njegu nakon injekcije

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU
KUTIJA
NAPUNJENA ŠTRCALJKA**

1. NAZIV LIJEKA

Vabysmo 120 mg/ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
faricimab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml otopine sadrži 120 mg faricimaba.
Jedna napunjena štrcaljka sadrži 21 mg faricimaba u 0,175 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži i: L-histidin, acetatnu kiselinu, L-metionin, polisorbit 20, natrijev klorid, saharozu, vodu za injekcije.

Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

21 mg/0,175 ml

Isporučuje 1 jednokratnu dozu od 6 mg/0,05 ml

1 napunjena štrcaljka

1 igla za injekciju s filtrom

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intravitrealna primjena

Samo za jednokratnu uporabu

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

Nakon otvaranja podloška postupati pod aseptičnim uvjetima

Pozor:

Za primjenu lijeka koristite samo priloženu iglu za injekciju

Doza se mora postaviti na oznaku doze od 0,05 ml

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku

Ne zamrzavati

Podložak čuvati neotvoren u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1683/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC

SN

NN

**PODACI KOJE MORA SADRŽAVATI POKROVNA FOLIJA BLISTERA
NAPUNJENA ŠTRCALJKA**

1. NAZIV LIJEKA

Vabysmo 120 mg/ml otopina za injekciju
faricimab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

21 mg/0,175 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu uporabu
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku
Intravitrealno
Za primjenu lijeka koristite samo priloženu iglu za injekciju

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku
Ne zamrzavati
Zaštititi od svjetlosti

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/22/1683/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NAPUNJENA ŠTRCALJKA
--

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Vabysmo 120 mg/ml injekcija
faricimab
Intravitrealno

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

21 mg/0,175 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU
KUTIJA
BOČICA

1. NAZIV LIJEKA

Vabysmo 120 mg/ml otopina za injekciju
faricimab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml otopine sadrži 120 mg faricimaba.
Jedna bočica sadrži 28,8 mg faricimaba (120 mg/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži i: L-histidin, acetatnu kiselinu, L-metionin, polisorbat 20, natrijev klorid, saharozu, vodu za injekcije.

Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

1 bočica od 0,24 ml

1 igla s filtrom

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu uporabu

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

Intravitrealna primjena

Jednokratna doza: 6 mg/0,05 ml

28,8 mg/0,24 ml

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku

Ne zamrzavati

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1683/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC

SN

NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE BOČICA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Vabysmo 120 mg/ml otopina za injekciju
faricimab
Intravitrealno

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

28,8 mg/0,24 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Vabysmo 120 mg/ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki faricimab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Vabysmo i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati Vabysmo
3. Kako primjenjivati Vabysmo
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Vabysmo
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Vabysmo i za što se koristi

Što je Vabysmo i za što se koristi

Vabysmo sadrži djelatnu tvar faricimab, koja pripada skupini lijekova koji se zovu lijekovi za liječenje neovaskularizacije.

Vabysmo primjenjuje liječnik injekcijom u oko radi liječenja poremećaja oka u odraslih koji se zovu:

- neovaskularna (vlažna) senilna makularna degeneracija (engl. *neovascular age-related macular degeneration*, nAMD)
- poremećaj vida uzrokovan dijabetičkim makularnim edemom (DME)
- poremećaj vida uzrokovan makularnim edemom kao posljedicom začepljenja (okluzije) mrežnične vene (engl. *retinal vein occlusion*, RVO) (okluzija ogranka mrežnične vene [engl. *branch retinal vein occlusion*, BRVO] ili okluzija središnje mrežnične vene [engl. *central retinal vein occlusion*, CRVO])

Ti poremećaji zahvaćaju žutu pjegu (makulu), tj. središnji dio mrežnice (sloja u stražnjem dijelu oka koji je osjetljiv na svjetlost) koji je odgovoran za precizan centralni vid. nAMD je posljedica rasta abnormalnih krvnih žila koje propuštaju krv i tekućinu u makulu, dok DME uzrokuje propusne krvne žile koje dovode do oticanja makule. CRVO je začepljenje glavne krvne žile (vene) koja odvodi krv iz mrežnice, a BRVO je začepljenje jednog od manjih ogranaka glavne krvne žile. Zbog povećanog tlaka u tim krvnim žilama dolazi do propuštanja tekućine u mrežnicu, što uzrokuje oticanje makule (makularni edem).

Kako Vabysmo djeluje

Vabysmo specifično prepoznaje i blokira djelovanje proteina koji se zovu angiopoietin-2 i vaskularni endotelni faktor rasta A. Kad su ti proteini prisutni u mjeri većoj od uobičajene, mogu uzrokovati rast abnormalnih krvnih žila i/ili oštetiti normalne krvne žile te dovesti do propuštanja tekućine u makulu i posljedičnog oticanja ili oštećenja koje može negativno utjecati na vid. Vezivanjem za te proteine

Vabysmo blokira njihovo djelovanje i sprječava abnormalan rast krvnih žila, propuštanje tekućine i oticanje. Vabysmo može poboljšati Vaše stanje i/ili usporiti pogoršanje bolesti te tako očuvati ili čak poboljšati Vaš vid.

2. Što morate znati prije nego počnete primati Vabysmo

Ne smijete primiti Vabysmo

- ako ste alergični na faricimab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako imate ili mislite da biste mogli imati infekciju oka ili područja oko oka
- ako su prisutni bol ili crvenilo oka (upala oka)

Ako se nešto od navedenoga odnosi na Vas, obratite se svom liječniku. U tom slučaju ne smijete primiti Vabysmo.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primite Vabysmo:

- ako imate glaukom (očnu bolest koju obično uzrokuje visok očni tlak)
- ako ste ikad vidjeli bljeskove svjetla ili imali tamne plutajuće čestice u oku i ako su se veličina i broj tih čestica iznenada povećali
- ako ste imali kirurški zahvat na oku u protekla 4 tjedna ili ako planirate takav zahvat u sljedeća 4 tjedna
- ako ste ikad imali bilo koje očne bolesti ili primali terapije za takve bolesti

Odmah obavijestite svoga liječnika:

- ako dođe do iznenadnog gubitka vida
- ako primijetite znakove moguće infekcije ili upale oka, kao što su pojačano crvenilo oka, bol u oku, pojačana nelagoda u oku, zamagljen ili oslabljen vid, povećan broj sitnih čestica u vidnom polju, povećana osjetljivost na svjetlost

Osim toga, važno je da znate i sljedeće:

- Sigurnost i djelotvornost lijeka Vabysmo kod istodobne primjene u oba oka nisu se ispitivale i takva primjena može povećati rizik od nuspojava.
- U nekih bolesnika injekcije lijeka Vabysmo mogu uzrokovati prolazno povišenje očnog tlaka unutar 60 minuta nakon primjene. Vaš će liječnik to kontrolirati nakon svake injekcije.
- Vaš će liječnik provjeriti imate li drugih faktora rizika koji mogu povećati vjerojatnost puknuća ili odignuća jednog od slojeva u stražnjem dijelu oka (odignuće ili puknuće mrežnice i odignuće ili puknuće pigmentnog epitela mrežnice), u kom se slučaju Vabysmo mora primjenjivati uz oprez.

Zna se da kod primjene nekih lijekova koji djeluju na sličan način kao Vabysmo, postoji rizik od začepljenja krvnih žila krvnim ugrušcima (arterijski tromboembolijski događaji), koje može dovesti do srčanog ili moždanog udara. Zbog prodiranja male količine lijeka u krvotok postoji teoretski rizik od razvoja takvih događaja nakon injekcije lijeka Vabysmo u oko.

Postoji samo ograničeno iskustvo u liječenju:

- bolesnika s aktivnim infekcijama.
- bolesnika s nAMD-om i RVO-om u dobi od 85 godina i starijih.
- bolesnika s DME-om zbog šećerne bolesti tipa I.
- osoba sa šećernom bolešću s visokim prosječnim vrijednostima šećera u krvi (HbA_{1c} iznad 10%)
- osoba sa šećernom bolešću koje imaju očnu bolest uzrokovanu šećernom bolešću, koja se zove proliferativna dijabetička retinopatija.
- osoba sa šećernom bolešću s visokim krvnim tlakom većim od 140/90 mmHg i bolešću krvnih žila.

- bolesnika s DME-om koji dugotrajno primaju injekcije u intervalima kraćima od 8 tjedana.

Postoji samo ograničeno iskustvo s liječenjem bolesnika koji dugotrajno primaju injekcije u intervalima kraćima od 8 tjedana i ti bolesnici mogu biti izloženi većem riziku od nuspojava.

Nema iskustva s liječenjem:

- osoba sa šećernom bolešću ili RVO-om s nekontroliranim visokim krvnim tlakom.

Ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas, liječnik će uzeti u obzir ovaj nedostatak informacija kada će Vas liječiti lijekom Vabysmo.

Djeca i adolescenti

Primjena lijeka Vabysmo nije se ispitivala u djece i adolescenata jer se nAMD, DME i RVO uglavnom javljaju u odraslih.

Drugi lijekovi i Vabysmo

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Vabysmo se nije ispitivao u trudnica. Vabysmo se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako moguća korist za bolesnicu ne nadilazi mogući rizik za nerođeno dijete.

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primite ovaj lijek.

Ne preporučuje se dojiti tijekom liječenja lijekom Vabysmo jer nije poznato izlučuje li se taj lijek u majčino mlijeko.

Žene koje bi mogle zatrudnjeti moraju koristiti učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja lijekom Vabysmo i još najmanje 3 mjeseca po njegovu završetku. Ako zatrudnite ili posumnjate da ste trudni tijekom liječenja, odmah o tome obavijestite liječnika.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nakon injekcije lijeka Vabysmo mogu se javiti prolazni poremećaji vida (primjerice zamagljen vid). Nemojte upravljati vozilima ni raditi sa strojevima dok se oni ne povuku.

Vabysmo sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Vabysmo sadrži polisorb

Ovaj lijek sadrži 0,02 mg polisorbata u jednoj dozi od 0,05 ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite liječnika ako imate bilo koje poznate alergije.

3. Kako primjenjivati Vabysmo

Kako se Vabysmo primjenjuje

Preporučena doza iznosi 6 mg faricimaba.

Neovaskularna (vlažna) senilna makularna degeneracija (nAMD)

- Tijekom prva 3 mjeseca primat ćete jednu injekciju mjesečno.
- Nakon toga injekcije možete primati u razmacima do 4 mjeseca. Vaš će liječnik odlučiti koliko često trebate primati injekcije ovisno o stanju Vašeg oka.

Poremećaj vida uzrokovan dijabetičkim makularnim edemom (DME) i makularnim edemom kao posljedicom začepljenjamrežnične vene (BRVO ili CRVO)

- Najmanje 3 mjeseca primat ćete jednu injekciju mjesečno.
- Nakon toga injekcije možete primati rjeđe. Vaš će liječnik odlučiti koliko često trebate primati injekcije ovisno o stanju Vašeg oka.

Način primjene

Vabysmo se daje injekcijom u oko (intravitrealnom injekcijom), a primjenjuje ga liječnik s iskustvom u primjeni očnih injekcija.

Prije injekcije liječnik će Vam pažljivo očistiti oko dezinfekcijskim sredstvom za ispiranje oka kako bi spriječio infekciju. Liječnik će Vam dati kapi za oko (lokalnu anesteziju) koje izazivaju obamrlost oka kako bi ublažio ili spriječio bol uzrokovanu injekcijom.

Koliko dugo traje liječenje lijekom Vabysmo

Ovo je dugoročna terapija koja može trajati mjesecima ili godinama. Liječnik će redovito pratiti Vaše stanje kako bi provjerio djeluje li liječenje. Ovisno o tome kako odgovorite na liječenje lijekom Vabysmo, liječnik će Vam možda povećati ili smanjiti učestalost primjene lijeka.

Ako ste propustili dozu lijeka Vabysmo

Ako ste propustili dozu, što prije zakažite novi termin za posjet liječniku.

Ako prestanete primati Vabysmo

Razgovarajte s liječnikom prije nego što prekinete liječenje. Prekid liječenja može povećati rizik od gubitka vida i dovesti do slabljenja vida.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Nuspojave povezane s primjenom lijeka Vabysmo mogu biti posljedica samog lijeka ili postupka primjene injekcije i prvenstveno zahvaćaju oko.

Neke nuspojave mogu biti ozbiljne.

Odmah se obratite liječniku ako imate neki od sljedećih znakova alergijskih reakcija, upale ili infekcija:

- bol u oku, pojačanu nelagodu, pojačano crvenilo oka, zamagljen ili oslabljen vid, veći broj sitnih čestica u vidnom polju ili povećanu osjetljivost na svjetlost – to su znakovi moguće očne infekcije, upale ili alergijske reakcije
- iznenadno pogoršanje ili promjena vida

Druge moguće nuspojave

U nastavku su navedene druge nuspojave koje se mogu javiti nakon liječenja lijekom Vabysmo.

Većina tih nuspojava blage je do umjerene težine i u pravilu se povlači unutar tjedan dana nakon injekcije.

Obratite se liječniku ako bilo koja od sljedećih nuspojava postane teška.

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- nema

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- zamućenje očne leće (mrena)
- puknuće jednog sloja u stražnjem dijelu oka (puknuće pigmentnog epitela mrežnice – samo kod nAMD-a)
- odignuće gelu slične tvari unutar oka (odignuće staklovine)
- povišenje očnog tlaka (povišen intraokularni tlak)
- krvarenje iz malih krvnih žila u vanjskom dijelu oka (krvarenje u spojnicu)
- pomične točkice ili tamni oblici u vidnom polju (plutajuće čestice u staklovini)
- bol u oku

Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- ozbiljna upala ili infekcija unutar oka (endoftalmitis)
- upala želatinozne tvari unutar oka/crvenilo oka (vitritis)
- upala šarenice i okolnog tkiva u oku (iritis, iridociklitis, uveitis)
- krvarenje u oku (krvarenje u staklovinu)
- nelagoda u oku
- svrbež oka
- puknuće mrežnice (stražnjeg dijela oka koji je osjetljiv na svjetlost)
- crvenilo oka (hiperemija oka/spojnice)
- osjećaj stranog tijela u oku
- zamagljen vid
- smanjena oštrina vida
- bol tijekom postupka
- odignuće mrežnice
- povećano stvaranje suza (pojačana lakrimacija)
- ogrebotine rožnice, oštećenje prozirnog sloja očne jabučice koji prekriva šarenicu (abrazija rožnice)
- nadraženosť oka

Rijetke (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- prolazno smanjenje oštrine vida
- zamućenje leće zbog ozljede (traumatska katarakta)

Nepoznato

- vaskulitis mrežnice (upala krvnih žila u stražnjem dijelu oka)
- okluzivni vaskulitis mrežnice (začepljenje krvnih žila u stražnjem dijelu oka, obično u prisutnosti upale)

Zna se da kod primjene nekih lijekova koji djeluju na sličan način kao Vabysmo, postoji rizik od začepljenja krvnih žila krvnim ugrušcima (arterijski tromboembolijski događaji), koje može dovesti do srčanog ili moždanog udara. Zbog prodiranja male količine lijeka u krvotok postoji teoretski rizik od razvoja takvih događaja nakon injekcije lijeka Vabysmo u oko.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog

sustava za prijavu nuspojava navedenog u: [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Vabysmo

Za čuvanje ovog lijeka i pravilno zbrinjavanje neiskorištenog lijeka odgovorni su liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra. Sljedeće informacije namijenjene su zdravstvenim radnicima:

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Podložak čuvati neotvoren i u originalnom pakiranju radi zaštite napunjene štrcaljke od svjetlosti.

Napunjena štrcaljka može se čuvati na sobnoj temperaturi od 20 °C do 25 °C, u originalnom pakiranju, tijekom najviše 24 sata.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Vabysmo sadrži

- Djelatna tvar je faricimab. Jedan ml otopine za injekciju sadrži 120 mg faricimaba. Jedna napunjena štrcaljka sadrži 21 mg faricimaba u 0,175 ml otopine. Time se osigurava iskoristiva količina dostatna za primjenu jedne doze od 0,05 ml otopine koja sadrži 6 mg faricimaba.
- Drugi sastojci su: L-histidin, acetatna kiselina od 30% (E 260), L-metionin, natrijev klorid, saharoza, polisorbitat 20 (E 432), voda za injekcije (pogledajte odlomak „Vabysmo sadrži natrij i polisorbitat“ u dijelu 2).

Kako Vabysmo izgleda i sadržaj pakiranja

Vabysmo 120 mg/ml otopina za injekciju (injekcija) u napunjenoj štrcaljki je bistra do opalescentna, bezbojna do smečkastožuta otopina.

Veličina pakiranja: jedna sterilna igla za injekciju s ekstratankim stijenkama i filtrom (30G x ½ inča, 0,30 mm x 12,7 mm, 5 µm) pakirana zajedno s jednom napunjenom štrcaljkom, samo za jednokratnu uporabu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Suomi/Finland

Roche Oy

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

Κύπρος

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

Latvija

Roche Latvija SIA

Tel: +371 - 6 7039831

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:

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

<----->

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Upute za uporabu napunjene štrcaljke:

Prije nego što počnete



Pažljivo pročitajte cijele upute prije nego što primijenite Vabysmo.

Pakiranje lijeka Vabysmo sadrži:



Sterilnu napunjenu štrcaljku u zatvorenom podlošku. Napunjena štrcaljka namijenjena je za primjenu samo jedne doze.



Sterilnu iglu za injekciju s ekstratankom stijenkom i filtrom, veličine 30G x 12,7 mm (½ inča), s filtrom integriranim u plastični spojnik. Igla za injekciju s filtrom namijenjena je samo za jednokratnu uporabu.

Za primjenu lijeka koristite samo priloženu iglu za injekciju s filtrom,
jer je ona dizajnirana za sigurnu primjenu lijeka u oko.



Vabysmo treba čuvati u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Ne zamrzavati.



Pričekajte da se Vabysmo ugrije na sobnu temperaturu (20 °C – 25 °C) prije nego što nastavite s primjenom.



Prije primjene, podložak čuvajte neotvoren i u originalnom pakiranju **radi zaštite napunjene štrcaljke od svjetlosti**. Napunjena štrcaljka može se čuvati na sobnoj temperaturi u originalnom pakiranju tijekom najviše **24 sata**.



Vabysmo treba vizualno pregledati prije primjene.

Nemojte upotrijebiti lijek ako zaštitne naljepnice na kutiji pokazuju znakove neovlaštenog otvaranja.

Nemojte upotrijebiti lijek ako su pakiranje, napunjena štrcaljka ili igla za injekciju s filtrom oštećeni, ako im je istekao rok valjanosti ili ako pokazuju znakove neovlaštenog otvaranja.

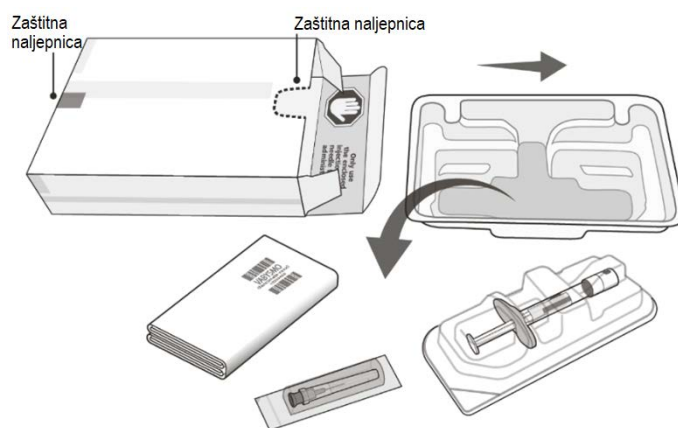
Nemojte upotrijebiti lijek ako igla za injekciju s filtrom nedostaje.

Nemojte skidati hvatište za prste sa štrcaljke.

Nemojte upotrijebiti lijek ako je zatvarač štrcaljke odvojen od *luer lock* nastavka.

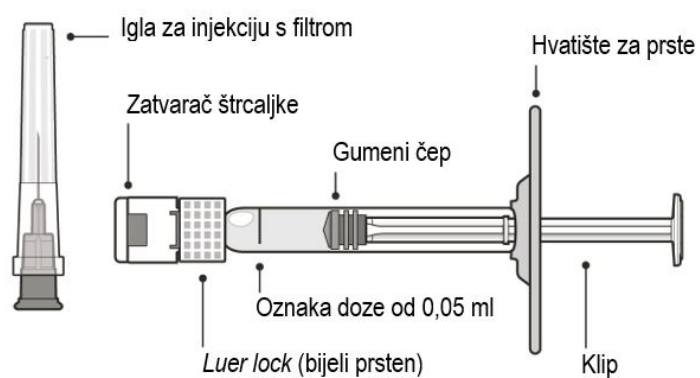
Nemojte upotrijebiti lijek ako sadrži krute čestice, ako je mutan ili ako je promijenio boju. Vabysmo je bistra do opalescentna, bezbojna do smečkastožuta tekuća otopina.

Sadržaj pakiranja



Slika A

Opis pribora za primjenu lijeka



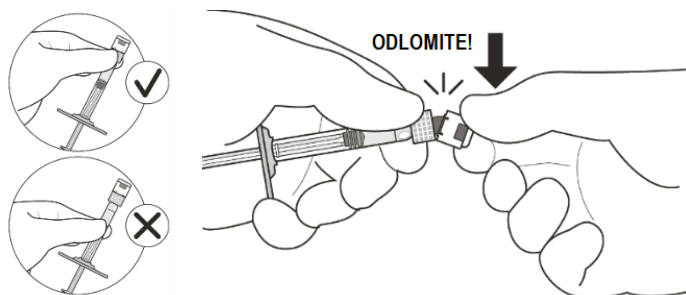
Slika B

Vađenje štrcaljke iz podloška (1. korak) i sve sljedeće korake treba izvesti primjenjujući aseptičnu tehniku.

Otvorite podložak i skinite zatvarač štrcaljke

- 1 Odvojite pokrov s podloška sa štrcaljkom i primjenom aseptične tehnike izvadite napunjenu štrcaljku.
- 2 Držite štrcaljku za bijeli prsten; odlomite zatvarač štrcaljke (**pogledajte Sliku C**).

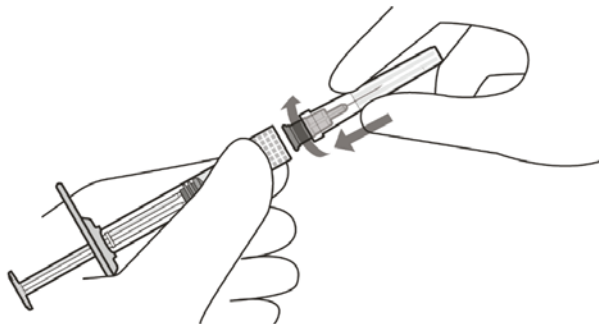
Nemojte odvijati zatvarač štrcaljke.



Slika C

Pričvrstite iglu za injekciju s filtrom

- 3 Primjenom aseptične tehnike izvadite iglu za injekciju s filtrom iz njezina pakiranja.
- 4 Primjenom aseptične tehnike dobro pričvrstite iglu za injekciju s filtrom na *luer lock* nastavak štrcaljke (**pogledajte Sliku D**).



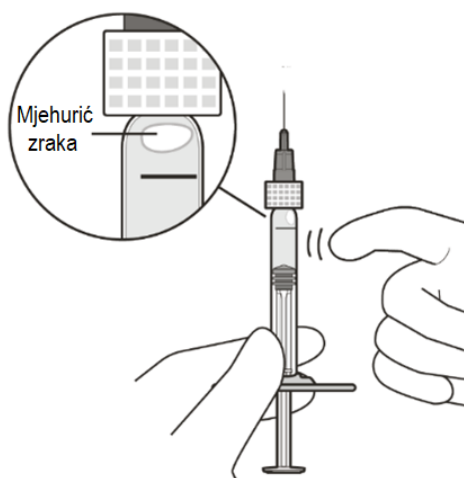
Za primjenu lijeka koristite samo priloženu iglu za injekciju s filtrom

Slika D

- 5 Pažljivo povucite plastični zaštitni zatvarač ravno s igle i skinite ga.

Oslobodite mjehuriće zraka

- 6 Držite štrcaljku tako da je igla za injekciju s filtrom okrenuta prema gore. Provjerite ima li u štrcaljki mjehurića zraka.
- 7 Ako u štrcaljki ima mjehurića zraka, nježno lupkajte prstom po njoj dok se mjehurići ne podignu na vrh (**pogledajte Sliku E**).

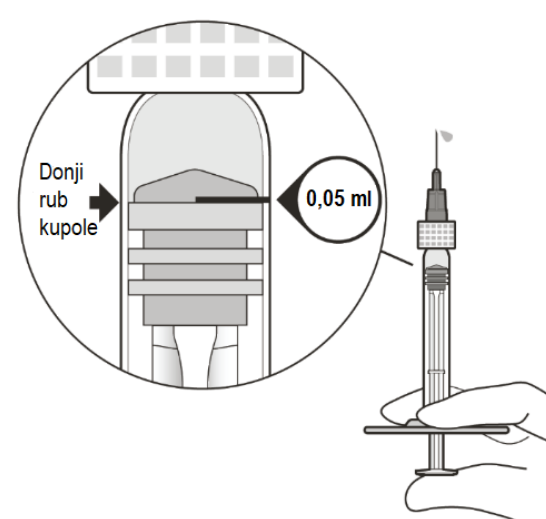


Slika E

Prilagodite dozu lijeka i istisnite zrak

- 8 Držite štrcaljku u ravnini očiju i **polako** pritišćite klip sve dok se **donji rub kupole gumenog čepa klipa** ne poravna s oznakom doze od 0,05 ml (**pogledajte Sliku F**). Tako ćete istisnuti zrak i suvišnu otopinu i postaviti dozu na 0,05 ml.

Pobrinite se da se injekcija primijeni **odmah** nakon pripreme doze.



Slika F

Postupak injiciranja

- 9 Postupak injiciranja treba provesti pod aseptičnim uvjetima.
 Ubrizgavajte lijek **polako** sve dok gumeni čep klipa ne dođe do dna štrcaljke kako biste primijenili volumen lijeka od 0,05 ml.
Nemojte vraćati zatvarač na iglu niti skidati iglu za injekciju s filtrom sa štrcaljke.
 Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Vabysmo 120 mg/ml otopina za injekciju faricimab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Vabysmo i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati Vabysmo
3. Kako primjenjivati Vabysmo
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Vabysmo
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Vabysmo i za što se koristi

Što je Vabysmo i za što se koristi

Vabysmo sadrži djelatnu tvar faricimab, koja pripada skupini lijekova koji se zovu lijekovi za liječenje neovaskularizacije.

Vabysmo primjenjuje liječnik injekcijom u oko radi liječenja poremećaja oka u odraslih koji se zovu:

- neovaskularna (vlažna) senilna makularna degeneracija (engl. *neovascular age-related macular degeneration*, nAMD)
- poremećaj vida uzrokovan dijabetičkim makularnim edemom (DME)
- poremećaj vida uzrokovan makularnim edemom kao posljedicom začepljenja (okluzije) mrežnične vene (engl. *retinal vein occlusion*, RVO) (okluzija ogranka mrežnične vene [engl. *branch retinal vein occlusion*, BRVO] ili okluzija središnje mrežnične vene [engl. *central retinal vein occlusion*, CRVO])

Ti poremećaji zahvaćaju žutu pjegu (makulu), tj. središnji dio mrežnice (sloja u stražnjem dijelu oka koji je osjetljiv na svjetlost) koji je odgovoran za precizan centralni vid. nAMD je posljedica rasta abnormalnih krvnih žila koje propuštaju krv i tekućinu u makulu, dok DME uzrokuje propusne krvne žile koje dovode do oticanja makule. CRVO je začepljenje glavne krvne žile (vene) koja odvodi krv iz mrežnice, a BRVO je začepljenje jednog od manjih ogranaka glavne krvne žile. Zbog povećanog tlaka u tim krvnim žilama dolazi do propuštanja tekućine u mrežnicu, što uzrokuje oticanje makule (makularni edem).

Kako Vabysmo djeluje

Vabysmo specifično prepoznaje i blokira djelovanje proteina koji se zovu angiopoietin-2 i vaskularni endotelni faktor rasta A. Kad su ti proteini prisutni u mjeri većoj od uobičajene, mogu uzrokovati rast abnormalnih krvnih žila i/ili oštetiti normalne krvne žile te dovesti do propuštanja tekućine u makulu i posljedičnog oticanja ili oštećenja koje može negativno utjecati na vid. Vezivanjem za te proteine

Vabysmo blokira njihovo djelovanje i sprječava abnormalan rast krvnih žila, propuštanje tekućine i oticanje. Vabysmo može poboljšati Vaše stanje i/ili usporiti pogoršanje bolesti te tako očuvati ili čak poboljšati Vaš vid.

2. Što morate znati prije nego počnete primati Vabysmo

Ne smijete primiti Vabysmo

- ako ste alergični na faricimab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako imate ili mislite da biste mogli imati infekciju oka ili područja oko oka
- ako su prisutni bol ili crvenilo oka (upala oka)

Ako se nešto od navedenoga odnosi na Vas, obratite se svom liječniku. U tom slučaju ne smijete primiti Vabysmo.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primite Vabysmo:

- ako imate glaukom (očnu bolest koju obično uzrokuje visok očni tlak)
- ako ste ikad vidjeli bljeskove svjetla ili imali tamne plutajuće čestice u oku i ako su se veličina i broj tih čestica iznenada povećali
- ako ste imali kirurški zahvat na oku u protekla 4 tjedna ili ako planirate takav zahvat u sljedeća 4 tjedna
- ako ste ikad imali bilo koje očne bolesti ili primali terapije za takve bolesti

Odmah obavijestite svoga liječnika:

- ako dođe do iznenadnog gubitka vida
- ako primijetite znakove moguće infekcije ili upale oka, kao što su pojačano crvenilo oka, bol u oku, pojačana nelagoda u oku, zamagljen ili oslabljen vid, povećan broj sitnih čestica u vidnom polju, povećana osjetljivost na svjetlost

Osim toga, važno je da znate i sljedeće:

- Sigurnost i djelotvornost lijeka Vabysmo kod istodobne primjene u oba oka nisu se ispitivale i takva primjena može povećati rizik od nuspojava.
- U nekih bolesnika injekcije lijeka Vabysmo mogu uzrokovati prolazno povišenje očnog tlaka unutar 60 minuta nakon primjene. Vaš će liječnik to kontrolirati nakon svake injekcije.
- Vaš će liječnik provjeriti imate li drugih faktora rizika koji mogu povećati vjerojatnost puknuća ili odignuća jednog od slojeva u stražnjem dijelu oka (odignuće ili puknuće mrežnice i odignuće ili puknuće pigmentnog epitela mrežnice), u kom se slučaju Vabysmo mora primjenjivati uz oprez.

Zna se da kod primjene nekih lijekova koji djeluju na sličan način kao Vabysmo, postoji rizik od začepljenja krvnih žila krvnim ugrušcima (arterijski tromboembolijski događaji), koje može dovesti do srčanog ili moždanog udara. Zbog prodiranja male količine lijeka u krvotok postoji teoretski rizik od razvoja takvih događaja nakon injekcije lijeka Vabysmo u oko.

Postoji samo ograničeno iskustvo u liječenju:

- bolesnika s aktivnim infekcijama.
- bolesnika s nAMD-om i RVO-om u dobi od 85 godina i starijih.
- bolesnika s DME-om zbog šećerne bolesti tipa I.
- osoba sa šećernom bolešću s visokim prosječnim vrijednostima šećera u krvi (HbA_{1c} iznad 10%)
- osoba sa šećernom bolešću koje imaju očnu bolest uzrokovanu šećernom bolešću, koja se zove proliferativna dijabetička retinopatija.
- osoba sa šećernom bolešću s visokim krvnim tlakom većim od 140/90 mmHg i bolešću krvnih žila.

- bolesnika s DME-om koji dugotrajno primaju injekcije u intervalima kraćima od 8 tjedana.

Postoji samo ograničeno iskustvo s liječenjem bolesnika koji dugotrajno primaju injekcije u intervalima kraćima od 8 tjedana i ti bolesnici mogu biti izloženi većem riziku od nuspojava.

Nema iskustva s liječenjem:

- osoba sa šećernom bolešću ili RVO-om s nekontroliranim visokim krvnim tlakom.

Ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas, liječnik će uzeti u obzir ovaj nedostatak informacija kada će Vas liječiti lijekom Vabysmo.

Djeca i adolescenti

Primjena lijeka Vabysmo nije se ispitivala u djece i adolescenata jer se nAMD, DME i RVO uglavnom javljaju u odraslih.

Drugi lijekovi i Vabysmo

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Vabysmo se nije ispitivao u trudnica. Vabysmo se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako moguća korist za bolesnicu ne nadilazi mogući rizik za nerođeno dijete.

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primite ovaj lijek.

Ne preporučuje se dojiti tijekom liječenja lijekom Vabysmo jer nije poznato izlučuje li se taj lijek u majčino mlijeko.

Žene koje bi mogle zatrudnjeti moraju koristiti učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja lijekom Vabysmo i još najmanje 3 mjeseca po njegovu završetku. Ako zatrudnite ili posumnjate da ste trudni tijekom liječenja, odmah o tome obavijestite liječnika.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nakon injekcije lijeka Vabysmo mogu se javiti prolazni poremećaji vida (primjerice zamagljen vid). Nemojte upravljati vozilima ni raditi sa strojevima dok se oni ne povuku.

Vabysmo sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Vabysmo sadrži polisorbata

Ovaj lijek sadrži 0,02 mg polisorbata u jednoj dozi od 0,05 ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite liječnika ako imate bilo koje poznate alergije.

3. Kako primjenjivati Vabysmo

Kako se Vabysmo primjenjuje

Preporučena doza iznosi 6 mg faricimaba.

Neovaskularna (vlažna) senilna makularna degeneracija (nAMD)

- Tijekom prva 3 mjeseca primat ćete jednu injekciju mjesečno.
- Nakon toga injekcije možete primati u razmacima do 4 mjeseca. Vaš će liječnik odlučiti koliko često trebate primati injekcije ovisno o stanju Vašeg oka.

Poremećaj vida uzrokovan dijabetičkim makularnim edemom (DME) i makularnim edemom kao posljedicom začepljenja mrežnične vene (BRVO ili CRVO)

- Najmanje 3 mjeseca primat ćete jednu injekciju mjesečno.
- Nakon toga injekcije možete primati rjeđe. Vaš će liječnik odlučiti koliko često trebate primati injekcije ovisno o stanju Vašeg oka.

Način primjene

Vabysmo se daje injekcijom u oko (intravitrealnom injekcijom), a primjenjuje ga liječnik s iskustvom u primjeni očnih injekcija.

Prije injekcije liječnik će Vam pažljivo očistiti oko dezinfekcijskim sredstvom za ispiranje oka kako bi spriječio infekciju. Liječnik će Vam dati kapi za oko (lokalnu anesteziju) koje izazivaju obamrlost oka kako bi ublažio ili spriječio bol uzrokovanu injekcijom.

Koliko dugo traje liječenje lijekom Vabysmo

Ovo je dugoročna terapija koja može trajati mjesecima ili godinama. Liječnik će redovito pratiti Vaše stanje kako bi provjerio djeluje li liječenje. Ovisno o tome kako odgovorite na liječenje lijekom Vabysmo, liječnik će Vam možda povećati ili smanjiti učestalost primjene lijeka.

Ako ste propustili dozu lijeka Vabysmo

Ako ste propustili dozu, što prije zakažite novi termin za posjet liječniku.

Ako prestanete primati Vabysmo

Razgovarajte s liječnikom prije nego što prekinete liječenje. Prekid liječenja može povećati rizik od gubitka vida i dovesti do slabljenja vida.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Nuspojave povezane s primjenom lijeka Vabysmo mogu biti posljedica samog lijeka ili postupka primjene injekcije i prvenstveno zahvaćaju oko.

Neke nuspojave mogu biti ozbiljne.

Odmah se obratite liječniku ako imate neki od sljedećih znakova alergijskih reakcija, upale ili infekcija:

- bol u oku, pojačanu nelagodu, pojačano crvenilo oka, zamagljen ili oslabljen vid, veći broj sitnih čestica u vidnom polju ili povećanu osjetljivost na svjetlost – to su znakovi moguće očne infekcije, upale ili alergijske reakcije
- iznenadno pogoršanje ili promjena vida

Druge moguće nuspojave

U nastavku su navedene druge nuspojave koje se mogu javiti nakon liječenja lijekom Vabysmo.

Većina tih nuspojava blage je do umjerene težine i u pravilu se povlači unutar tjedan dana nakon injekcije.

Obratite se liječniku ako bilo koja od sljedećih nuspojava postane teška.

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- nema

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- zamućenje očne leće (mrena)
- puknuće jednog sloja u stražnjem dijelu oka (puknuće pigmentnog epitela mrežnice – samo kod nAMD-a)
- odignuće gelu slične tvari unutar oka (odignuće staklovine)
- povišenje očnog tlaka (povišen intraokularni tlak)
- krvarenje iz malih krvnih žila u vanjskom dijelu oka (krvarenje u spojnicu)
- pomične točkice ili tamni oblici u vidnom polju (plutajuće čestice u staklovini)
- bol u oku

Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- ozbiljna upala ili infekcija unutar oka (endoftalmitis)
- upala želatinozne tvari unutar oka/crvenilo oka (vitritis)
- upala šarenice i okolnog tkiva u oku (iritis, iridociklitis, uveitis)
- krvarenje u oku (krvarenje u staklovinu)
- nelagoda u oku
- svrbež oka
- puknuće mrežnice (stražnjeg dijela oka koji je osjetljiv na svjetlost)
- crvenilo oka (hiperemija oka/spojnice)
- osjećaj stranog tijela u oku
- zamagljen vid
- smanjena oštrina vida
- bol tijekom postupka
- odignuće mrežnice
- povećano stvaranje suza (pojačana lakrimacija)
- ogrebotine rožnice, oštećenje prozirnog sloja očne jabučice koji prekriva šarenicu (abrazija rožnice)
- nadraženost oka

Rijetke (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- prolazno smanjenje oštrine vida
- zamućenje leće zbog ozljede (traumatska katarakta)

Nepoznato

- vaskulitis mrežnice (upala krvnih žila u stražnjem dijelu oka)
- okluzivni vaskulitis mrežnice (začepljenje krvnih žila u stražnjem dijelu oka, obično u prisutnosti upale)

Zna se da kod primjene nekih lijekova koji djeluju na sličan način kao Vabysmo, postoji rizik od začepljenja krvnih žila krvnim ugrušcima (arterijski tromboembolijski događaji), koje može dovesti do srčanog ili moždanog udara. Zbog prodiranja male količine lijeka u krvotok postoji teoretski rizik od razvoja takvih događaja nakon injekcije lijeka Vabysmo u oko.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog

sustava za prijavu nuspojava navedenog u: [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Vabysmo

Za čuvanje ovog lijeka i pravilno zbrinjavanje neiskorištenog lijeka odgovorni su liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra. Sljedeće informacije namijenjene su zdravstvenim radnicima:

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Neotvorena bočica se prije uporabe može čuvati na sobnoj temperaturi od 20 °C do 25 °C tijekom najviše 24 sata.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Vabysmo sadrži

- Djelatna tvar je faricimab. Jedan ml otopine za injekciju sadrži 120 mg faricimaba. Jedna bočica sadrži 28,8 mg faricimaba u 0,24 ml otopine. Time se osigurava iskoristiva količina dostatna za primjenu jedne doze od 0,05 ml otopine koja sadrži 6 mg faricimaba.
- Drugi sastojci su: L-histidin, acetatna kiselina od 30% (E 260), L-metionin, natrijev klorid, saharoza, polisorbitat 20 (E 432), voda za injekcije (pogledajte odlomak „Vabysmo sadrži natrij i polisorbitat“ u dijelu 2).

Kako Vabysmo izgleda i sadržaj pakiranja

Vabysmo je bistra do opalescentna, bezbojna do smečkastožuta otopina.

Veličina pakiranja: 1 staklena bočica i 1 sterilna tupa igla s filtrom za prijenos lijeka (18G x 1½ inča, 1,2 mm x 40 mm, 5 µm), samo za jednokratnu uporabu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Suomi/Finland

Roche Oy

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

Κύπρος

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

Latvija

Roche Latvija SIA

Tel: +371 - 6 7039831

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:

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

<----->

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Upute za uporabu bočice

Prije nego što počnete:



Pažljivo pročitajte cijele upute prije nego što primijenite Vabysmo.



Pakiranje lijeka Vabysmo sadrži staklenu bočicu i iglu za prijenos lijeka s filtrom. Staklena bočica namijenjena je samo za primjenu jedne doze. Igla s filtrom namijenjena je samo za jednokratnu uporabu.



Vabysmo treba čuvati u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Ne zamrzavati.

Ne tresti.



Prije primjene pričekajte da se Vabysmo ugrije na sobnu temperaturu (20 °C – 25 °C). Bočicu čuvajte u originalnom pakiranju **radi zaštite od svjetlosti**.

Bočica lijeka Vabysmo može se čuvati na sobnoj temperaturi tijekom najviše **24 sata**.



Bočicu lijeka Vabysmo treba vizualno pregledati prije primjene. Vabysmo je bistra do opalescentna, bezbojna do smečkastožuta otopina.

Nemojte upotrijebiti lijek ako sadrži krute čestice, ako je mutan ili ako je promijenio boju.

Nemojte upotrijebiti lijek ako su pakiranje, bočica i/ili igla za prijenos lijeka s filtrom oštećeni, ako im je istekao rok valjanosti ili ako pokazuju znakove neovlaštenog otvaranja (pogledajte **Sliku A**).

Pri pripremi intravitrealne injekcije koristite aseptičnu tehniku.



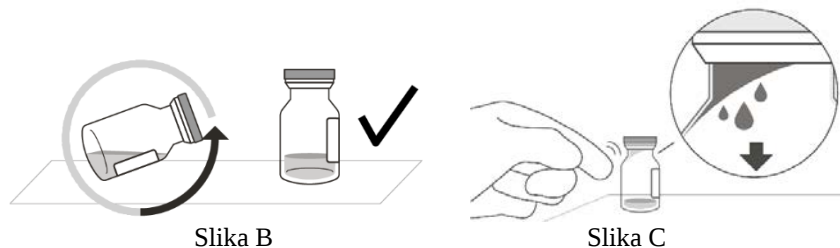
Slika A

Pripremite pribor

1 Pripremite sljedeći pribor:

- jednu bočicu lijeka Vabysmo (uključeno u pakiranje)
 - jednu sterilnu tupu iglu za prijenos lijeka s filtrom promjera pora od 5 µm, veličine 18G x 1½ inča, 1,2 mm x 40 mm (uključeno u pakiranje)
 - jednu sterilnu štrcaljku volumena 1 ml s *Luer lock* vrhom i oznakom doze od 0,05 ml (**nije uključeno u pakiranje**)
 - jednu sterilnu iglu za injekciju veličine 30 G x ½ inča (**nije uključeno u pakiranje**)
- Napomena:** Igla za injekciju veličine 30 G preporučuje se kako bi se izbjegla velika sila injiciranja koja bi mogla nastati kod uporabe igala manjeg promjera.
- tupfer natopljen alkoholom (**nije uključeno u pakiranje**)

- 2 Kako bi se sva tekućina spustila na dno bočice, nakon što je izvadite iz pakiranja, odložite je na ravnu površinu u uspravnom položaju (približno 1 minutu) (pogledajte **Sliku B**). Nježno lupkajte bočicu prstom (pogledajte **Sliku C**) jer se tekućina može zadržati na vrhu bočice.

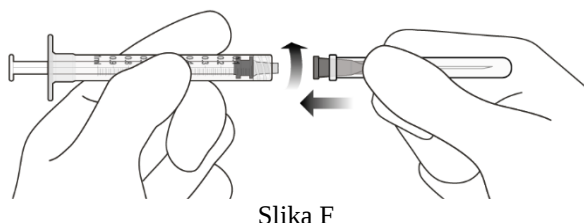


- 3 Skinite *flip-off* kapicu s bočice (pogledajte **Sliku D**) i obrišite čep bočice tupferom natopljenim alkoholom (pogledajte **Sliku E**).

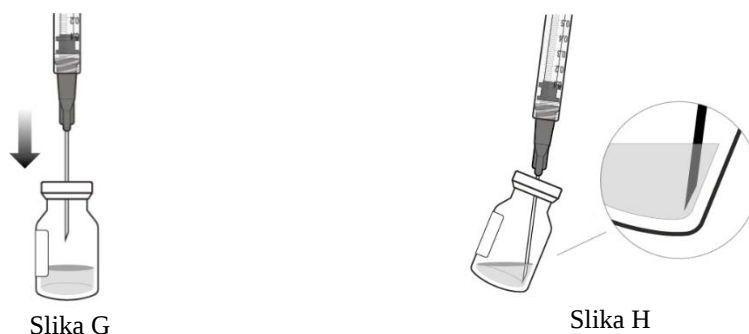


Izvacite lijek iz bočice u štrcaljku

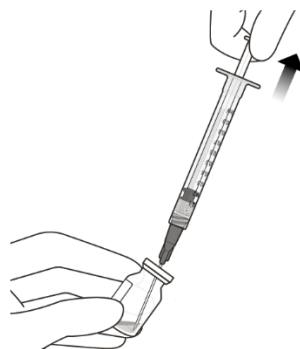
- 4 Primjenom aseptične tehnike dobro pričvrstite iglu za prijenos lijeka s filtrom, veličine 18G x 1½ inča (uključena u pakiranje) na štrcaljku volumena 1 ml s *Luer lock* vrhom (pogledajte **Sliku F**).



- 5 Primjenom aseptične tehnike zabodite iglu za prijenos lijeka s filtrom kroz središnji dio čepa bočice (pogledajte **Sliku G**) i ugurajte je do kraja, a zatim lagano nagnite bočicu tako da igla dodiruje donji rub bočice (pogledajte **Sliku H**).



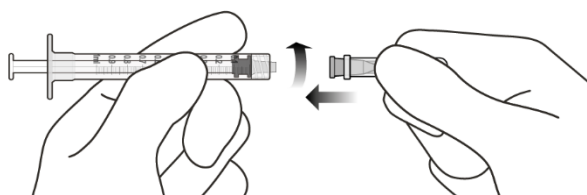
- 6 Držeći bočicu lagano nagnutom, **polako** izvucite svu tekućinu iz bočice (pogledajte **Sliku I**). Kosi vrh igle za prijenos lijeka s filtrom držite uronjenim u tekućinu kako biste spriječili uvlačenje zraka u štrcaljku.



Slika I

Pričvrstite iglu za injekciju

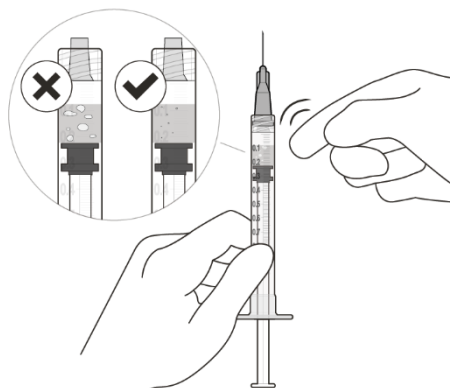
- 7 Pri pražnjenju bočice pazite da je klip dovoljno izvučen kako bi se igla za prijenos lijeka s filtrom mogla u potpunosti isprazniti (pogledajte **Sliku I**).
- 8 Skinite iglu za prijenos lijeka s filtrom sa štrcaljke i zbrinite je u skladu s nacionalnim propisima.
Igla za prijenos lijeka s filtrom ne smije se koristiti za intravitrealnu injekciju.
- 9 Primjenom aseptične tehnike dobro pričvrstite iglu za injekciju veličine 30 G x ½ inča na štrcaljku s Luer lock vrhom (pogledajte **Sliku J**).



Slika J

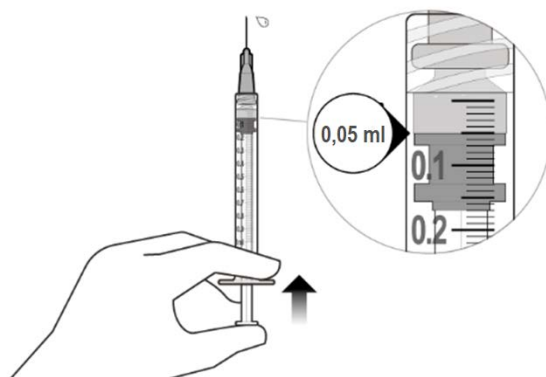
Izbacite mjehuriće zraka i prilagodite dozu lijeka

- 10 Pažljivo povucite plastični zaštitni zatvarač ravno s igle i skinite ga.
- 11 Da biste provjerili ima li u štrcaljki mjehurića zraka, držite je s iglom okrenutom prema gore. Ako u štrcaljki ima mjehurića zraka, nježno lupkajte prstom po njoj dok se mjehurići ne podignu na vrh (pogledajte **Sliku K**).



Slika K

- 12 Pažljivo izbacite zrak iz štrcaljke i igle te **polako** pritisnite klip tako da se vrh gumenog čepa poravna s oznakom doze od 0,05 ml. Štrcaljka je spremna za injekciju (pogledajte **Sliku L**). Injekcija se mora primijeniti **odmah** nakon pripreme doze.



Slika L

- 13** Da biste primijenili volumen od 0,05 ml, polako injicirajte lijek sve dok gumeni čep ne dođe do kraja štrcaljke. Provjerite je li gumeni čep došao do kraja štrcaljke kako biste bili sigurni da ste primijenili cijelu dozu.

Prije primjene injekcije treba istisnuti suvišni volumen. Doza za injiciranje mora biti poravnata s oznakom doze od 0,05 ml kako ne bi došlo do predoziranja.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.