ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vabysmo 120 mg/ml roztwór do wstrzykiwań
Vabysmo 120 mg/ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml roztworu zawiera 120 mg farycymabu.

Ampułko-strzykawka

Każda ampułko-strzykawka zawiera 21 mg farycymabu w 0,175 ml roztworu. Zapewnia to użytkową ilość leku pozwalającą dostarczyć pojedynczą dawkę 0,05 ml roztworu zawierającą 6 mg farycymabu.

Fiolka

Każda fiolka zawiera 28,8 mg farycymabu w 0,24 ml roztworu. Zapewnia to użytkową ilość leku pozwalającą dostarczyć pojedynczą dawkę 0,05 ml roztworu zawierającą 6 mg farycymabu.

Farycymab jest humanizowanym przeciwciałem wytwarzanym w hodowli ssaczych komórek jajnika chomika chińskiego (ang. *Chinese Hamster Ovary* (CHO)) z zastosowaniem technologii rekombinacji DNA.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każde 0,05 ml roztworu zawiera 0,02 mg polisorbatu i 0,07 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań)

Roztwór jest przejrzysty do opalizującego, w kolorze bezbarwnym do brązowawo-żółtego, o pH 5,5 i osmolalności 270-370 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Vabysmo jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów w leczeniu:
- neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (ang. *neovascular age-related macular degeneration,* nAMD),
- zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (ang. *diabetic macular oedema,* DME),

- zaburzeń widzenia spowodowanych obrzękiem plamki wtórnym do niedrożności naczyń żylnych siatkówki: niedrożności gałęzi żyły środkowej siatkówki (ang. *branch retinal vein occlusion,* BRVO) lub niedrożności żyły środkowej siatkówki (ang. *central retinal vein occlusion,* CRVO).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Ten produkt leczniczy musi być podawany przez wykwalifikowanego lekarza okulistę posiadającego doświadczenie w wykonywaniu wstrzyknięć do ciała szklistego.

Dawkowanie

Neowaskularna (wysiękowa) postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (nAMD)

Zalecana dawka to 6 mg (0,05 ml roztworu) podawana we wstrzyknięciu do ciała szklistego co 4 tygodnie (co miesiąc) w przypadku pierwszych 3 dawek.

Następnie, zaleca się dokonanie oceny aktywności choroby w oparciu o parametry anatomiczne i (lub) wyniki leczenia dotyczące wzroku po 16 i (lub) 20 tygodniach od rozpoczęcia leczenia, tak by umożliwić dostosowanie leczenia do indywidualnych potrzeb. U pacjentów bez aktywności choroby należy rozważyć podawanie farycymabu co 16 tygodni (4 miesiące). U pacjentów z aktywnością choroby należy rozważyć leczenie co 8 tygodni (2 miesiące) lub co 12 tygodni (3 miesiące). Jeśli parametry anatomiczne i (lub) wyniki leczenia dotyczące wzroku ulegną zmianie, należy odpowiednio dostosować odstęp w leczeniu, a w przypadku pogorszenia parametrów anatomicznych i (lub) wyników leczenia dotyczących wzroku należy skrócić odstępy pomiędzy podaniem leku (patrz punkt 5.1). Istnieją ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa leczenia w przypadku odstępów między wstrzyknięciami wynoszących 8 tygodni lub mniej (patrz punkt 4.4). Wizyty w celu monitorowania stanu pacjenta pomiędzy podaniem dawki leku należy wyznaczać w zależności od stanu pacjenta i według uznania lekarza, nie ma jednak wymogu przeprowadzania comiesięcznych wizyt w celu monitorowania stanu pacjenta pomiędzy wstrzyknięciami leku.

Zaburzenia widzenia spowodowane cukrzycowym obrzękiem plamki (DME) oraz obrzęk plamki wtórny do niedrożności naczyń żylnych siatkówki (RVO)

Zalecana dawka to 6 mg (0,05 ml roztworu) podawana we wstrzyknięciu do ciała szklistego co 4 tygodnie (co miesiąc); może zajść potrzeba podania 3 lub więcej kolejnych comiesięcznych wstrzyknięć.

Następnie leczenie jest dostosowywane do indywidualnych potrzeb z zastosowaniem podejścia *„treat-and-extend”*. W zależności od oceny parametrów anatomicznych i (lub) wyników leczenia dotyczących wzroku dokonanej przez lekarza, odstęp pomiędzy dawkami można wydłużać, zwiększając go jednorazowo o maksymalnie 4 tygodnie. Jeśli parametry anatomiczne i (lub) wyniki leczenia dotyczące wzroku ulegną zmianie, należy odpowiednio dostosować odstęp w leczeniu, a w przypadku pogorszenia parametrów anatomicznych i (lub) wyników leczenia dotyczących wzroku należy skrócić odstępy pomiędzy podaniem leku (patrz punkt 5.1). Nie badano odstępów pomiędzy wstrzyknięciami krótszych niż 4 tygodnie i dłuższych niż 4 miesiące. Wizyty w celu monitorowania stanu pacjenta pomiędzy podaniem dawki leku należy wyznaczać w zależności od stanu pacjenta i według uznania lekarza, nie ma jednak wymogu przeprowadzania comiesięcznych wizyt w celu monitorowania stanu pacjenta pomiędzy wstrzyknięciami leku.

Czas trwania leczenia

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony do długotrwałego leczenia. Jeśli wyniki leczenia dotyczące wzroku i (lub) parametrów anatomicznych będą wskazywały, że pacjent nie odnosi korzyści z dalszego leczenia, leczenie należy zakończyć.

Opóźnienie lub pominięcie dawki

Jeśli dojdzie do opóźnienia podania lub pominięcia dawki, pacjent powinien zgłosić się na kolejną dostępną wizytę w celu oceny jego stanu przez lekarza, a następnie kontynuować przyjmowanie produktu leczniczego zgodnie z oceną lekarza.

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku
Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów w wieku 65 lat i starszych (patrz punkt 5.2). Istnieją ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa u pacjentów z nAMD i RVO w wieku ≥ 85 lat (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia czynności nerek
Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby
Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież
Stosowanie tego produktu leczniczego u dzieci i młodzieży nie jest właściwe we wskazaniach nAMD, DME i RVO.

Sposób podawania

Podanie wyłącznie do ciała szklistego. Każda ampułko-strzykawka lub fiolka powinna być stosowana wyłącznie do leczenia jednego oka.

Należy sprawdzić wzrokowo produkt leczniczy Vabysmo przed podaniem, czy nie zawiera wytrąconego osadu lub przebarwień, a jeśli są one obecne, nie należy używać ampułko-strzykawki lub fiolki.

Procedurę wstrzyknięcia do ciała szklistego należy przeprowadzać w warunkach aseptycznych, które obejmują zastosowanie chirurgicznej dezynfekcji rąk, jałowego obłożenia chirurgicznego i jałowej rozwórki powiek (lub innego podobnego przyrządu). Przed podaniem leku do ciała szklistego należy uważnie przeprowadzić wywiad medyczny z pacjentem, aby stwierdzić czy nie występowały u niego reakcje nadwrażliwości (patrz punkt 4.8). Przed wstrzyknięciem produktu leczniczego należy zastosować odpowiednie znieczulenie i miejscowy środek bakteriobójczy o szerokim spektrum działania do dezynfekcji skóry wokół oka, powieki i powierzchni gałki ocznej.

Ampułko-strzykawka
Ampułko-strzykawka zawiera nadmiarową objętość roztworu. Nadmiar roztworu należy usunąć przed wstrzyknięciem zalecanej dawki. Wstrzyknięcie całej objętości roztworu znajdującej się w ampułko-strzykawce może spowodować przedawkowanie.

Aby usunąć pęcherzyki powietrza wraz z nadmiarem produktu leczniczego, należy powoli naciskać tłok do momentu aż dolna krawędź kopułki gumowego zakończenia tłoka zrówna się z oznaczeniem dawki 0,05 ml (patrz punkt 4.9 i 6.6).

Igłę iniekcyjną z filtrem (dołączoną do opakowania) należy wprowadzić do jamy ciała szklistego 3,5-4,0 mm za rąbkiem rogówki, unikając południka poziomego i kierując ją do części centralnej gałki ocznej. Następnie należy powoli wstrzyknąć produkt leczniczy w objętości 0,05 ml; kolejne wstrzyknięcia należy podawać w inne miejsca twardówki.

Fiolka
Igłę iniekcyjną (w rozmiarze 30G x ½", niedołączoną do zestawu) należy wprowadzić do jamy ciała szklistego 3,5-4,0 mm za rąbkiem rogówki, unikając południka poziomego i kierując ją do części centralnej gałki ocznej. Następnie należy powoli wstrzyknąć produkt leczniczy w objętości 0,05 ml; kolejne wstrzyknięcia należy podawać w inne miejsca twardówki.

Monitorowanie po wykonaniu wstrzyknięcia

Po wykonaniu wstrzyknięcia wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Bezpośrednio po wykonaniu wstrzyknięcia do ciała szklistego należy monitorować stan pacjenta pod kątem zwiększenia ciśnienia śródgałkowego. Właściwe monitorowanie może obejmować sprawdzenie ukrwienia tarczy nerwu wzrokowego lub wykonanie tonometrii. W razie konieczności należy zapewnić dostęp do sprzętu umożliwiającego wykonanie w sposób jałowy paracentezy.

Po wykonaniu wstrzyknięcia do ciała szklistego należy poinformować pacjentów, by bezzwłocznie zgłaszali wszelkie objawy sugerujące zapalenie wnętrza gałki ocznej (np. utratę widzenia, ból oka, zaczerwienienie oka, światłowstręt, niewyraźne widzenie).

Instrukcja dotycząca postępowania z produktem leczniczym przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Czynne zakażenia oka lub okolicy oka bądź podejrzenie takiego zakażenia.

Czynne zapalenie wnętrza gałki ocznej.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Reakcje związane z wstrzyknięciem do ciała szklistego

Wstrzyknięcia do ciała szklistego, w tym wstrzyknięcia farycymabu, wiązały się z występowaniem zapalenia wnętrza gałki ocznej, odczynu zapalnego wewnątrz oka, przedarciowego odwarstwienia siatkówki, przedarcia siatkówki i jatrogennej zaćmy urazowej (patrz punkt 4.8). Podczas podawania produktu leczniczego Vabysmo należy zawsze stosować odpowiednie aseptyczne techniki wstrzyknięcia. Należy poinformować pacjentów, aby niezwłocznie zgłaszali wszelkie objawy, takie jak ból, utrata widzenia, światłowstręt, niewyraźne widzenie, męty ciała szklistego lub zaczerwienienie, które mogłyby sugerować zapalenie wnętrza gałki ocznej bądź którekolwiek z wyżej wymienionych działań niepożądanych, co umożliwi szybkie podjęcie odpowiedniego leczenia. Pacjenci, u których stosowana jest zwiększona częstotliwość wstrzyknięć, mogą być narażeni na zwiększone ryzyko powikłań po zabiegach.

Zwiększenie ciśnienia śródgałkowego

W ciągu 60 minut od wstrzyknięcia do ciała szklistego, w tym także po wstrzyknięciu farycymabu, obserwowano przejściowe zwiększenie ciśnienia śródgałkowego (ang. *intraocular pressure*, IOP) (patrz punkt 4.8). Należy zachować szczególne środki ostrożności u pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną jaskrą (nie należy wstrzykiwać produktu leczniczego Vabysmo, jeśli IOP wynosi ≥ 30

mmHg). We wszystkich przypadkach należy monitorować zarówno IOP, jak i ukrwienie tarczy nerwu wzrokowego oraz zastosować odpowiednie leczenie.

Działania ogólnoustrojowe

Po wstrzyknięciu do ciała szklistego inhibitorów czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (ang. *vascular endothelial growth factor*, VEGF) zgłaszano występowanie ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych, w tym tętniczych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych; istnieje teoretyczne ryzyko, że zdarzenia te mogą mieć związek z zahamowaniem VEGF. W badaniach klinicznych z farycymabem, u pacjentów z nAMD, DME i RVO odnotowano małą częstość występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w obrębie tętnic. Istnieją ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa leczenia farycymabem u pacjentów z DME z wysokim ciśnieniem krwi (≥ 140/90 mmHg) i chorobą naczyń oraz u pacjentów z nAMD i RVO w wieku ≥ 85 lat.

Immunogenność

Ze względu na to, że farycymab jest białkiem terapeutycznym, możliwe jest wystąpienie odpowiedzi immunologicznej po jego zastosowaniu (patrz punkt 4.8). Należy poinformować pacjentów, by zgłaszali lekarzowi prowadzącemu wszelkie przedmiotowe i podmiotowe objawy stanu zapalnego wewnątrz oka, takie jak utrata widzenia, ból oka, zwiększona wrażliwość na światło, męty ciała szklistego lub nasilenie zaczerwienienia oka, gdyż mogą to być objawy kliniczne przypisywane nadwrażliwości na farycymab (patrz punkt 4.8).

Leczenie obustronne

Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności farycymabu podawanego jednocześnie do obojga oczu. Obustronne leczenie mogłoby spowodować wystąpienie działań niepożądanych dotyczących obojga oczu i (lub) potencjalnie doprowadzić do wzrostu ekspozycji ogólnoustrojowej, co mogłoby zwiększyć ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Do czasu uzyskania danych dotyczących obustronnego stosowania, to ryzyko dla farycymabu jest ryzykiem teoretycznym.

Jednoczesne stosowanie innych produktów leczniczych anty-VEGF

Brak dostępnych danych dotyczących jednoczesnego stosowania farycymabu z produktami leczniczymi o działaniu anty-VEGF w tym samym oku. Nie należy podawać farycymabu jednocześnie z innymi produktami leczniczymi anty-VEGF (o działaniu ogólnoustrojowym lub miejscowym po podaniu do oka).

Stosowanie innych igieł do wstrzyknięć z ampułko-strzykawką

Ampułko-strzykawkę należy stosować wyłącznie z dołączoną do opakowania igłą iniekcyjną z filtrem. Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących stosowania innych igieł do wstrzyknięć z ampułko-strzykawką.

Wstrzymanie leczenia

Leczenie należy wstrzymać u pacjentów:

- Z przedarciowym odwarstwieniem siatkówki, otworami w plamce 3. lub 4. stopnia, przerwaniem ciągłości siatkówki; leczenia nie należy wznawiać do czasu wykonania odpowiedniej korekty tych zmian.
- Z pogorszeniem najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (ang. *Best Corrected Visual Acuity*, BCVA) związanym z leczeniem o ≥ 30 liter w porównaniu z ostatnią oceną ostrości wzroku; leczenia nie należy wznawiać wcześniej niż podczas następnej zaplanowanej wizyty.
- Z ciśnieniem śródgałkowym ≥ 30 mmHg.
- Z krwotokiem podsiatkówkowym obejmującym centrum dołka siatkówki lub jeżeli wielkość krwotoku obejmuje ≥ 50% całkowitej powierzchni zmiany.

- Po zabiegach chirurgicznych wewnątrz gałki ocznej w ciągu minionych 28 dni lub z zaplanowanymi zabiegami tego typu w ciągu następnych 28 dni; leczenia nie należy wznawiać wcześniej niż podczas następnej zaplanowanej wizyty.

Przedarcie nabłonka barwnikowego siatkówki

Przedarcie nabłonka barwnikowego siatkówki (ang. *retinal pigment epithelial,* RPE) jest powikłaniem odwarstwienia nabłonka barwnikowego (ang. *pigment epithelial detachment,* PED) u pacjentów z nAMD. Do czynników ryzyka mogących prowadzić do przedarcia nabłonka barwnikowego siatkówki po leczeniu nAMD lekami anty-VEGF należą rozległe i (lub) daleko posunięte odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki. Rozpoczynając leczenie farycymabem należy zachować ostrożność u pacjentów, u których występują czynniki ryzyka wystąpienia przedarcia nabłonka barwnikowego siatkówki. Przypadki przedarcia nabłonka barwnikowego siatkówki są częste u pacjentów z nAMD i PED leczonych lekami anty-VEGF podawanymi do ciała szklistego, w tym farycymabem. Obserwowano większy odsetek przypadków przedarcia nabłonka barwnikowego siatkówki w grupie leczonej farycymabem (2,9%) niż w grupie leczonej afliberceptem (1,5%). Większość zdarzeń wystąpiła w fazie nasycenia, miała nasilenie łagodne do umiarkowanego i nie wpływała na widzenie.

Populacje z ograniczoną ilością danych

Istnieje jedynie ograniczone doświadczenie w leczeniu pacjentów z nAMD i RVO w wieku ≥ 85 lat oraz pacjentów z DME i cukrzycą typu I, pacjentów z HbA1c powyżej 10%, pacjentów z dużym ryzykiem wystąpienia proliferacyjnej retinopatii cukrzycowej (ang. *Diabetic retinopathy,* DR), z wysokim ciśnieniem krwi (≥ 140/90 mmHg) i chorobą naczyniową, w przypadku utrzymywania odstępów pomiędzy dawkami krótszych niż co 8 tygodni (Q8W) lub u pacjentów chorych na nAMD, DME i RVO z czynnymi zakażeniami ogólnoustrojowymi. Istnieją ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa w przypadku utrzymywania odstępów pomiędzy dawkami wynoszących 8 tygodni lub mniej i może to być związane z wyższym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych dotyczących oka i ogólnoustrojowych działań niepożądanych, w tym ciężkich działań niepożądanych. Brak także doświadczenia ze stosowaniem farycymabu u pacjentów z cukrzycą lub RVO i niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym oraz u pacjentów z RVO, u których wcześniejsze leczenie zakończyło się niepowodzeniem. Lekarz powinien wziąć pod uwagę brak tych informacji lecząc wyżej wymienionych pacjentów.

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jednostkę dawkowania, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu".

Zawartość polisorbatu

Ten produkt leczniczy zawiera 0,02 mg polisorbatu na dawkę 0,05 ml. Pacjenci z nadwrażliwością na polisorbat nie powinni przyjmować tego leku.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. W oparciu o metabolizm i eliminację farycymabu (patrz punkt 5.2), nie należy spodziewać się wystąpienia interakcji. Jednak farycymabu nie należy podawać jednocześnie z innymi produktami leczniczymi anty-VEGF o działaniu ogólnoustrojowym lub miejscowym po podaniu do oka (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po otrzymaniu ostatniego wstrzyknięcia farycymabu do ciała szklistego.

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania farycymabu u kobiet w ciąży. Ekspozycja ogólnoustrojowa na farycymab po podaniu do oka jest niska, ale z uwagi na swój mechanizm działania (tj. zahamowanie VEGF) farycymab musi być uważany za potencjalnie teratogenny i toksyczny dla zarodka lub płodu (patrz punkt 5.3).

Farycymabu nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy farycymab przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków lub niemowląt karmionych piersią. Produkt leczniczy Vabysmo nie powinien być stosowany w okresie karmienia piersią. Należy podjąć decyzję, czy zakończyć karmienie piersią lub zakończyć bądź nie rozpoczynać leczenia farycymabem, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla kobiety.

Płodność

Nie obserwowano wpływu na narządy rozrodcze ani na płodność w 6-miesięcznym badaniu z farycymabem przeprowadzonym na małpach cynomolgus (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt leczniczy Vabysmo wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Przejściowe zaburzenia widzenia mogą wystąpić po wstrzyknięciu do ciała szklistego i związanym z nim badaniu oka. Pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn do czasu odzyskania wystarczającej zdolności widzenia.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należały: zaćma (10%), krwotok spojówkowy (7%), odłączenie ciała szklistego (4%), zwiększenie IOP (4%), męty w ciele szklistym (4%), ból oka (3%) i przedarcie nabłonka barwnikowego siatkówki (tylko w przypadku nAMD) (3%).

Do najcięższych działań niepożądanych należały: zapalenie błony naczyniowej oka (0,5%), zapalenie wnętrza gałki ocznej (0,4%), zapalenie ciała szklistego (0,4%), przedarcie siatkówki (0,2%), przedarciowe odwarstwienie siatkówki (0,1%) i zaćma urazowa (< 0,1%) (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu do obrotu wymieniono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA i uszeregowano według częstości występowania zgodnie z następującą konwencją: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000) i nieznana (częstość nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1: Częstość występowania działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Kategoria częstości występowania
Zaburzenia oka	
Zaćma	Często
Krwotok spojówkowy	Często
Odłączenie ciała szklistego	Często
Zwiększenie ciśnienia śródgałkowego	Często
Męty w ciele szklistym	Często
Przedarcie nabłonka barwnikowego siatkówki (tylko w przypadku nAMD)	Często
Ból oka	Często
Erozja rogówki	Niezbyt często
Podrażnienie oka	Niezbyt często
Nasilone łzawienie	Niezbyt często
Niewyraźne widzenie	Niezbyt często
Świąd oka	Niezbyt często
Dyskomfort w obrębie gałki ocznej	Niezbyt często
Przekrwienie oka	Niezbyt często
Zapalenie tęczówki	Niezbyt często
Zmniejszenie ostrości wzroku	Niezbyt często
Zapalenie błony naczyniowej	Niezbyt często
Zapalenie wnętrza gałki ocznej	Niezbyt często
Uczucie obecności ciała obcego	Niezbyt często
Krwotok do ciała szklistego	Niezbyt często
Zapalenie ciała szklistego	Niezbyt często
Zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego	Niezbyt często
Przekrwienie spojówki	Niezbyt często
Ból związany z zabiegiem	Niezbyt często
Przedarcie siatkówki	Niezbyt często
Przedarciowe odwarstwienie siatkówki	Niezbyt często
Przejściowe zmniejszenie ostrości wzroku	Rzadko
Zaćma urazowa	Rzadko
Zapalenie naczyń siatkówki*	Nieznana
Zapalenie naczyń siatkówki z niedrożnością*	Nieznana

Terminy oznaczone gwiazdką (*) to działania niepożądane zidentyfikowane na podstawie spontanicznych zgłoszeń po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Ponieważ takie działania niepożądane zgłaszane są dobrowolnie i dotyczą populacji o nieokreślonej dokładnie wielkości, oszacowanie częstości ich występowania nie zawsze jest możliwe.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zapalenie naczyń siatkówki i zapalenie naczyń siatkówki z niedrożnością

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano spontanicznie rzadkie przypadki zapalenia naczyń siatkówki i (lub) zapalenia naczyń siatkówki z niedrożnością (patrz punkt 4.4). Zapalenie naczyń siatkówki i zapalenie naczyń siatkówki z niedrożnością były także zgłaszane u pacjentów leczonych terapiami podawanymi do ciała szklistego.

Działania niepożądane specyficzne dla klasy produktu leczniczego

Istnieje teoretyczne ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w obrębie tętnic, w tym udaru mózgu i zawału serca, po podaniu dożylnym inhibitorów VEGF. W badaniach klinicznych z farycymabem, u pacjentów z nAMD, DME i RVO odnotowano małą częstość występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w obrębie tętnic (patrz punkt 4.4). W badanych wskazaniach nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy grupami leczonymi farycymabem i terapią porównawczą.

Immunogenność

Istnieje możliwość wystąpienia odpowiedzi immunologicznej u pacjentów leczonych farycymabem (patrz punkt 4.4). Po podawaniu farycymabu, przez okres do 112 (nAMD), 100 (DME) i 72 (RVO) tygodni, obecność przeciwciał przeciwko farycymabowi stwierdzono u około 13,8%, 9,6% i 14,4% pacjentów odpowiednio z nAMD, DME i RVO losowo przydzielonych do grupy leczonej farycymabem. Znaczenie kliniczne przeciwciał przeciwko farycymabowi dla bezpieczeństwa stosowania jest obecnie niejasne. Częstość występowania odczynu zapalnego wewnątrz oka u pacjentów z obecnością przeciwciał przeciwko farycymabowi wynosiła 12/98 (12,2%; nAMD), 15/128 (11,7%; DME) i 9/95 (9,5%; RVO), a u pacjentów, u których nie stwierdzono przeciwciał przeciwko farycymabowi, 8/562 (1,4%; nAMD), 5/1124 (0,4%; DME) i 10/543 (1,8%; RVO). Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych dotyczących oka u pacjentów z obecnością przeciwciał przeciwko farycymabowi wynosiła 6/98 (6,1%; nAMD), 14/128 (10,9%; DME) i 7/95 (7,4%; RVO), a u pacjentów, u których nie stwierdzono przeciwciał przeciwko farycymabowi, 23/562 (4,1%; nAMD), 45/1124 (4,0%; DME) i 34/543 (6,3%; RVO). Obecność przeciwciał przeciwko farycymabowi nie wiązała się z wpływem na skuteczność kliniczną lub farmakokinetykę ogólnoustrojową.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie polegające na podaniu większej objętości wstrzykiwanego produktu niż zalecana może zwiększyć ciśnienie śródgałkowe. W przypadku przedawkowania należy monitorować IOP, a jeśli lekarz prowadzący uzna to za konieczne, należy rozpocząć odpowiednie leczenie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki oftalmologiczne, leki antyneowaskularyzacyjne, kod ATC: S01LA09

Mechanizm działania

Farycymab jest humanizowanym bispecyficznym przeciwciałem z klasy immunoglobulin G1 (IgG1), które działa przez zahamowanie dwóch odrębnych szlaków, neutralizując zarówno angiopoetynę-2 (Ang-2), jak i czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego A (VEGF-A).

Ang-2 powoduje niestabilność naczyń poprzez sprzyjanie destabilizacji śródbłonka, utracie perycytów i patologicznej angiogenezie, nasilając w ten sposób wyciek przez nieszczelne naczynia i stan zapalny. Ang-2 uwrażliwia także naczynia krwionośne na działanie VEGF-A, powodując dalszą destabilizację naczyń. Ang-2 i VEGF-A synergicznie zwiększają przepuszczalność naczyń i stymulują neowaskularyzację.

Dzięki podwójnemu zahamowaniu Ang-2 i VEGF-A farycymab zmniejsza przepuszczalność naczyń i stan zapalny, hamuje patologiczną angiogenezę i przywraca stabilność naczyń.

Działanie farmakodynamiczne

Zmniejszenie mediany stężeń wolnej Ang-2 i wolnego VEGF-A w oku względem wartości początkowych obserwowano od dnia 7. i później w sześciu badaniach klinicznych III fazy opisanych niżej.

nAMD

W badaniach TENAYA i LUCERNE decyzje dotyczące leczenia w zależności od aktywności choroby ocenianej w określonych punktach czasowych (tydzień 20. i tydzień 24.) podejmowano w oparciu o obiektywne, określone *a priori* kryteria dotyczące widzenia i parametrów anatomicznych, a także ocenę kliniczną dokonywaną przez lekarza prowadzącego.

Średnie zmniejszenie grubości centralnej części siatkówki (ang. *central subfield thickness,* CST) od wartości początkowych na wizytach związanych z pierwszorzędowym punktem końcowym (uśrednione w tygodniach 40-48) było porównywalne do wartości obserwowanych po podaniu afliberceptu i wyniosło -137 µm i -137 µm u pacjentów leczonych farycymabem podawanym w schemacie maksymalnie co 16 tygodni (Q16W) w porównaniu z -129 µm i -131 µm w przypadku afliberceptu, odpowiednio w badaniach TENAYA i LUCERNE. To średnie zmniejszenie CST utrzymywało się w całym 2. roku badania.

W tygodniu 48. w obu badaniach farycymab i aflibercept miały porównywalny wpływ na zmniejszenie objetości płynu wewnątrzsiatkówkowego (ang. *intraretinal fluid,* IRF), płynu podsiatkówkowego (ang. *subretinal fluid,* SRF) oraz PED. Wspomniane działania na IRF, SRF i PED utrzymywały się w 2. roku badania. Obserwowano także porównywalne zmiany w całkowitej powierzchni neowaskularyzacji naczyniówkowej (ang. *choroidal neovascularisation,* CNV) oraz zmniejszeniu powierzchni wycieku z CNV względem stanu wyjściowego u pacjentów z grupy leczonej farycymabem i u pacjentów z grupy otrzymującej aflibercept.

DME

W badaniach YOSEMITE i RHINE parametry anatomiczne związane z obrzękiem plamki były uwzględniane w ocenie aktywności choroby wpływającej na decyzje dotyczące leczenia.

Średnie zmniejszenie CST względem wartości początkowych na wizytach dotyczących pierwszorzędowego punktu końcowego (uśrednione w tygodniach 48.-56.) było liczbowo większe niż po zastosowaniu afliberceptu i wyniosło -207 µm i -197 µm u pacjentów leczonych farycymabem w schemacie Q8W i u pacjentów leczonych farycymabem z dostosowanym schematem dawkowania w odstępach maksymalnie Q16W w porównaniu z -170 µm u pacjentów otrzymujących aflibercept Q8W w badaniu YOSEMITE; w badaniu RHINE wyniki te wyniosły odpowiednio 196 µm, 188 µm i 170 µm. Zmniejszenie CST obserwowano konsekwentnie przez cały 2. rok badania. W obu badaniach u większego odsetka pacjentów z obu grup leczonych farycymabem uzyskano brak IRF i brak DME (definiowany jako osiągnięcie grubości CST poniżej 325 µm) w miarę upływu czasu do końca 2. roku w porównaniu z grupą otrzymującą aflibercept.

RVO

W badaniach III fazy z udziałem pacjentów z niedrożnością gałęzi żyły środkowej siatkówki (ang. *branch retinal vein occlusion,* BRVO; BALATON) i pacjentów z niedrożnością żyły środkowej/niedrożnością naczyń żylnych obejmującą połowę siatkówki (ang. *central/hemiretinal vein occlusion,* C/HRVO; COMINO) obserwowano zmniejszenie średniej wartości CST od stanu początkowego do tygodnia 24. u pacjentów leczonych farycymabem Q4W i wyniki te były porównywalne do wyników obserwowanych po zastosowaniu afliberceptu według schematu dawkowania Q4W. Średnie zmniejszenie CST od wartości początkowych do tygodnia 24. wyniosło 311,4 µm w przypadku leczenia farycymabem w schemacie Q4W i 304,4 µm w przypadku leczenia afliberceptem w schemacie Q4W w badaniu BALATON oraz 461,6 µm w porównaniu z 448,8 µm w badaniu COMINO, odpowiednio dla farycymabu i afliberceptu. Zmniejszenie CST utrzymywało się

do tygodnia 72. włącznie, gdy pacjenci zostali przeniesieni do grupy otrzymującej farycymab w dostosowanym schemacie dawkowania w odstępach maksymalnie Q16W.

W obu badaniach u porównywalnego odsetka pacjentów zarówno w grupie leczonej farycymabem Q4W, jak i w grupie otrzymującej aflibercept Q4W uzyskano brak IRF, brak SRF oraz brak obrzęku plamki (definiowany jako CST poniżej 325 µm) w miarę upływu czasu aż do tygodnia 24. włącznie. Wyniki te utrzymywały się do tygodnia 72. włącznie, gdy pacjenci zostali przeniesieni do grupy otrzymującej farycymab w dostosowanym schemacie dawkowania w odstępach maksymalnie Q16W.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

nAMD

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność farycymabu oceniano w dwóch randomizowanych, wieloośrodkowych, podwójnie maskowanych, 2-letnich badaniach typu „non-inferiority" kontrolowanych aktywną substancją porównawczą z udziałem pacjentów z nAMD, czyli w badaniach TENAYA i LUCERNE. Do tych badań włączono ogółem 1329 pacjentów, przy czym 1135 (85%) pacjentów ukończyło badania do 112. tygodnia włącznie. Ogółem 1326 pacjentów otrzymało co najmniej jedną dawkę leku (664 pacjentów otrzymało farycymab). Wiek pacjentów wahał się od 50 do 99 lat i średnio [odchylenie standardowe; ang. *standard deviation*, SD] wynosił 75,9 [8,6] roku.

W obu badaniach pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do jednej z następujących grup terapeutycznych:

- Farycymab 6 mg podawany w odstępach maksymalnie Q16W po czterech pierwszych dawkach podawanych co miesiąc
- Aflibercept 2 mg Q8W po trzech pierwszych dawkach podawanych co miesiąc

Po pierwszych czterech dawkach podawanych co miesiąc (w tygodniu 0., 4., 8. i 12.) pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej farycymab z częstotliwością Q16W, Q12W (co 12 tygodni) lub Q8W na podstawie oceny aktywności choroby w tygodniu 20. i 24. Aktywność choroby była oceniana z użyciem obiektywnych, określonych *a priori* kryteriów dotyczących wzroku (BCVA) i parametrów anatomicznych (CST), a także na podstawie oceny klinicznej obecności krwotoku do plamki lub aktywności choroby nAMD wymagającej leczenia (tylko w tygodniu 24.). Pacjenci otrzymywali leczenie w stałych odstępach czasu do tygodnia 60. bez stosowania terapii uzupełniającej. Od tygodnia 60. pacjenci z grupy otrzymującej farycymab zostali przeniesieni do dostosowanego schematu dawkowania, w którym odstępy pomiędzy dawkami mogły być modyfikowane przez ich wydłużenie o 4 tygodnie (maksymalnie do Q16W) lub skrócenie maksymalnie o 8 tygodni (do Q8W), co ustalano w oparciu o zautomatyzowaną obiektywną ocenę określonych *a priori* kryteriów aktywności choroby dotyczących wzroku (BCVA) i parametrów anatomicznych (CST oraz krwotok do plamki). Pacjenci z grupy otrzymującej aflibercept pozostali na schemacie dawkowania Q8W przez cały okres trwania badania. Oba badania trwały 112 tygodni.

Wyniki

Oba badania wykazały skuteczność w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego, definiowaną jako średnia zmiana w BCVA względem stanu początkowego, po uśrednieniu wyników z wizyt w tygodniu 40., 44. i 48. mierzonych w literach na tablicach ETDRS (ang. *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*, ETDRS) (Tabela 2 i Tabela 3). W obu badaniach u pacjentów leczonych farycymabem w odstępach maksymalnie Q16W średnia zmiana BCVA względem stanu początkowego była co najmniej równoważna jak u pacjentów leczonych afliberceptem z częstotliwością Q8W w 1. roku i poprawa w zakresie widzenia utrzymywała się do tygodnia 112. Poprawę BCVA w tygodniu 112. względem stanu początkowego przedstawiono na Rycinie 1.

Odsetek pacjentów w każdym z różnych odstępów między dawkami leku w tygodniu 112. w badaniach TENAYA i LUCERNE wyniósł odpowiednio:

- Q16W: 59% i 67%
- Q12W: 15% i 14%
- Q8W: 26% i 19%

Tabela 2: Wyniki dotyczące skuteczności na wizytach z oceną pierwszorzędowego punktu końcowego[a] i po 2. roku[b] w badaniu TENAYA

Wyniki dotyczące skuteczności	**TENAYA**			
	Rok 1.		**Rok 2.**	
	Farycymab maksymalnie Q16W N = 334	Aflibercept Q8W N = 337	Farycymab maksymalnie Q16W N = 334	Aflibercept Q8W N = 337
Średnia zmiana w BCVA mierzonej wynikiem liter na tablicach ETDRS od wartości początkowej (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)
Różnica w średniej LS (95% CI)	0,7 (-1,1; 2,5)		0,4 (-1,9; 2,8)	
Odsetek pacjentów, którzy zyskali ≥ 15 liter od wartości początkowych (odsetek ważony metodą CMH, 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%)
Różnica w odsetku ważonym metodą CMH (95% CI)	4,3% (-1,6%; 10,1%)		5,6% (-0,7%;11,9%)	
Odsetek pacjentów, którzy uniknęli utraty ≥ 15 liter względem wartości początkowych (odsetek ważony metodą CMH, 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%)
Różnica w odsetku ważonym metodą CMH % (95% CI)	1,3% (-2,2%; 4,8%)		3,4% (-1,2%; 8,1%)	

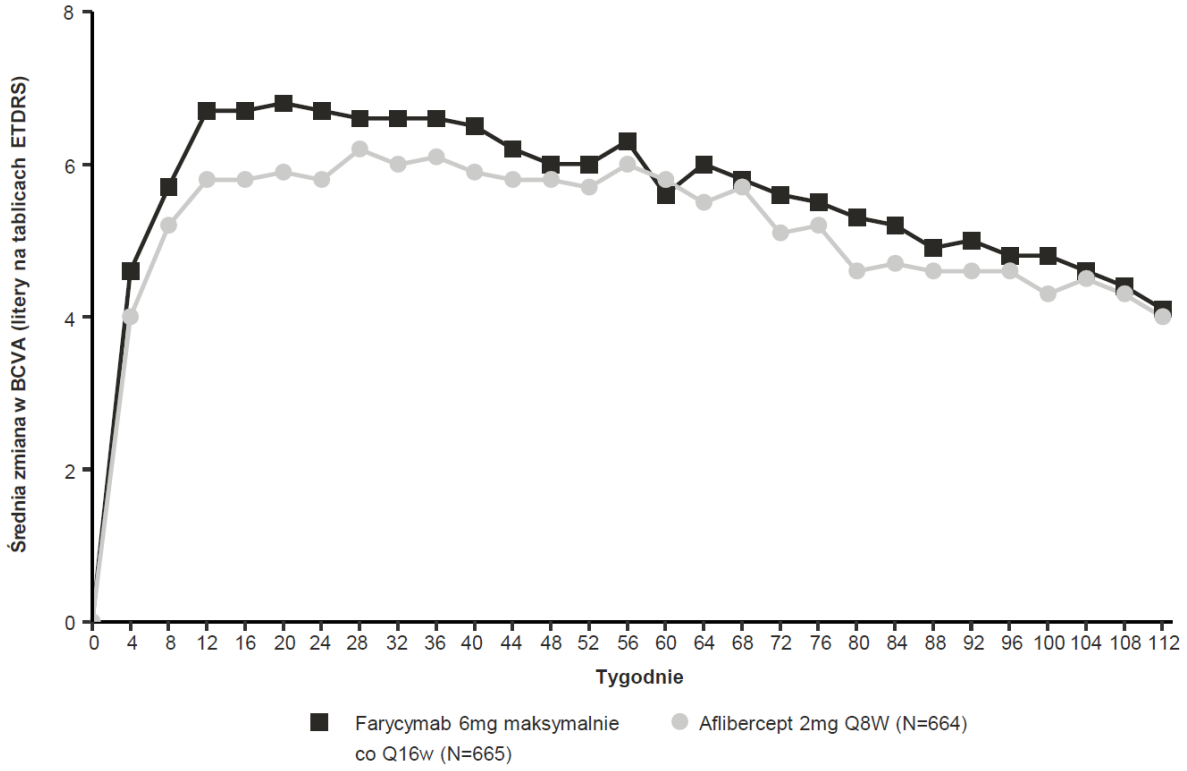
[a]Średnia z tygodnia 40., 44. i 48.; [b]Średnia z tygodnia 104., 108. i 112
BCVA: najlepsza skorygowana ostrość wzroku (ang. *Best Corrected Visual Acuity*)
ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*
CI: przedział ufności (ang. *Confidence Interval*)
LS: najmniejsze kwadraty (ang. *Least Square*)
CMH: metoda Cochrana–Mantela–Haenszela; test statystyczny, który pozwala uzyskać szacunkowe asocjacje o wyniku binarnym i który jest stosowany do oceny zmiennych kategorialnych.

Tabela 3: Wyniki dotyczące skuteczności na wizytach z oceną pierwszorzędowego punktu końcowego[a] i po 2. roku[b] w badaniu LUCERNE

Wyniki dotyczące skuteczności	LUCERNE			
	Rok 1.		Rok 2.	
	Farycymab maksymalnie Q16W N = 331	Aflibercept Q8W N = 327	Farycymab maksymalnie Q16W N = 331	Aflibercept Q8W N = 327
Średnia zmiana w BCVA mierzonej wynikiem liter na tablicach ETDRS od wartości początkowej (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)
Różnica w średniej LS (95% CI)	0,0 (-1,7; 1,8)		-0.2 (-2,4; 2,1)	
Odsetek pacjentów, którzy zyskali ≥ 15 liter od wartości początkowych (odsetek ważony metodą CMH, 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%)
Różnica w odsetku ważonym metodą CMH (95% CI)	-2,0% (-8,3%; 4,3%)		1,1% (-5,4%; 7,6%)	
Odsetek pacjentów, którzy uniknęli utraty ≥ 15 liter względem wartości początkowych (odsetek ważony metodą CMH, 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%)
Różnica w odsetku ważonym metodą CMH % (95% CI)	-1,5% (-4,4%; 1,3%)		-0,2% (-4,4%; 3,9%)	

[a]Średnia z tygodnia 40., 44. i 48.; [b]Średnia z tygodnia 104., 108. i 112.
BCVA: najlepsza skorygowana ostrość wzroku (ang. *Best Corrected Visual Acuity*)
ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*
CI: przedział ufności (ang. *Confidence Interval*)
LS: najmniejsze kwadraty (ang. *Least Square*)
CMH: metoda Cochrana–Mantela–Haenszela; test statystyczny, który pozwala uzyskać szacunkowe asocjacje o wyniku binarnym i który jest stosowany do oceny zmiennych kategorialnych.

Rycina 1: Średnia zmiana w ostrości wzroku od stanu początkowego do 2. roku (tydzień 112.); połączone dane z badania TENAYA i badania LUCERNE



Zarówno w badaniu TENAYA, jak i LUCERNE poprawa w odniesieniu do BCVA i CST w tygodniu 60. względem stanu początkowego była porównywalna w obu grupach terapeutycznych i spójna z wartościami odnotowanymi w tygodniu 48.

W 60. tygodniu 46% pacjentów, zarówno w badaniu TENAYA jak i LUCERNE, stosowało odstępy między dawkami Q16W. W tej grupie 69% pacjentów w obu badaniach utrzymało odstępy Q16W do 112. tygodnia włącznie, bez konieczności ich skracania.

W 60. tygodniu 80% i 78% pacjentów odpowiednio w badaniu TENAYA i LUCERNE stosowało odstęp między dawkami ≥ Q12W (Q16W lub Q12W). Z tej grupy odpowiednio 67% i 75% pacjentów utrzymało odstęp ≥ Q12W pomiędzy dawkami do tygodnia 112. włącznie, bez zmniejszania odstępu poniżej Q12W.

W 60. tygodniu 33% pacjentów, zarówno w badaniu TENAYA jak i LUCERNE, stosowało schemat dawkowania Q12W. Z tej grupy 3,2% i 0% pacjentów odpowiednio w badaniu TENAYA i LUCERNE utrzymało odstępy Q12W pomiędzy dawkami do tygodnia 112. włącznie.

W 60. tygodniu 20% i 22% pacjentów odpowiednio w badaniu TENAYA i LUCERNE stosowało schemat dawkowania Q8W. Z tej grupy 34% i 30% pacjentów odpowiednio w badaniu TENAYA i LUCERNE utrzymało odstępy Q8W pomiędzy dawkami do tygodnia 112. włącznie.

Wyniki dotyczące skuteczności we wszystkich podgrupach możliwych do oceny (np. podgrupach wyodrębnionych ze względu na wiek, płeć, rasę, wyjściową ostrość wzroku, rodzaj zmiany, wielkość zmiany) w każdym badaniu oraz w analizie zbiorczej były spójne z wynikami uzyskanymi w całej populacji.

W tych badaniach farycymab podawany z częstotliwością maksymalnie Q16W wykazał poprawę w odniesieniu do zdefiniowanego *a priori* punktu końcowego oceny skuteczności stanowiącego średnią zmianę w złożonym wyniku kwestionariusza *National Eye Institute Visual Function Questionnaire*

(NEI VFQ-25) w tygodniu 48. w porównaniu z wartością początkową, co było porównywalne z afliberceptem podawanym z częstotliwością Q8W, przekraczając próg 4 punktów. Wielkość tych zmian odpowiada zyskowi 15 liter w BCVA.

Do tygodnia 112. częstość występowania zdarzeń niepożądanych dotyczących oka w oku badanym wynosiła 53,9% i 52,1%, a zdarzeń niepożądanych niedotyczących oka 73,3% i 74,3%, odpowiednio w ramionach farycymabu i afliberceptu (patrz punkt 4.4 i 4.8).

DME

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność farycymabu oceniano w dwóch randomizowanych, wieloośrodkowych, podwójnie maskowanych, 2-letnich badaniach typu *„non-inferiority”* kontrolowanych aktywną substancją porównawczą (YOSEMITE i RHINE) z udziałem pacjentów z DME. Do tych dwóch badań włączono ogółem 1891 pacjentów, z czego 1622 (86%) pacjentów ukończyło badania pozostając w nich do tygodnia 100. włącznie. Łącznie 1887 pacjentów otrzymało co najmniej jedną dawkę leku do tygodnia 56. włącznie (1 262 pacjentów otrzymało farycymab). Wiek pacjentów wahał się od 24 do 91 lat i średnio [SD] wynosił 62,2 [9,9] roku. Cała populacja obejmowała zarówno pacjentów nieleczonych wcześniej preparatami anty-VEGF (78%), jak i pacjentów leczonych inhibitorem VEGF przed udziałem w badaniu (22%). W obu badaniach pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1:1 do jednego z trzech schematów leczenia:

- Farycymab 6 mg Q8W po otrzymaniu pierwszych 6 dawek podawanych co miesiąc.
- Farycymab 6 mg z dostosowanym schematem dawkowania z podaniami maksymalnie z częstotliwością Q16W w odstępach pomiędzy dawkami wynoszących 4, 8, 12 lub 16 tygodni po pierwszych 4 dawkach podawanych co miesiąc.
- Aflibercept 2 mg Q8W po pierwszych 5 dawkach podawanych co miesiąc.

W grupie z dostosowanym schematem dawkowania Q16W leczenie prowadzono według ujednoliconego podejścia *„treat-and-extend”*. Odstęp pomiędzy dawkami mógł być zwiększany jednorazowo o 4 tygodnie lub zmniejszany jednorazowo o 4 lub 8 tygodni na podstawie parametrów anatomicznych i (lub) wyników dotyczących wzroku ocenianych przy użyciu danych uzyskanych wyłącznie na wizytach z podaniem leku badanego.

Wyniki

Oba badania wykazały skuteczność w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego, definiowanego jako średnia zmiana w BCVA po 1. roku względem wartości początkowej (średnia z wizyt w tygodniu 48., 52. i 56), mierzona literami na tablicach ETDRS. W obu badaniach u pacjentów leczonych farycymabem z częstotliwością maksymalnie Q16W obserwowano co najmniej równoważną średnią zmianę w BCVA względem stanu wyjściowego jak u pacjentów leczonych afliberceptem z częstotliwością Q8W w 1. roku, a wspomniane zyski dotyczące widzenia utrzymywały się do końca 2. roku.

Po podaniu 4 pierwszych comiesięcznych dawek pacjenci leczeni farycymabem z dostosowanym schematem dawkowania z częstotliwością do Q16W mogli łącznie otrzymać od minimum 6 do maksimum 21 wstrzyknięć w okresie do tygodnia 96. włącznie. W tygodniu 52. odpowiednio 74% i 71% pacjentów z grupy otrzymującej farycymab z dostosowaną częstotliwością maksymalnie Q16W osiągnęło częstotliwość dawkowania Q16W lub Q12W w badaniu YOSEMITE i w badaniu RHINE (53% i 51% otrzymywało leczenie z częstotliwością Q16W, a 21% i 20% otrzymywało leczenie z częstotliwością Q12W). Spośród tych pacjentów 75% i 84% utrzymało dawkowanie z częstotliwością ≥ Q12W bez skrócenia odstępów poniżej Q12W do tygodnia 96. włącznie; spośród pacjentów otrzymujących leczenie z częstotliwością Q16W w tygodniu 52., 70% i 82% pacjentów utrzymało dawkowanie z częstotliwością Q16W bez skrócenia odstępu pomiędzy dawkami do tygodnia 96. włącznie, odpowiednio w badaniu YOSEMITE i RHINE. W tygodniu 96. 78% pacjentów otrzymujących farycymab z dostosowaną częstotliwością wynoszącą maksymalnie Q16W uzyskało częstotliwość podawania dawek Q16W lub Q12W w obu badaniach (60% i 64% z częstotliwością Q16W, 18% i 14% z częstotliwością Q12W). 4% i 6% pacjentów przedłużyło leczenie z

częstotliwością Q8W i pozostało w leczeniu z odstępami pomiędzy dawkami wynoszącymi ≤ Q8W do tygodnia 96. włącznie; 3% i 5% pacjentów otrzymało tylko dawkowanie z częstotliwością co 4 tygodnie (Q4W) odpowiednio w badaniach YOSEMITE i RHINE do tygodnia 96. włącznie.

Szczegółowe wyniki analiz badań YOSEMITE i RHINE zostały przedstawione w Tabeli 4, Tabeli 5 oraz na Rycinie 2 poniżej.

Tabela 4: Wyniki w zakresie skuteczności na wizytach w roku 1. dotyczących pierwszorzędowego punktu końcowego[a] i w roku 2.[b] w badaniu YOSEMITE

Wyniki skuteczności	**YOSEMITE**					
	Rok 1			**Rok 2**		
	Farycymab Q8W N = 315	Farycymab z dostosowaną częstotliwością podawania do Q16W N = 313	Aflibercept Q8W N = 312	Farycymab Q8W N = 315	Farycymab z dostosowaną częstotliwością podawania do Q16W N = 313	Aflibercept Q8W N = 312
Średnia zmiana w BCVA mierzona w literach na tablicach ETDRS od stanu początkowego (97,5% CI dla roku 1. i 95% CI dla roku 2.)	10,7 (9,4; 12,0)	11,6 (10,3; 12,9)	10,9 (9,6; 12,2)	10,7 (9,4; 12,1)	10,7 (9,4; 12,1)	11,4 (10,0; 12,7)
Różnica w średniej LS (97,5% CI dla roku 1., 95% CI dla roku 2.)	-0,2 (-2,0; 1,6)	0,7 (-1,1; 2,5)		-0,7 (-2,6; 1,2)	-0,7 (-2,5; 1,2)	
Odsetek pacjentów, którzy zyskali przynajmniej 15 liter w BCVA od stanu początkowego (odsetek ważony metodą CMH, 95% CI dla roku 1. i roku 2.)	29,2% (23,9%; 34,5%)	35,5% (30,1%; 40,9%)	31,8% (26,6%; 37,0%)	37,2% (31,4%; 42,9%)	38,2% (32,8%; 43,7%)	37,4% (31,7%; 43,0%)
Różnica w odsetku ważonym metodą CMH (95% CI dla roku 1. i roku 2.)	-2,6% (-10,0%; 4,9%)	3,5% (-4,0%; 11,1%)		-0,2% (-8,2%; 7,8%)	0,2% (-7,6%; 8,1%)	
Odsetek pacjentów, którzy uniknęli utraty przynajmniej 15 liter w BCVA od stanu początkowego (odsetek ważony metodą CMH, 95% CI dla roku 1. i roku 2.)	98,1% (96,5%; 99,7%)	98,6% (97,2%; 100,0%)	98,9% (97,6%; 100,0%)	97,6% (95,7%; 99,5%)	97,8% (96,1%; 99,5%)	98,0% (96,2%; 99,7%)
Różnica w odsetku ważonym metodą CMH (95% CI dla roku 1. i roku 2.)	-0,8% (-2,8%; 1,3%)	-0,3% (-2,2%; 1,5%)		-0,4% (-2,9%; 2,2%)	-0,2% (-2,6%; 2,2%)	

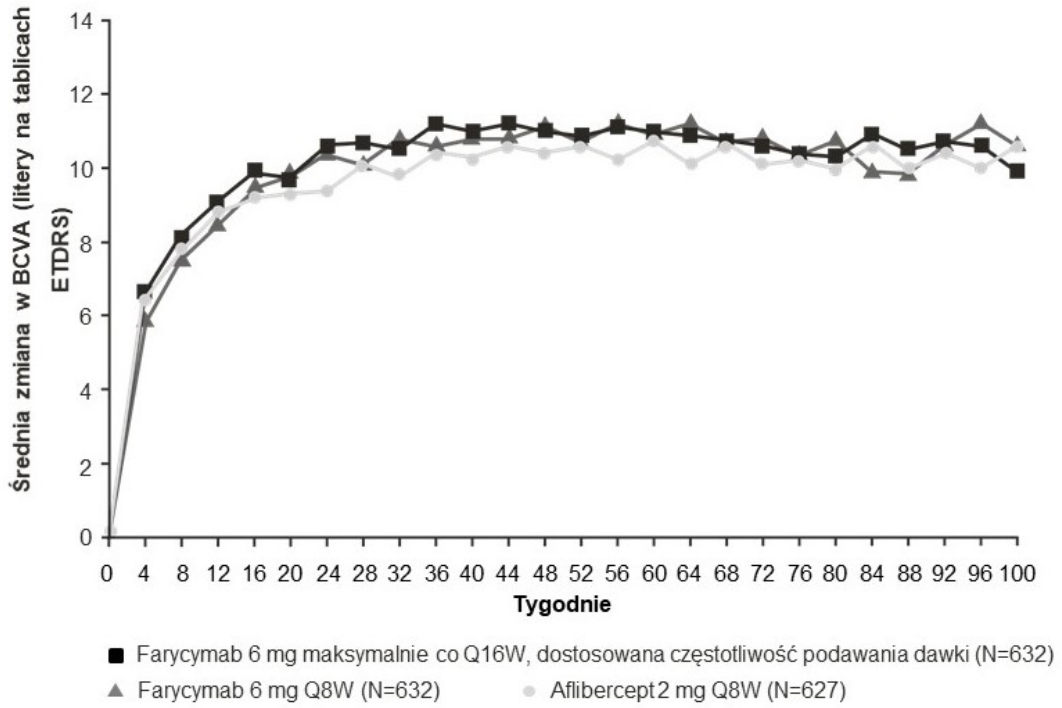
[a]Średnia z tygodni 48., 52., 56; [b]Średnia z tygodni 92., 96., 100.
BCVA: najlepsza skorygowana ostrość wzroku (ang. *Best Corrected Visual Acuity*)
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
LS: najmniejsze kwadraty (ang. *Least Square*)
CI: przedział ufności (ang. *Confidence Interval*)
CMH: metoda Cochrana–Mantela–Haenszela; test statystyczny, który pozwala uzyskać szacunkowe asocjacje o wyniku binarnym i który jest stosowany do oceny zmiennych kategorialnych.
Uwaga: Odsetek ważony metodą CMH dla grupy otrzymującej aflibercept przedstawiono dla porównania farycymabu Q8W z afliberceptem, jednak analogiczny odsetek ważony metodą CMH dla porównania farycymabu z dostosowaną częstotliwością podawania z afliberceptem jest podobny do odsetka przedstawionego wyżej.

Tabela 5: Wyniki w zakresie skuteczności na wizytach w roku 1. dotyczących pierwszorzędowego punktu końcowego[a] i w roku 2.[b] w badaniu RHINE

Wyniki skuteczności	RHINE					
	Rok 1			Rok 2		
	Farycymab Q8W N = 317	Farycymab z dostosowaną częstotliwością podawania do Q16W N = 319	Aflibercept Q8W N = 315	Farycymab Q8W N = 317	Farycymab z dostosowaną częstotliwością podawania do Q16W N = 319	Aflibercept Q8W N = 315
Średnia zmiana w BCVA mierzona w literach na tablicach ETDRS od stanu początkowego (97,5% CI dla roku 1. i 95% CI dla roku 2.)	11,8 (10,6; 13,0)	10,8 (9,6; 11,9)	10,3 (9,1; 11,4)	10,9 (9,5; 12,3)	10,1 (8,7; 11,5)	9,4 (7,9; 10,8)
Różnica w średniej LS (97,5% CI dla roku 1., 95% CI dla roku 2.)	1,5 (-0,1; 3,2)	0,5 (-1,1; 2,1)		1,5 (-0,5; 3,6)	0,7 (-1,3; 2,7)	
Odsetek pacjentów, którzy zyskali przynajmniej 15 liter w BCVA od stanu początkowego (odsetek ważony metodą CMH, 95% CI dla roku 1. i roku 2.)	33,8% (28,4%; 39,2%)	28,5% (23,6%; 33,3%)	30,3% (25,0%; 35,5%)	39,8% (34,0%; 45,6%)	31,1% (26,1%; 36,1%)	39,0% (33,2%; 44,8%)
Różnica w odsetku ważonym metodą CMH (95% CI dla roku 1. i roku 2.)	3,5% (-4,0%; 11,1%)	-2,0% (-9,1%; 5,2%)		0,8% (-7,4%; 9,0%)	-8% (-15,7%; -0,3%)	
Odsetek pacjentów, którzy uniknęli utraty przynajmniej 15 liter w BCVA od stanu początkowego (odsetek ważony metodą CMH, 95% CI dla roku 1. i roku 2.)	98,9% (97,6%; 100,0%)	98,7% (97,4%; 100,0%)	98,6% (97,2%; 99,9%)	96,6% (94,4%; 98,8%)	96,8% (94,8%; 98,9%)	97,6% (95,7%; 99,5%)
Różnica w odsetku ważonym metodą CMH (95% CI dla roku 1. i roku 2.)	0,3% (-1,6%; 2,1%)	0,0% (-1,8%; 1,9%)		-1,0% (-3,9%; 1,9%)	-0,7% (-3,5%; 2,0%)	

[a]Średnia z tygodni 48., 52., 56; [b]Średnia z tygodni 92., 96., 100.
BCVA: najlepsza skorygowana ostrość wzroku (ang. *Best Corrected Visual Acuity*)
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
LS: najmniejsze kwadraty (ang. *Least Square*)
CI: przedział ufności (ang. *Confidence Interval*)
CMH: metoda Cochrana–Mantela–Haenszela; test statystyczny, który pozwala uzyskać szacunkowe asocjacje o wyniku binarnym i który jest stosowany do oceny zmiennych kategorialnych.
Uwaga: Odsetek ważony metodą CMH dla grupy otrzymującej aflibercept przedstawiono dla porównania farycymabu Q8W z afliberceptem, jednak analogiczny odsetek ważony metodą CMH dla porównania farycymabu z dostosowaną częstotliwością podawania z afliberceptem jest podobny do odsetka przedstawionego wyżej.

Rycina 2: Średnia zmiana ostrości wzroku od wartości początkowej do roku 2. (tydzień 100.); połączone dane z badań YOSEMITE i RHINE



Wyniki dotyczące skuteczności u pacjentów, którzy przed udziałem w badaniu nie stosowali leków anty-VEGF oraz we wszystkich innych podgrupach możliwych do oceny (np. podgrupach wyodrębnionych ze względu na wiek, płeć, rasę, wyjściową wartość HbA1c, wyjściową ostrość wzroku) w każdym badaniu były porównywalne z wynikami uzyskanymi w populacji całkowitej.

W tych badaniach farycymab podawany z częstotliwością Q8W oraz z dostosowaną częstotliwością maksymalnie Q16W powodował poprawę zdefiniowanego *a priori* punktu końcowego oceny skuteczności stanowiącego średnią zmianę w złożonym wyniku kwestionariusza NEI VFQ -25 w tygodniu 52. w porównaniu z wartością początkową, co było porównywalne z afliberceptem podawanym z częstotliwością Q8W, przekraczając próg 4 punktów. Farycymab podawany z częstotliwością Q8W oraz z dostosowaną częstotliwością maksymalnie Q16W wykazywał także klinicznie znaczącą poprawę określonego *a priori* punktu końcowego w zakresie skuteczności, będącego zmianą w tygodniu 52. względem stanu początkowego w wyniku kwestionariusza NEI VFQ-25, dotyczącego czynności wymagających widzenia z bliska, czynności wymagających widzenia z oddali i wyników dotyczących prowadzenia pojazdów; co było porównywalne z afliberceptem podawanym z częstotliwością Q8W. Wielkość tych zmian odpowiada zyskowi 15 liter w BCVA. U porównywalnego odsetka pacjentów leczonych farycymabem z częstotliwością Q8W, farycymabem z dostosowaną częstotliwością maksymalnie Q16W i afliberceptem z częstotliwością Q8W wystąpiła klinicznie znacząca poprawa o ≥ 4-punkty od stanu początkowego do tygodnia 52. w odniesieniu do złożonego wyniku kwestionariusza NEI VFQ -25, będącego określonym *a priori* punktem końcowym oceny skuteczności. Te wyniki utrzymywały się do tygodnia 100.

Dodatkowym kluczowym wynikiem dotyczącym skuteczności w badaniach nad DME była zmiana wyniku uzyskanego w skali zaawansowania retinopatii cukrzycowej (ang. *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Diabetic Retinopathy Severity Scale,* ETDRS-DRSS) od stanu początkowego do tygodnia 52. U 708 i 720 spośród 1891 pacjentów włączonych odpowiednio do badań YOSEMITE i RHINE możliwe było dokonanie oceny punktów końcowych związanych z DR.

Początkowe wyniki uzyskane w skali ETDRS-DRSS wahały się od 10 do 71.

U większości pacjentów, czyli u około 60%, początkowo występowała nieproliferacyjna DR o umiarkowanym lub nasilonym zaawansowaniu (DRSS 43/47/53).

Odsetek pacjentów, którzy uzyskali poprawę o ≥ 2 i ≥ 3 stopnie w skali ETDRS-DRSS od stanu początkowego do tygodnia 52. i do tygodnia 96. przedstawiono w Tabeli 6 i Tabeli 7 poniżej.

Tabela 6: Odsetek pacjentów, którzy uzyskali ≥ 2-stopniową i ≥ 3-stopniową poprawę wyniku w skali ETDRS-DRSS w tygodniu 52. i w tygodniu 96. względem stanu początkowego w badaniu YOSEMITE (populacja, w której możliwa była ocena DR)

	YOSEMITE					
	52 tygodnie			**96 tygodni**		
	Farycymab Q8W n = 237	Farycymab z dostosowaną częstotliwością podawania do Q16W n = 242	Aflibercept Q8W n = 229	Farycymab Q8W n = 220	Farycymab z dostosowaną częstotliwością podawania do Q16W n = 234	Aflibercept Q8W n = 221
Odsetek pacjentów z ≥ 2-stopniową poprawą w skali ETDRS-DRSS od stanu początkowego (odsetek ważony metodą CMH)	46,0%	42,5%	35,8%	51,4%	42,8%	42,2%
Różnica w odsetku ważonym (97,5% CI dla 1. roku; 95% dla 2. roku)	10,2% (0,3%; 20,0%)	6,1% (-3,6%; 15,8%)		9,1% (0,0%; 18,2%)	0,0% (-8,9%; 8,9%)	
Odsetek pacjentów z ≥ 3-stopniową poprawą w skali ETDRS-DRSS od stanu początkowego (odsetek ważony metodą CMH)	16,8%	15,5%	14,7%	22,4%	14,6%	20,9%
Różnica w odsetku ważonym (95% CI dla 1. roku i 2. roku)	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: skala zaawansowania retinopatii cukrzycowej (ang. *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Diabetic Retinopathy Severity Scale*)
CI: przedział ufności (ang. *Confidence Interval*)
CMH: metoda Cochrana–Mantela–Haenszela; test statystyczny, który pozwala uzyskać szacunkowe asocjacje o wyniku binarnym i który jest stosowany do oceny zmiennych kategorialnych.
Uwaga: Odsetek ważony metodą CMH dla grupy otrzymującej aflibercept przedstawiono dla porównania farycymabu Q8W z afliberceptem, jednak analogiczny odsetek ważony metodą CMH dla porównania farycymabu z dostosowaną częstotliwością podawania z afliberceptem jest podobny do odsetka przedstawionego wyżej.

Tabela 7: Odsetek pacjentów, którzy uzyskali ≥ 2-stopniową i ≥ 3-stopniową poprawę wyniku w skali ETDRS-DRSS w tygodniu 52. i w tygodniu 96. względem stanu początkowego w badaniu RHINE (populacja, w której możliwa była ocena DR)

	RHINE					
	52 tygodnie			96 tygodni		
	Farycymab Q8W n = 231	Farycymab z dostosowaną częstotliwością podawania do Q16W n = 251	Aflibercept Q8W n = 238	Farycymab Q8W n = 214	Farycymab z dostosowaną częstotliwością podawania do Q16W n = 228	Aflibercept Q8W n = 203
Odsetek pacjentów z ≥ 2-stopniową poprawą w skali ETDRS-DRSS od stanu początkowego (odsetek ważony metodą CMH)	44,2%	43,7%	46,8%	53,5%	44,3%	43,8%
Różnica w odsetku ważonym (97,5% CI dla 1. roku; 95% dla 2. roku)	-2,6% (-12,6%; 7,4%)	-3,5% (-13,4%; 6,3%)		9,7% (0,4%; 19,1%)	0,3% (-8,9%; 9,5%)	
Odsetek pacjentów z ≥ 3-stopniową poprawą w skali ETDRS-DRSS od stanu początkowego (odsetek ważony metodą CMH)	16,7%	18,9%	19,4%	25,1%	19,3%	21,8%
Różnica w odsetku ważonym (95% CI dla 1. roku i 2. roku)	-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: skala zaawansowania retinopatii cukrzycowej (ang. *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Diabetic Retinopathy Severity Scale*)
CI: przedział ufności (ang. *Confidence Interval*)
CMH: metoda Cochrana–Mantela–Haenszela; test statystyczny, który pozwala uzyskać szacunkowe asocjacje o wyniku binarnym i który jest stosowany do oceny zmiennych kategorialnych.
Uwaga: Odsetek ważony metodą CMH dla grupy otrzymującej aflibercept przedstawiono dla porównania farycymabu Q8W z afliberceptem, jednak analogiczny odsetek ważony metodą CMH dla porównania farycymabu z dostosowaną częstotliwością podawania z afliberceptem jest podobny do odsetka przedstawionego wyżej.

Wyniki leczenia w podgrupach możliwych do oceny (np. różniących się wcześniejszym leczeniem anty-VEGF, wiekiem, płcią, rasą, wyjściową wartością HbA1c i wyjściową ostrością wzroku) w każdej grupie były na ogół spójne z wynikami w całej populacji.

Wyniki leczenia w podgrupach wyodrębnionych ze względu na stopień zaawansowania DR na początku badania były różne i wskazywały na największą ≥ 2-stopniową poprawę w skali DRSS wśród pacjentów z umiarkowanie nasiloną i nasiloną postacią nieproliferacyjnej DR, przy czym poprawę uzyskało około 90% pacjentów i wyniki te były spójne we wszystkich grupach terapeutycznych w obu badaniach.

Do tygodnia 100. częstość występowania zdarzeń niepożądanych dotyczących oka w oku badanym wynosiła 49,7%, 49,2% i 45,4%, a zdarzeń niepożądanych niedotyczących oka 73,0%, 74,2% i 75,7%, odpowiednio w ramionach farycymabu stosowanego w schemacie Q8W, farycymabu stosowanego w schemacie maksymalnie do Q16W i afliberceptu stosowanego w schemacie Q8W (patrz punkt 4.4 i 4.8).

RVO

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność farycymabu oceniano w dwóch randomizowanych, wieloośrodkowych badaniach z podwójnym maskowaniem, trwających 72 tygodnie z udziałem pacjentów z obrzękiem plamki wtórnym do BRVO (badanie BALATON) lub CRVO/HRVO (badanie

COMINO). Dane dotyczące leczenia kontrolnego porównawczą substancją czynną są dostępne do miesiąca 6. włącznie.

Ogółem do tych dwóch badań włączono 1 282 pacjentów (553 do badania BALATON i 729 do badania COMINO), przy czym 1 276 pacjentów było leczonych przynajmniej jedną dawką do tygodnia 24. włącznie (641 pacjentów było leczonych farycymabem). Wiek pacjentów wahał się od 28 do 93 lat i wyniósł średnio [SD] 64 [10,7] lata w badaniu BALATON oraz od 22 do 100 lat i wyniósł średnio [SD] 65 [13,2] lat w badaniu COMINO.

Ogółem 489 z 553 pacjentów losowo przydzielonych do badania BALATON ukończyło badanie w tygodniu 72.; 263 pacjentów początkowo losowo przydzielonych do grupy leczonej farycymabem („wcześniej leczonych farycymabem") i 267 pacjentów początkowo losowo przydzielonych do grupy leczonej afliberceptem („wcześniej leczonych afliberceptem") otrzymało co najmniej jedną dawkę farycymabu w trakcie fazy dostosowanego schematu dawkowania farycymabu.

Ogółem 656 z 729 pacjentów losowo przydzielonych do badania COMINO ukończyło badanie w tygodniu 72.; 353 wcześniej leczonych farycymabem i 342 wcześniej leczonych afliberceptem otrzymało co najmniej jedną dawkę farycymabu w trakcie fazy dostosowanego schematu dawkowania farycymabu.

W obu badaniach pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do jednej z dwóch grup terapeutycznych, w których pozostawali do tygodnia 24.:

- Farycymab 6 mg Q4W przez 6 kolejnych dawek podawanych co miesiąc
- Aflibercept 2 mg Q4W przez 6 kolejnych dawek podawanych co miesiąc

Po podaniu pierwszych 6 comiesięcznych dawek pacjenci początkowo przydzieleni do grupy otrzymującej aflibercept w dawce 2 mg zostali przeniesieni do grupy leczonej farycymabem 6 mg i mogli otrzymywać farycymab 6 mg według dostosowanego schematu dawkowania z odstępami maksymalnie Q16W, w którym odstępy między dawkami mogły być wydłużane o 4 tygodnie lub zmniejszane o 4, 8 lub 12 tygodni w zależności od zautomatyzowanej obiektywnej oceny określonych *a priori* wzrokowych i anatomicznych kryteriów aktywności choroby.

Wyniki

Oba badania wykazały skuteczność w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego, definiowanego jako zmiana w BCVA od wartości początkowych do tygodnia 24., mierzona wynikiem liter na tablicach ETDRS. W obu badaniach pacjenci leczeni farycymabem w schemacie Q4W uzyskali co najmniej równoważną średnią zmianę w BCVA względem stanu wyjściowego jak u pacjentów leczonych afliberceptem w schemacie Q4W, a zyski w zakresie widzenia utrzymywały się do tygodnia 72. włącznie, gdy pacjenci zostali przeniesieni do grupy otrzymującej farycymab w dostosowanym schemacie dawkowania w odstępach maksymalnie Q16W.

Pomiędzy tygodniem 24. a tygodniem 68. 81,5% i 74,0% pacjentów otrzymujących farycymab w dostosowanym schemacie dawkowania w odstępach maksymalnie Q16W uzyskało częstotliwość podawania dawek leku w odstępach ≥ Q12W (Q16W lub Q12W) odpowiednio w badaniach BALATON i COMINO. Wśród tych pacjentów 72,1% i 61,6% ukończyło przynajmniej jeden cykl dawkowania Q12W i utrzymało dawkowanie ≥ Q12W bez skracania odstępów między dawkami poniżej Q12W do tygodnia 68. włącznie, odpowiednio w badaniu BALATON i COMINO; 1,2% i 2,5% pacjentów otrzymywało lek z częstotliwością tylko Q4W do tygodnia 68. włącznie odpowiednio w badaniu BALATON i COMINO.

W tych badaniach po 24 tygodniach u pacjentów z grupy leczonej farycymabem w schemacie Q4W wykazano poprawę w odniesieniu do zdefiniowanego *a priori* punktu końcowego oceny skuteczności stanowiącego zmianę w złożonym wyniku kwestionariusza NEI VFQ-25 w tygodniu 24 w porównaniu z wartością początkową, co było porównywalne do wyników uzyskanych w grupie leczonej afliberceptem w schemacie Q4W. Farycymab podawany w schemacie Q4W wykazywał także poprawę w odniesieniu do określonego *a priori* punktu końcowego oceny skuteczności dotyczącego

zmiany od wartości początkowych do tygodnia 24. w wyniku kwestionariusza NEI VFQ-25 dotyczącego czynności wymagających widzenia z bliska i czynności wymagających widzenia z oddali, a wyniki te były porównywalne z wynikami uzyskanymi po leczeniu afliberceptem w schemacie Q4W. Te wyniki utrzymywały się do tygodnia 72. włącznie, gdy wszyscy pacjenci byli leczeni farycymabem według dostosowanego schematu dawkowania w odstępach maksymalnie Q16W.

Tabela 8: Wyniki w zakresie skuteczności na wizycie w tygodniu 24. dotyczącej pierwszorzędowego punktu końcowego i na zakończenie badania[a] BALATON

Wyniki skuteczności	**BALATON**			
	24 tygodnie		**72 tygodnie[a]**	
	Farycymab Q4W N = 276	Aflibercept Q4W N = 277	Farycymab Q4W zmieniony na farycymab w schemacie dostosowanym N = 276	Aflibercept Q4W zmieniony na farycymab w schemacie dostosowanym N = 277
Średnia zmiana w BCVA mierzona w literach na tablicach ETDRS od stanu początkowego (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)
Różnica w średniej LS (95% CI)	-0,6 (-2,2; 1,1)			
Odsetek pacjentów, którzy zyskali przynajmniej 15 liter od stanu początkowego (odsetek ważony metodą CMH, 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%)
Różnica w odsetku ważonym metodą CMH (95% CI)	-4,3% (-12,3%; 3,8%)			

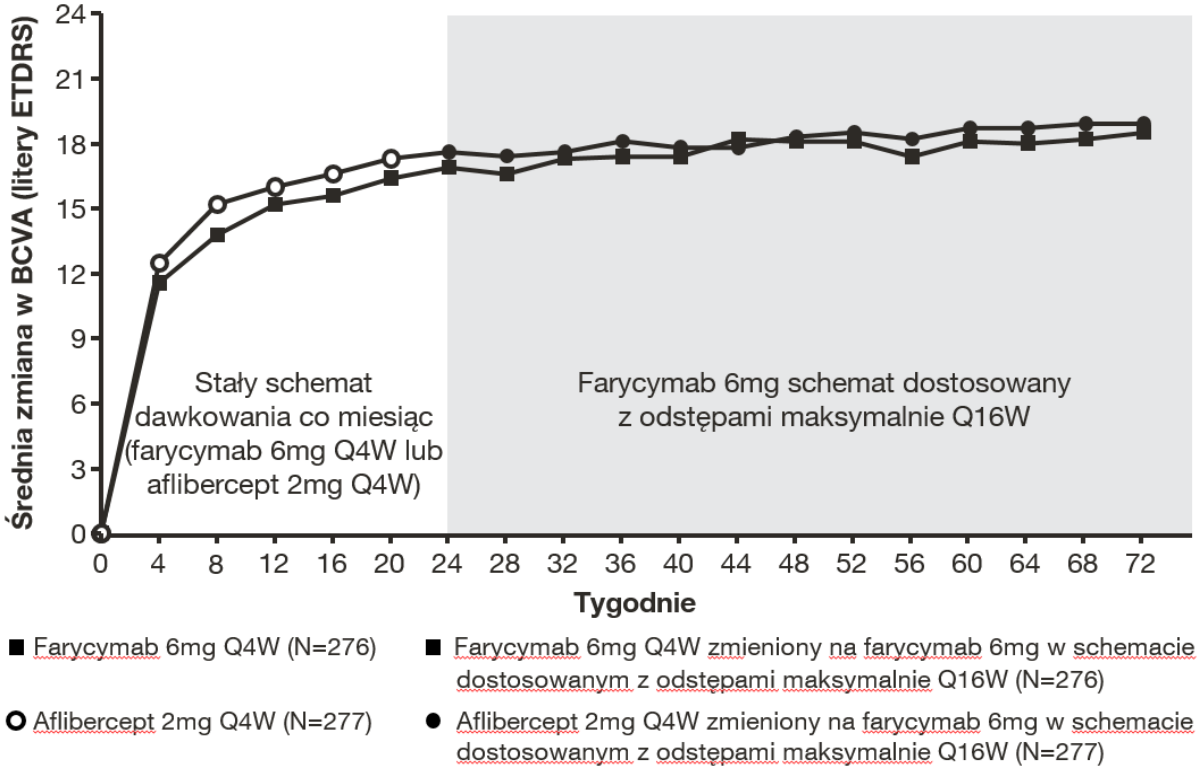
[a]Średnia z tygodni 64, 68, 72
BCVA: najlepsza skorygowana ostrość wzroku (ang. *Best Corrected Visual Acuity*)
ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*
CI: przedział ufności (ang. *Confidence Interval*)
LS: najmniejsze kwadraty (ang. *Least Square*)
CMH: metoda Cochrana–Mantela–Haenszela; test statystyczny, który pozwala uzyskać szacunkowe asocjacje o wyniku binarnym i który jest stosowany do oceny zmiennych kategorialnych.

Tabela 9: Wyniki w zakresie skuteczności na wizycie w tygodniu 24. dotyczącej pierwszorzędowego punktu końcowego i na zakończenie badania[a] COMINO

Wyniki skuteczności	COMINO			
	24 tygodnie		72 tygodnie[a]	
	Farycymab Q4W N = 366	Aflibercept Q4W N = 363	Farycymab Q4W zmieniony na farycymab w schemacie dostosowanym N = 366	Aflibercept Q4W zmieniony na farycymab w schemacie dostosowanym N = 363
Średnia zmiana w BCVA mierzona w literach na tablicach ETDRS od stanu początkowego (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)
Różnica w średniej LS (95% CI)	-0,4 (-2,5; 1,6)			
Odsetek pacjentów, którzy zyskali przynajmniej 15 liter od stanu początkowego (odsetek ważony metodą CMH, 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%)
Różnica w odsetku ważonym metodą CMH (95% CI)	-1,5% (-8,4%; 5,3%)			

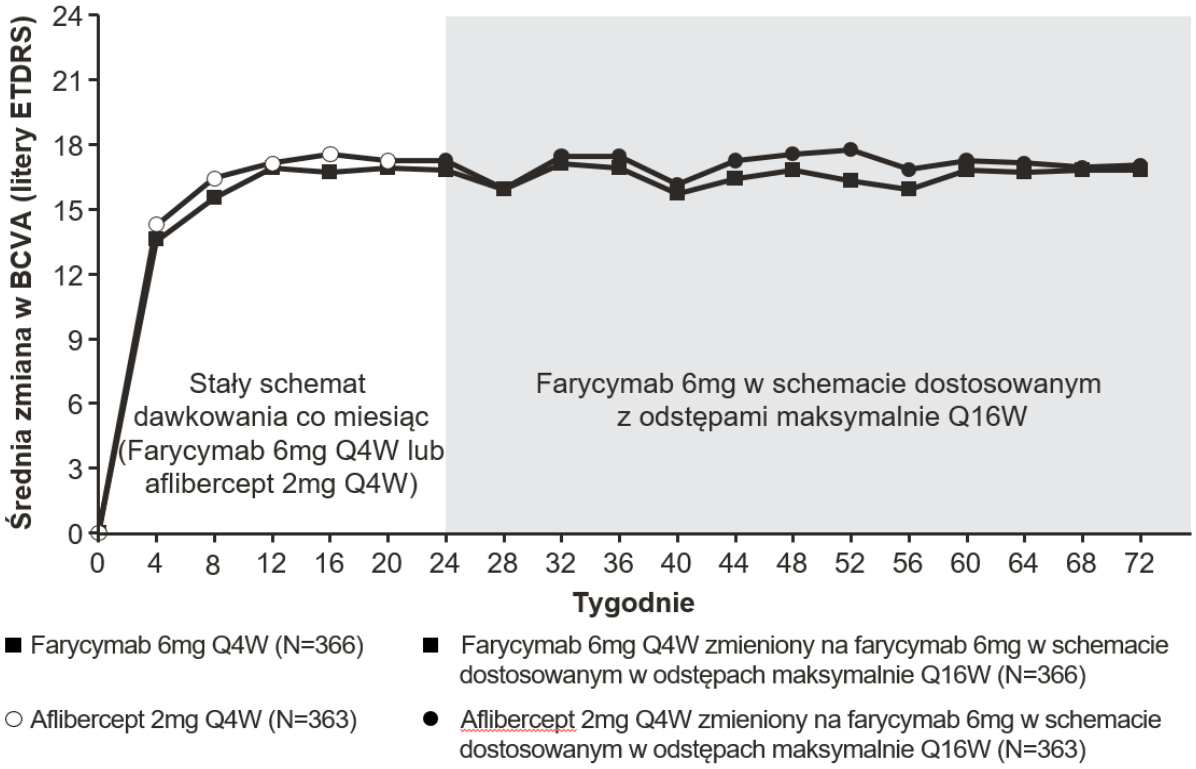
[a]Średnia z tygodni 64, 68, 72
BCVA: najlepsza skorygowana ostrość wzroku (ang. *Best Corrected Visual Acuity*)
ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*
CI: przedział ufności (ang. *Confidence Interval*)
LS: najmniejsze kwadraty (ang. *Least Square*)
CMH: metoda Cochrana–Mantela–Haenszela; test statystyczny, który pozwala uzyskać szacunkowe asocjacje o wyniku binarnym i który jest stosowany do oceny zmiennych kategorialnych.

Rycina 3: Średnia zmiana ostrości wzroku od wartości początkowej do tygodnia 72. w badaniu BALATON



Leczenie farycymabem 6 mg w dostosowanym schemacie dawkowania w odstępach maksymalnie Q16W rozpoczęło się w tygodniu 24., ale nie wszyscy pacjenci otrzymali farycymab w tygodniu 24.

Rycina 4: Średnia zmiana ostrości wzroku od wartości początkowej do tygodnia 72. w badaniu COMINO



Leczenie farycymabem 6 mg w dostosowanym schemacie dawkowania w odstępach maksymalnie Q16W rozpoczęło się w tygodniu 24., ale nie wszyscy pacjenci otrzymali farycymab w tygodniu 24.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dotyczących oczu w badanym oku wyniosła 20,1% i 24,6%, a zdarzeń niepożądanych niedotyczących oczu – 32,9% i 36,4% do tygodnia 24. włącznie, odpowiednio w grupie leczonej farycymabem w schemacie Q4W i afliberceptem w schemacie Q4W (patrz punkt 4.8).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań farycymabu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w nAMD, DME i RVO (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farycymab jest podawany do ciała szklistego, w celu wywierania miejscowego działania w oku.

Wchłanianie i dystrybucja

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej (obejmującej pacjentów z nAMD i DME N = 2246) szacuje się, że maksymalne stężenia wolnego (niezwiązanego z VEGF-A i Ang-2) farycymabu w osoczu (Cmax) występują po około 2 dniach od podania dawki. Szacuje się, że średnie (±SD [odchylenie standardowe]) Cmax w osoczu wynosi 0,23 (0,07) µg/ml i 0,22 (0,07) µg/ml odpowiednio u pacjentów z nAMD i u pacjentów z DME. Przewiduje się, że po wielokrotnym podaniu średnie najmniejsze stężenia wolnego farycymabu w osoczu wyniosą 0,002-0,003 µg/ml w przypadku podawania leku z częstotliwością Q8W.

Farycymab wykazywał farmakokinetykę proporcjonalną do dawki (na podstawie wartości Cmax i AUC) w zakresie dawek od 0,5 mg do 6 mg. Nie obserwowano widocznej akumulacji farycymabu w ciele szklistym lub w osoczu po podawaniu leku co miesiąc.

Przewiduje się, że maksymalne stężenia wolnego farycymabu w osoczu będą około 600 i 6000-krotnie mniejsze odpowiednio w cieczy wodnistej i ciele szklistym oka. Dlatego wystąpienie układowych działań farmakodynamicznych jest mało prawdopodobne, co dodatkowo potwierdza brak istotnych zmian w stężeniu wolnego VEGF i Ang-2 w osoczu po leczeniu farycymabem w ramach badań klinicznych.

Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała wpływ wieku i masy ciała odpowiednio na farmakokinetykę farycymabu w oku i na ogólnoustrojową farmakokinetykę farycymabu. Oba te działania uznano za pozbawione znaczenia klinicznego; nie ma konieczności dostosowania dawki.

Metabolizm i eliminacja

Farycymab jest środkiem terapeutycznym opartym na białkach, dlatego jego metabolizm i eliminacja nie zostały w pełni opisane. Należy spodziewać się, że farycymab będzie katabolizowany w lizosomach do małych peptydów i aminokwasów, które mogą być wydalane przez nerki, w podobny sposób, jak eliminacja endogennej IgG.

Zależność stężenia farycymabu w osoczu od czasu zmniejszała się równolegle do zależności stężenia w ciele szklistym i cieczy wodnistej od czasu. Szacowany średni okres półtrwania w oku i pozorny okres półtrwania farycymabu po narażeniu ogólnoustrojowym wynosi w przybliżeniu 7,5 dnia.

Analiza farmakokinetyczna pacjentów z nAMD, DME i RVO (N=2 977) wykazała, że farmakokinetyka farycymabu jest porównywalna u pacjentów z nAMD, DME i RVO.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku
W sześciu badaniach klinicznych III fazy około 58% (1 496/2 571) pacjentów przydzielonych losowo do leczenia farycymabem było w wieku ≥ 65 lat. Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała wpływ wieku na farmakokinetykę farycymabu w oku. Wpływ ten uznano za pozbawiony znaczenia klinicznego. Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w wieku 65 lat i starszych (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek
Nie przeprowadzono specyficznych badań dotyczących podawania farycymabu pacjentom z zaburzeniami czynności nerek. Analiza farmakokinetyki u pacjentów uczestniczących we wszystkich badaniach klinicznych, wśród których u 63% występowały zaburzenia czynności nerek (łagodne 38%, umiarkowane 23% i nasilone 2%), wykazała brak różnic w odniesieniu do ogólnoustrojowej farmakokinetyki farycymabu po podaniu farycymabu do ciała szklistego. Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby
Nie przeprowadzono specyficznych badań dotyczących podawania farycymabu pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby. Nie ma jednak potrzeby uwzględnienia szczególnych środków w tej populacji, ponieważ metabolizm zachodzi na drodze proteolizy i jest niezależny od czynności wątroby. Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Inne szczególne grupy pacjentów

Rasa nie ma wpływu na ogólnoustrojową farmakokinetykę farycymabu. Nie wykazano, by płeć miała klinicznie istotny wpływ na ogólnoustrojową farmakokinetykę farycymabu. Dostosowanie dawki nie jest konieczne.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono badań w celu ustalenia potencjalnego działania rakotwórczego lub mutagennego farycymabu.

U ciężarnych małp cynomolgus dożylne wstrzyknięcia farycymabu, skutkujące ekspozycją w surowicy (Cmax) przekraczającą 500-krotność maksymalnej ekspozycji u ludzi, nie miały toksycznego wpływu na rozwój ani działania teratogennego, a także nie wpływały na masę lub budowę łożyska, chociaż na podstawie działania farmakologicznego farycymab należy uważać za potencjalnie teratogenny oraz embrio- i fetotoksyczny.

Ekspozycja ogólnoustrojowa po podaniu farycymabu do oka jest bardzo mała.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

L-histydyna
Kwas octowy 30% (w celu dostosowania pH) (E 260)
L-metionina
Polisorbat 20 (E 432)
Sodu chlorek
D-sacharoza
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Ampułko-strzykawka: 2 lata
Fiolka: 30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).
Nie zamrażać.
Przechowywać fiolkę w zewnętrznym pudełku tekturowym w celu ochrony przed światłem.
Przechowywać ampułko-strzykawkę na szczelnie zamkniętej tacce w oryginalnym pudełku tekturowym w celu ochrony przed światłem.
Przed użyciem nieotwarta ampułko-strzykawka lub fiolka może być przechowywana w temperaturze pokojowej od 20°C do 25°C, w oryginalnym pudełku tekturowym przez okres do 24 godzin.
Należy upewnić się, że wstrzyknięcie jest wykonywane natychmiast po przygotowaniu dawki.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

<u>Ampułko-strzykawka</u>

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce składającej się ze szklanego cylindra (typu I) z oznaczeniem dawki, zatyczki z gumy butylowej oraz zabezpieczającego zamknięcia (ze sztywną nasadką na końcówkę, nasadką na końcówkę wykonaną z gumy butylowej i złączem typu Luer). Cylinder jest połączony z tłokiem zakończonym uchwytem na palce. Każda ampułko-strzykawka zawiera 21 mg farycymabu w 0,175 ml roztworu.

Opakowanie zawiera jedną jałową cienkościenną igłę do wstrzykiwań z filtrem (w rozmiarze 30G x ½”, 0,30 mm x 12,7 mm, 5 µm), w opakowaniu razem z jedną ampułko-strzykawką.

Gumowa nasadka na końcówkę, gumowe zakończenie tłoka, szklany cylinder i igła do wstrzykiwań z filtrem mają kontakt z produktem leczniczym.

Fiolka

0,24 ml jałowego roztworu w szklanej fiolce z gumowym korkiem pokrytym aluminiowym wieczkiem, przykrytym żółtym plastikowym krążkiem typu *„flip-off”*.

Opakowanie zawiera jedną fiolkę i jedną tępą igłę z filtrem do pobierania zawartości fiolki (18G x 1½”, 1,2 mm x 40 mm, 5 µm).

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Nie wstrząsać.

Produkt leczniczy Vabysmo należy ocenić wzrokowo po wyjęciu z lodówki i przed podaniem. Jeżeli widoczny jest wytrącony osad lub zmętnienie, nie wolno używać produktu leczniczego Vabysmo.

Ampułko-strzykawka
Ampułko-strzykawka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego stosowania w jednym oku. Jałową ampułko-strzykawkę należy otwierać wyłącznie w warunkach aseptycznych. Przed podaniem należy wzrokowo ocenić roztwór. Jeżeli widoczny jest wytrącony osad lub zmętnienie, nie wolno używać ampułko-strzykawki.

Ampułko-strzykawka zawiera większą ilość roztworu niż zalecana dawka 6 mg farycymabu (odpowiadająca objętości 0,05 ml). Każda ampułko-strzykawka zawiera 21 mg farycymabu w 0,175 ml roztworu. Nadmiar roztworu należy usunąć przed wykonaniem wstrzyknięcia.

Nie używać, jeśli opakowanie, ampułko-strzykawka i (lub) igła do wstrzykiwań z filtrem są uszkodzone lub upłynął termin ich ważności. Szczegółowa instrukcja użycia znajduje się w ulotce dołączonej do opakowania.

Fiolka
Fiolka zawiera więcej produktu leczniczego niż wynosi zalecana dawka 6 mg. Nie należy wykorzystywać całej objętości możliwej do pobrania z fiolki (0,24 ml). Nadmierną ilość roztworu należy usunąć przed wykonaniem wstrzyknięcia. Wstrzyknięcie całej objętości fiolki spowoduje przedawkowanie. Dawka do wstrzyknięcia musi być ustawiona zgodnie ze znacznikiem dawki 0,05 ml, tj. 6 mg farycymabu.

Zawartość fiolki i igła do pobierania z filtrem są jałowe i przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użycia. Nie używać, jeżeli opakowanie, fiolka i (lub) igła do pobierania z filtrem są uszkodzone lub jeśli upłynął termin ich ważności. Szczegółową instrukcję użycia zmieszczono w ulotce dołączonej do opakowania.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Instrukcja użycia ampułko-strzykawki:

Wyjęcie strzykawki z tacki (krok 1) i wszystkie kolejne kroki należy wykonywać stosując technikę aseptyczną.

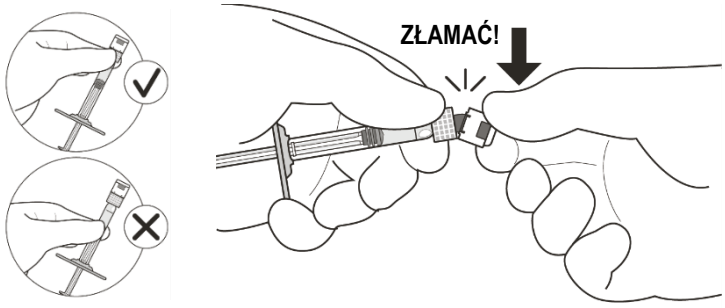
Uwaga: dawkę należy ustawić na znaczniku dawki 0,05 ml.

Otworzyć tackę i zdjąć nasadkę strzykawki

1 Zdjąć przykrywkę tacki, na której leży strzykawka i stosując technikę aseptyczną wyjąć ampułko-strzykawkę.

2 Trzymać strzykawkę za biały kołnierz; odłamać nasadkę strzykawki (**patrz Rycina C**).

Nie odkręcać nasadki.

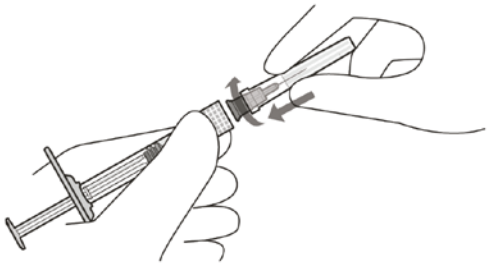


Rycina C

Przymocować igłę do wstrzykiwań z filtrem

3 Stosując technikę aseptyczną wyjąć igłę do wstrzykiwań z filtrem z opakowania.

4 Zdecydowanym ruchem połączyć igłę do wstrzykiwań z filtrem ze złączem typu Luer na strzykawce stosując technikę aseptyczną (**patrz Rycina D**).



Rycina D

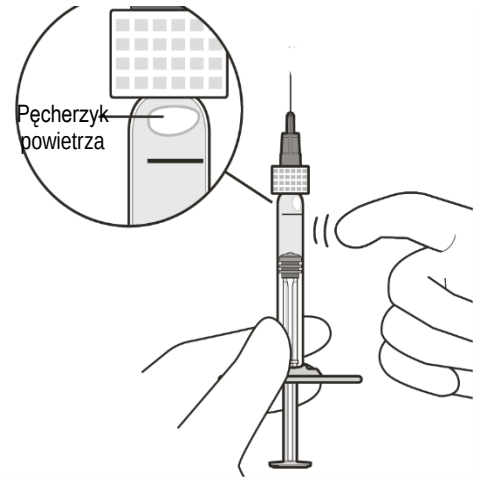
Do podania roztworu używać tylko igły do wstrzykiwań z filtrem dołączonej do opakowania

5 Ostrożnie zdjąć nasadkę z igły pociągając ją po linii prostej.

Usunąć pęcherzyki powietrza

6 Trzymać strzykawkę z dołączoną igłą do wstrzykiwań z filtrem skierowaną do góry. Sprawdzić czy w strzykawce znajdują się pęcherzyki powietrza.

7 Jeśli w strzykawce są pęcherzyki powietrza, delikatnie opukać strzykawkę palcami aż pęcherzyki przemieszczą się ku górze (**patrz Rycina E**).

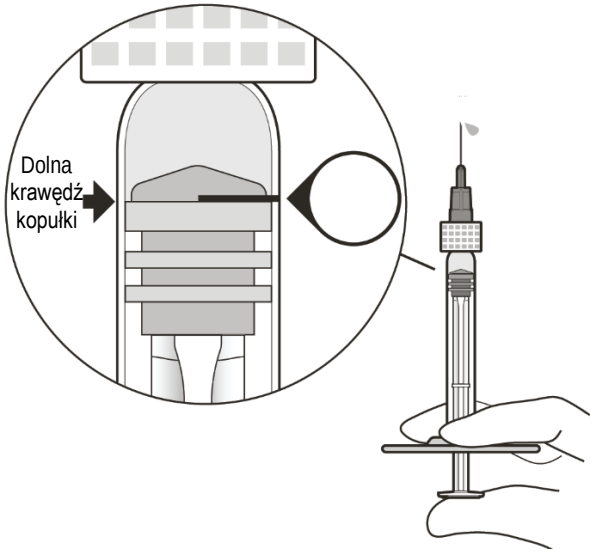


Rycina E

Dostosować dawkę produktu leczniczego i usunąć powietrze

8 Trzymać strzykawkę na wysokości oczu i **powoli** naciskać tłok aż **dolna krawędź kopułki gumowego zakończenia tłoka** zrówna się z oznaczeniem dawki 0,05 ml (**patrz Rycina F**). Spowoduje to usunięcie powietrza i nadmiaru roztworu oraz ustawienie dawki na 0,05 ml.

Należy wykonać wstrzyknięcie **natychmiast** po przygotowaniu dawki.



Rycina F

Wstrzyknięcie

9 Wstrzyknięcie należy wykonywać stosując technikę aseptyczną.

Powoli wstrzykiwać produkt leczniczy do momentu, gdy gumowe zakończenie tłoka przesunie się do końca strzykawki, co oznacza podanie objętości 0,05 ml.

Nie nakładać ponownie nasadki ani nie odłączać igły do wstrzykiwań z filtrem od strzykawki.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 września 2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków Agency https://www.ema.europa.eu/en.

ANEKS II

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
Niemcy

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem produktu leczniczego Vabysmo na rynek w każdym kraju członkowskim podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić z właściwym organem krajowym treść i format programu edukacyjnego, w tym środki komunikacji, sposoby dystrybucji i wszelkie inne aspekty programu.

Program edukacyjny ma na celu odpowiednie poinformowanie pacjentów lub opiekunów o zagrożeniach związanych z produktem leczniczym Vabysmo, najważniejszych przedmiotowych i podmiotowych objawach tych zagrożeń oraz o tym, kiedy należy pilnie zgłosić się do lekarza prowadzącego w celu zminimalizowania ryzyka i wszelkich powikłań poprzez zachęcenie pacjentów do podjęcia szybkiej interwencji.

Podmiot odpowiedzialny zapewni, by w każdym kraju członkowskim, w którym produkt leczniczy Vabysmo będzie dostępny na rynku wszyscy pacjenci lub opiekunowie stosujący produkt leczniczy Vabysmo mieli dostęp bądź otrzymali następujący pakiet materiałów edukacyjnych:

- Pakiet informacyjny dla pacjenta

Pakiet informacyjny dla pacjenta składa się z ulotki dla pacjenta oraz przewodnika dla pacjenta lub opiekuna. Przewodnik dla pacjenta jest dostępny w wersji pisemnej i w formacie audio, a jego najważniejsze elementy to:

- Opis neowaskularnej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (nAMD), cukrzycowego obrzęku plamki (DME) i niedrożności naczyń żylnych siatkówki (RVO)
- Opis produktu leczniczego Vabysmo, sposobu jego działania oraz tego, czego należy się spodziewać po leczeniu produktem leczniczym Vabysmo
- Opis najważniejszych przedmiotowych i podmiotowych objawów głównych zagrożeń związanych z produktem leczniczym Vabysmo, tj. zakaźnego zapalenia wnętrza gałki ocznej i odczynu zapalnego wewnątrz oka
- Opis sytuacji, w których należy pilnie zgłosić się do lekarza, jeśli u pacjenta wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy wspomnianych zagrożeń
- Zalecenia dotyczące odpowiedniej pielęgnacji po wstrzyknięciu leku

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO TEKTUROWE
AMPUŁKO-STRZYKAWKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vabysmo 120 mg/ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
farycymab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jeden ml roztworu zawiera 120 mg farycymabu.
Każda ampułko-strzykawka zawiera 21 mg farycymabu w 0,175 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także: L-histydynę, kwas octowy, L-metioninę, polisorbat 20, sodu chlorek, sacharozę, wodę do wstrzykiwań.
Należy zapoznać się z treścią ulotki w celu uzyskania dalszych informacji

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
21 mg/0,175 ml
Dostarcza 1 pojedynczą dawkę 6 mg/0,05 ml

1 ampułko-strzykawka
1 igła do wstrzykiwań z filtrem

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie do ciała szklistego
Wyłącznie do jednorazowego użycia
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku
Po otwarciu szczelnie zamkniętej tacki stosować zasady aseptyki

Uwaga:
Do podania używać tylko igły do wstrzykiwań z filtrem dołączonej do opakowania
Dawkę należy ustawić do znacznika dawki 0,05 ml

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce
Nie zamrażać
Przechowywać szczelnie zamkniętą tackę w oryginalnym pudełku tekturowym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1683/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA BLISTRACH AMPUŁKO-STRZYKAWKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vabysmo 120 mg/ml roztwór do wstrzykiwań
farycymab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

21 mg/0,175 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wyłącznie do jednorazowego użycia
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku
Podanie do ciała szklistego
Do podania używać tylko igły do wstrzykiwań z filtrem dołączonej do opakowania

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce
Nie zamrażać
Chronić przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1683/002

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH
AMPUŁKO-STRZYKAWKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Vabysmo 120 mg/ml płyn do wstrzykiwań
farycymab
Podanie do ciała szklistego

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

21 mg/0,175 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO TEKTUROWE
FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vabysmo 120 mg/ml roztwór do wstrzykiwań
farycymab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jeden ml roztworu zawiera 120 mg farycymabu.
Każda fiolka zawiera 28,8 mg farycymabu (120 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także: L-histydynę, kwas octowy, L-metioninę, polisorbat 20, sodu chlorek, sacharozę, wodę do wstrzykiwań.
Należy zapoznać się z treścią ulotki w celu uzyskania dalszych informacji

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
1 fiolka x 0,24 ml
1 igła z filtrem

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wyłącznie do jednorazowego użycia
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie do ciała szklistego
Pojedyncza dawka: 6 mg/0,05 ml
28,8 mg/0,24 ml

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce
Nie zamrażać
Przechowywać fiolkę w zewnętrznym pudełku tekturowym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1683/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH
FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Vabysmo 120 mg/ml roztwór do wstrzykiwań
farycymab
Podanie do ciała szklistego

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

28,8 mg/0,24 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Vabysmo 120 mg/ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
farycymab

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Vabysmo i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku Vabysmo
3. Jak stosować lek Vabysmo
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Vabysmo
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Vabysmo i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Vabysmo i w jakim celu się go stosuje

Lek Vabysmo zawiera substancję czynną farycymab, która należy do grupy leków zwanych lekami przeciwneowaskularyzacyjnymi.

Lek Vabysmo jest wstrzykiwany do oka przez lekarza w celu leczenia zaburzeń oka u dorosłych, zwanych:
- neowaskularną (wysiękową) postacią zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (ang. *neovascular age-related macular degeneration,* nAMD),
- zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem plamki (ang. *diabetic macular oedema,* DME),
- zaburzeniami widzenia spowodowanymi obrzękiem plamki wtórnym do niedrożności naczyń żylnych siatkówki: niedrożności gałęzi żyły środkowej siatkówki (ang. *branch retinal vein occlusion,* BRVO) lub niedrożności żyły środkowej siatkówki (ang. *central retinal vein occlusion,* CRVO).

Zaburzenia te dotyczą plamki, czyli centralnej części siatkówki (światłoczułej warstwy znajdującej się w tylnej części oka), która jest odpowiedzialna za precyzyjne widzenie centralne. nAMD jest spowodowane wzrostem nieprawidłowych naczyń krwionośnych, umożliwiających wyciek krwi i płynu do plamki, natomiast DME jest spowodowany nieszczelnością naczyń krwionośnych powodującą obrzęk plamki. Niedrożność naczyń żyły środkowej siatkówki polega na zablokowaniu głównego naczynia krwionośnego (żyły), odpowiedzialnego za transport krwi z siatkówki, natomiast niedrożność gałęzi żyły środkowej siatkówki to blokada jednej z mniejszych gałęzi głównego naczynia żylnego. Ze względu na zwiększone ciśnienie w tych naczyniach krwionośnych dochodzi do przecieku płynu do siatkówki, co powoduje obrzęk plamki.

Jak działa lek Vabysmo

Lek Vabysmo specyficznie rozpoznaje i blokuje aktywność białek zwanych angiopoetyną-2 i czynnikiem wzrostu śródbłonka naczyniowego A. Gdy białka te występują w stężeniach przekraczających wartości prawidłowe, mogą powodować wzrost nieprawidłowych naczyń krwionośnych i (lub) uszkodzenie prawidłowych naczyń, z wyciekiem krwi lub płynu do plamki, powodując obrzęk lub uszkodzenie, co może mieć negatywny wpływ na wzrok. Łącząc się z tymi białkami, lek Vabysmo może blokować ich działanie i zapobiegać wzrostowi nieprawidłowych naczyń, ich przeciekaniu i obrzękom. Lek Vabysmo może także zmniejszyć stopień zaawansowania choroby i (lub) spowolnić jej postęp, w ten sposób utrzymując lub nawet poprawiając widzenie.

2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku Vabysmo

Kiedy pacjent nie powinien otrzymać leku Vabysmo:

- jeśli pacjent ma uczulenie na farycymab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli u pacjenta występuje czynne zakażenie lub podejrzenie zakażenia w oku lub wokół oka.
- jeśli u pacjenta występuje ból lub zaczerwienienie oka (zapalenie oka).

Jeśli którakolwiek z tych sytuacji odnosi się do pacjenta, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Pacjent nie powinien otrzymać leku Vabysmo.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed otrzymaniem leku Vabysmo należy omówić to z lekarzem:
- jeśli u pacjenta występuje jaskra (choroba oka spowodowana zazwyczaj wysokim ciśnieniem w oku).
- jeśli u pacjenta w przeszłości występowało widzenie błysków światła lub mętów w ciele szklistym (ciemnych, ruchomych plamek) i jeśli u pacjenta wystąpiło nagłe zwiększenie wielkości i liczby mętów.
- jeśli pacjent przeszedł operację oka w ciągu ostatnich 4 tygodni lub jeśli planuje poddać się operacji oka w ciągu najbliższych czterech tygodni.
- jeśli u pacjenta kiedykolwiek występowały choroby oczu lub jeśli u pacjenta stosowano leczenie oczu.

Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli:
- u pacjenta dojdzie do nagłej utraty widzenia.
- u pacjenta wystąpią objawy możliwego zakażenia lub zapalenia oka, takie jak zwiększenie zaczerwienienia oka, ból oka, zwiększenie dyskomfortu w oku, niewyraźne widzenie lub pogorszenie widzenia, zwiększenie liczby małych cząsteczek w polu widzenia, zwiększenie wrażliwości na światło.

Ponadto, ważne jest, aby pacjent wiedział, że:
- bezpieczeństwo stosowania i skuteczność leku Vabysmo podawanego jednocześnie do obojga oczu nie były badane i takie stosowanie leku może prowadzić do zwiększonego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych.
- u niektórych pacjentów wstrzyknięcia leku Vabysmo mogą powodować przejściowe zwiększenie ciśnienia w oku (ciśnienia śródgałkowego) w ciągu 60 minut od wstrzyknięcia. Lekarz będzie monitorował ciśnienie w oku po każdym wstrzyknięciu leku.
- lekarz prowadzący sprawdzi, czy u pacjenta występują inne czynniki mogące zwiększać ryzyko przedarcia lub odwarstwienia jednej z warstw znajdującej się w tylnej części oka (odwarstwienie lub przedarcie siatkówki oraz odwarstwienie lub przedarcie nabłonka barwnikowego siatkówki) i w takim przypadku lek Vabysmo musi być podawany z zachowaniem ostrożności.

Po podaniu niektórych leków działających podobnie do leku Vabysmo istnieje ryzyko wystąpienia zakrzepów krwi blokujących naczynia krwionośne (zdarzenia zakrzepowo-zatorowe w obrębie tętnic), co może prowadzić do zawału serca lub udaru. Ponieważ mała ilość tego leku dostaje się do krwi, istnieje teoretyczne ryzyko wystąpienia tych zdarzeń po wstrzyknięciu leku Vabysmo do oka.

Istnieje jedynie ograniczone doświadczenie w leczeniu:
- pacjentów z czynnymi zakażeniami.
- pacjentów z nAMD i RVO w wieku 85 lat lub starszych.
- pacjentów z DME wynikającym z cukrzycy typu I.
- diabetyków z wysokim średnim poziomem cukru we krwi (HbA1c powyżej 10%).
- diabetyków z chorobą oka wywołaną przez cukrzycę, zwaną proliferacyjną retinopatią cukrzycową.
- diabetyków z wysokim ciśnieniem krwi powyżej 140/90 mmHg oraz chorobą naczyń krwionośnych.
- pacjentów z DME otrzymujących wstrzyknięcia z częstotliwością mniejszą niż co 8 tygodni przez długi czas.

Istnieje jedynie ograniczone doświadczenie w leczeniu pacjentów otrzymujących wstrzyknięcia z częstotliwością mniejszą niż co 8 tygodni przez długi czas i tacy pacjenci mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

Brak doświadczenia w leczeniu:
- diabetyków lub pacjentów z RVO i niekontrolowanym wysokim ciśnieniem tętniczym.

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, wówczas lekarz weźmie pod uwagę brak tych informacji podczas leczenia pacjenta lekiem Vabysmo.

Dzieci i młodzież

Stosowanie leku Vabysmo nie było badane u dzieci i młodzieży, ponieważ nAMD, DME i RVO występują głównie u dorosłych.

Lek Vabysmo a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Ciąża i karmienie piersią

Lek Vabysmo nie był badany u kobiet w ciąży. Nie należy stosować leku Vabysmo w okresie ciąży, chyba że potencjalne korzyści dla pacjentki przewyższają potencjalne ryzyko dla nienarodzonego dziecka.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Nie zaleca się karmienia piersią podczas leczenia lekiem Vabysmo, ponieważ nie wiadomo czy lek Vabysmo przenika do mleka kobiecego.

Kobiety, które mogą zajść w ciążę, muszą stosować skuteczną metodę kontroli urodzeń podczas leczenia i przez co najmniej trzy miesiące po zakończeniu leczenia lekiem Vabysmo. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę lub podejrzewa, że zaszła w ciążę podczas leczenia, powinna natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Po wstrzyknięciu leku Vabysmo u pacjenta mogą wystąpić przejściowe zaburzenia widzenia (na przykład niewyraźne widzenie). Nie należy prowadzić pojazdów, ani obsługiwać maszyn podczas występowania tych zaburzeń.

Lek Vabysmo zawiera sód

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu".

Lek Vabysmo zawiera polisorbat

Ten lek zawiera 0,02 mg polisorbatu w każdej dawce 0,05 ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

3. Jak stosować lek Vabysmo

Jak lek Vabysmo jest podawany

Zalecana dawka to 6 mg farycymabu.

Neowaskularna (wysiękowa) postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (nAMD)
- Pacjent będzie otrzymywał jedno wstrzyknięcie na miesiąc przez pierwsze 3 miesiące.
- Następnie pacjent może otrzymywać wstrzyknięcia maksymalnie co 4 miesiące. Lekarz prowadzący zdecyduje o częstotliwości wstrzyknięć na podstawie stanu oka pacjenta.

Zaburzenia widzenia spowodowane cukrzycowym obrzękiem plamki (DME) oraz obrzękiem plamki wtórnym do niedrożności naczyń żylnych siatkówki (niedrożności gałęzi żyły środkowej siatkówki lub niedrożności żyły środkowej siatkówki) (RVO)
- Pacjent będzie otrzymywał jedno wstrzyknięcie na miesiąc przez minimum 3 miesiące.
- Następnie pacjent może otrzymywać wstrzyknięcia z mniejszą częstotliwością. Lekarz prowadzący zdecyduje o częstotliwości wstrzyknięć na podstawie stanu oka pacjenta.

Sposób podawania

Lek Vabysmo jest wstrzykiwany do oka (wstrzyknięcie do ciała szklistego) przez lekarza posiadającego doświadczenie w wykonywaniu wstrzyknięć do oka.

Przed wykonaniem wstrzyknięcia lekarz starannie przemyje oko pacjenta środkiem dezynfekującym, aby zapobiec zakażeniu. Lekarz poda pacjentowi krople do oczu (środek miejscowo znieczulający), aby znieczulić oko w celu zmniejszenia lub wyeliminowania bólu podczas wstrzyknięcia.

Jak długo trwa leczenie lekiem Vabysmo

Jest to leczenie długotrwałe, które może trwać przez kilka miesięcy lub lat. Lekarz prowadzący będzie regularnie kontrolował stan pacjenta, aby sprawdzić czy leczenie działa. W zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie lekiem Vabysmo lekarz może zalecić pacjentowi częstsze lub rzadsze przyjmowanie leku.

Pominięcie dawki leku Vabysmo

W razie pominięcia dawki, należy jak najszybciej umówić się na nową wizytę u lekarza prowadzącego.

Przerwanie stosowania leku Vabysmo

Należy porozmawiać z lekarzem przed zakończeniem leczenia. Zakończenie leczenia może zwiększyć ryzyko utraty wzroku i może dojść do pogorszenia widzenia.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Działania niepożądane po wstrzyknięciu leku Vabysmo są wywołane przez lek lub przez zabieg wstrzyknięcia i w większości dotyczą oka.

Niektóre działania niepożądane mogą być ciężkie

Należy **natychmiast** skontaktować się z lekarzem, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z następujących objawów, które mogą być oznakami reakcji alergicznych, zapalenia lub zakażenia:
- ból oka, wzmożone uczucie dyskomfortu, nasilenie zaczerwienienia oka, niewyraźne widzenie lub pogorszenie widzenia, zwiększenie liczby małych cząsteczek w polu widzenia lub zwiększona wrażliwość na światło – są to objawy możliwego zakażenia oka, zapalenia lub reakcji alergicznej.
- nagłe pogorszenie lub zmiana widzenia.

Inne możliwe działania niepożądane

Inne działania niepożądane, które mogą wystąpić po leczeniu lekiem Vabysmo obejmują działania wymienione niżej.

Większość działań niepożądanych ma nasilenie łagodne do umiarkowanego i na ogół ustępuje w ciągu tygodnia po każdym wstrzyknięciu.

Należy skontaktować się z lekarzem, jeśli którekolwiek z wymienionych niżej działań niepożądanych nasili się.

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):
- Brak

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób):
- Zmętnienie soczewki w oku (zaćma)
- Przedarcie jednej z warstw znajdującej się w tylnej części oka (przedarcie nabłonka barwnikowego siatkówki – tylko u pacjentów z nAMD)
- Odłączenie żelowatej substancji wewnątrz oka (oddzielenie ciała szklistego)
- Zwiększenie ciśnienia wewnątrz oka (zwiększenie ciśnienia śródgałkowego)
- Krwawienie z małych naczyń krwionośnych w zewnętrznej warstwie oka (krwotok spojówkowy)
- Ruchome plamki lub ciemne kształty w polu widzenia (męty w ciele szklistym)
- Ból oka

Niezbyt często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób):
- Ciężkie zapalenie lub zakażenie wewnątrz oka (zapalenie wnętrza gałki ocznej)
- Zapalenie żelowatej substancji znajdującej się wewnątrz oka lub zaczerwienienie oka (zapalenie ciała szklistego)
- Zapalenie tęczówki i otaczających ją tkanek w oku (zapalenie tęczówki, zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego, zapalenie błony naczyniowej)

- Krwawienie wewnątrz oka (krwotok do ciała szklistego)
- Dyskomfort w oku
- Swędzenie (świąd oka)
- Przedarcie siatkówki (warstwy znajdującej się w tylnej części oka, wrażliwej na światło)
- Zaczerwienienie oka (przekrwienie oka lub spojówki)
- Uczucie obecności ciała obcego w oku
- Niewyraźne widzenie
- Zmniejszenie ostrości widzenia (zmniejszona ostrość widzenia)
- Ból podczas zabiegu
- Odwarstwienie siatkówki
- Zwiększone wytwarzanie łez (wzmożone łzawienie)
- Zadrapanie rogówki, uszkodzenie przeźroczystej warstwy gałki ocznej pokrywającej tęczówkę (erozja rogówki)
- Podrażnienie oka

Rzadko (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1 000 osób):
- Czasowe zmniejszenie ostrości widzenia (przejściowo zmniejszona ostrość widzenia)
- Zmętnienie soczewki spowodowane urazem (zaćma urazowa)

Częstość nieznana
- Zapalenie naczyń siatkówki (zapalenie naczyń krwionośnych w tylnej części oka)
- Zapalenie naczyń siatkówki z niedrożnością (niedrożność naczyń krwionośnych w tylnej części oka, zwykle w obecności stanu zapalnego)

Po podaniu niektórych leków działających podobnie do leku Vabysmo istnieje ryzyko wystąpienia zakrzepów krwi blokujących naczynia krwionośne (zdarzenia zakrzepowo-zatorowe w obrębie tętnic), co może prowadzić do zawału serca lub udaru. Ponieważ mała ilość tego leku dostaje się do krwi, istnieje teoretyczne ryzyko wystąpienia tych zdarzeń po wstrzyknięciu leku Vabysmo do oka.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Vabysmo

Lekarz prowadzący, farmaceuta lub pielęgniarka są odpowiedzialni za przechowywanie tego leku i prawidłowe usuwanie wszelkich niezużytych pozostałości produktu. Poniższe informacje są przeznaczone dla fachowego personelu medycznego.

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2 °C – 8 °C).

Nie zamrażać.

Przechowywać szczelnie zamkniętą tackę w oryginalnym pudełku tekturowym w celu ochrony ampułko-strzykawki przed światłem.

Ampułko-strzykawka może być przechowywana w temperaturze pokojowej od 20 °C do 25 °C w oryginalnym pudełku tekturowym przez okres do 24 godzin.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Vabysmo

- Substancją czynną leku jest farycymab. Jeden ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 120 mg farycymabu. Każda ampułko-strzykawka zawiera 21 mg farycymabu w 0,175 ml roztworu. Zapewnia to użytkową ilość leku pozwalającą dostarczyć pojedynczą dawkę 0,05 ml roztworu zawierającą 6 mg farycymabu.
- Pozostałe składniki to: L-histydyna, 30% kwas octowy (E 260), L-metionina, sodu chlorek, sacharoza, polisorbat 20 (E 432), woda do wstrzykiwań (patrz punkt 2 „Lek Vabysmo zawiera sód i polisorbat”).

Jak wygląda lek Vabysmo i zawartość opakowania

Lek Vabysmo 120 mg/ml roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań) w ampułko-strzykawce to roztwór przejrzysty do opalizującego, w kolorze bezbarwnym do brązowawo-żółtego.

Opakowanie zawiera jedną jałową cienkościenną igłę do wstrzykiwań z filtrem (w rozmiarze 30G x ½”, 0,30 mm x 12,7 mm, 5 µm), w opakowaniu razem z jedną ampułko-strzykawką przeznaczoną wyłącznie do jednorazowego użycia.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

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

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

Lietuva
UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg
(Voir/siehe Belgique/Belgien)

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

Malta
(See Ireland)

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

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

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

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

France
Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska
Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

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

Ísland
Roche Pharmaceuticals AS
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

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

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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

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

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

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

Portugal
Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România
Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija
Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika
Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland
Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:.

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: https://www.ema.europa.eu.
<----------->

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Instrukcja użycia ampułko-strzykawki:

Przed wykonaniem wstrzyknięcia

Należy uważnie przeczytać całą instrukcję przed zastosowaniem produktu leczniczego Vabysmo.

Pudełko tekturowe z produktem leczniczym Vabysmo zawiera:

Jałową ampułko-strzykawkę umieszczoną na szczelnie zamkniętej tacce. Ampułko-strzykawka jest przeznaczona wyłącznie do podania pojedynczej dawki leku.

Jałową cienkościenną igłę do wstrzykiwań w rozmiarze 30G x ½", z filtrem wbudowanym w nasadce igły. Igła do wstrzykiwań z filtrem jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia.

Do wykonania wstrzyknięcia należy używać wyłącznie igły do wstrzykiwań z filtrem dołączonej do opakowania, ponieważ została ona opracowana w celu bezpiecznego podawania produktu leczniczego do oka.

Produkt leczniczy Vabysmo należy przechowywać w lodówce, w temperaturze od 2ºC do 8ºC.

Nie zamrażać.

Przed przystąpieniem do podania leku należy odczekać, aż produkt leczniczy Vabysmo osiągnie temperaturę pokojową wynoszącą od 20°C do 25°C.

Przed użyciem przechowywać szczelnie zamkniętą tackę w oryginalnym pudełku tekturowym w celu **ochrony ampułko-strzykawki przed światłem**. Ampułko-strzykawka może być przechowywana w temperaturze pokojowej w oryginalnym pudełku tekturowym przez okres do **24 godzin**.

Produkt leczniczy Vabysmo należy starannie obejrzeć przed podaniem leku.

Nie używać, jeśli plomby na pudełku tekturowym zostały naruszone.

Nie używać, jeśli opakowanie, ampułko-strzykawka lub igła do wstrzykiwań z filtrem są przeterminowane, uszkodzone lub noszą ślady naruszenia.

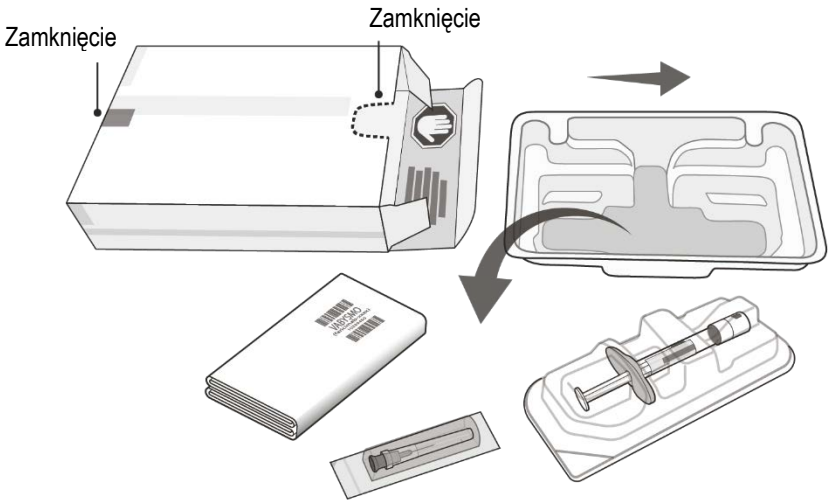
Nie używać, jeśli w opakowaniu brakuje igły do wstrzykiwań z filtrem.

Nie zdejmować uchwytu na palce ze strzykawki.

Nie używać, jeśli nasadka strzykawki nie jest połączona ze złączem typu Luer.

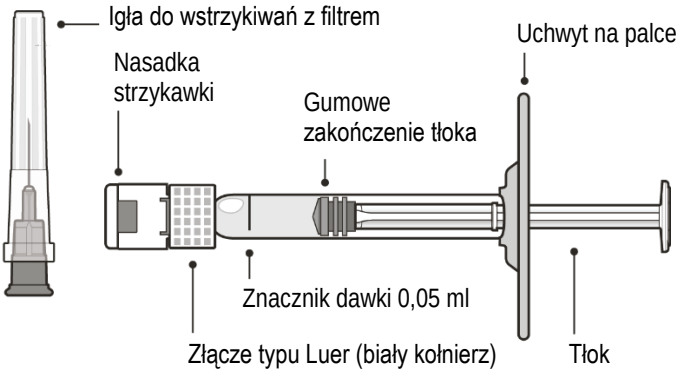
Nie używać, jeśli widoczny jest wytrącony osad, zmętnienie lub przebarwienia. Produkt leczniczy Vabysmo to roztwór przejrzysty do opalizującego, w kolorze bezbarwnym do brązowawo-żółtego.

Zawartość pudełka tekturowego



Rycina A

Opis wyrobu medycznego



Rycina B

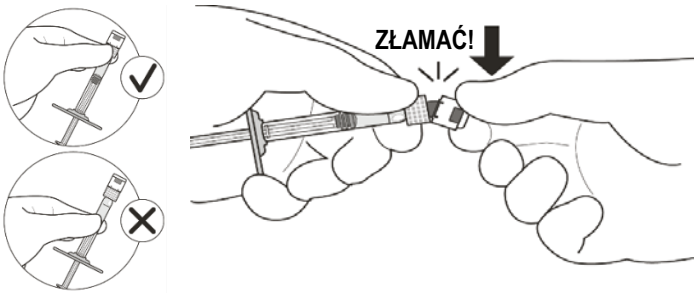
Wyjęcie strzykawki z tacki (krok 1) i wszystkie kolejne kroki należy wykonywać stosując technikę aseptyczną.

Otworzyć tackę i zdjąć nasadkę ze strzykawki

1 Zdjąć przykrywkę tacki, na której leży strzykawka i stosując technikę aseptyczną wyjąć ampułko-strzykawkę.

2 Trzymać strzykawkę za biały kołnierz; odłamać nasadkę strzykawki (**patrz Rycina C**).

Nie odkręcać nasadki.

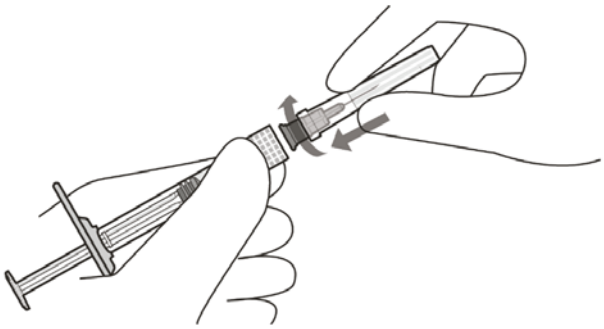


Rycina C

Przymocować igłę do wstrzykiwań z filtrem

3 Stosując technikę aseptyczną wyjąć igłę do wstrzykiwań z filtrem z opakowania.

4 Zdecydowanym ruchem połączyć igłę do wstrzykiwań z filtrem ze złączem typu Luer na strzykawce stosując technikę aseptyczną (**patrz Rycina D**).



Do podania roztworu używać tylko igły do wstrzykiwań z filtrem dołączonej do opakowania

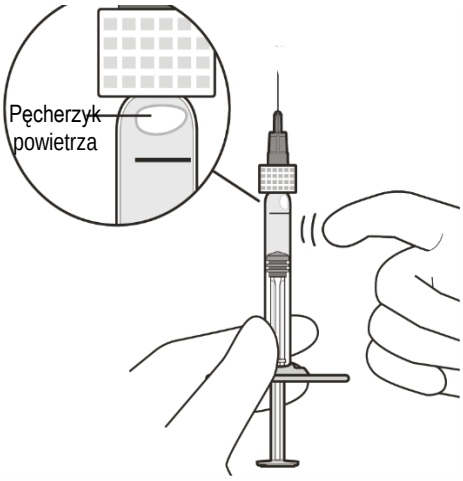
Rycina D

5 Ostrożnie zdjąć nasadkę z igły pociągając ją po linii prostej.

Usunąć pęcherzyki powietrza

6 Trzymać strzykawkę z dołączoną igłą do wstrzykiwań z filtrem skierowaną do góry. Sprawdzić czy w strzykawce znajdują się pęcherzyki powietrza.

7 Jeśli w strzykawce są pęcherzyki powietrza, delikatnie opukać strzykawkę palcami aż pęcherzyki przemieszczą się ku górze (**patrz Rycina E**).

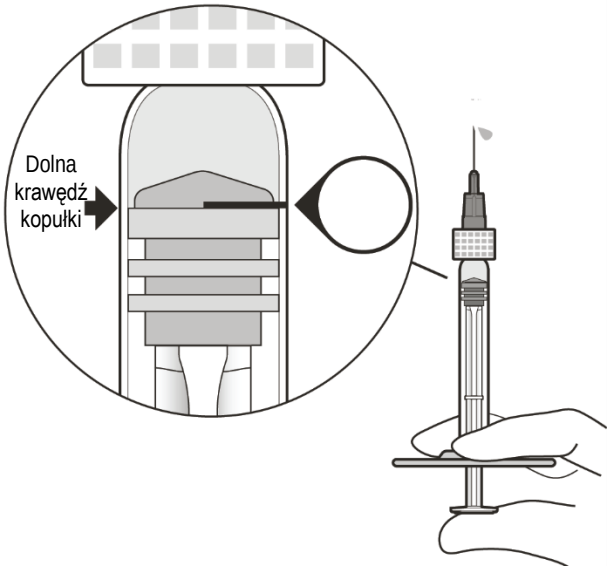


Rycina E

Dostosować dawkę produktu leczniczego i usunąć powietrze

8 Trzymać strzykawkę na wysokości oczu i **powoli** naciskać tłok aż **dolna krawędź kopułki gumowego zakończenia tłoka** zrówna się z oznaczeniem dawki 0,05 ml (**patrz Rycina F**). Spowoduje to usunięcie powietrza i nadmiaru roztworu oraz ustawienie dawki na 0,05 ml.

Należy wykonać wstrzyknięcie **natychmiast** po przygotowaniu dawki.



Rycina F

Wstrzyknięcie

9 Wstrzyknięcie należy wykonywać stosując technikę aseptyczną.

Powoli wstrzykiwać produkt leczniczy do momentu, gdy gumowe zakończenie tłoka przesunie się do końca strzykawki, co oznacza podanie objętości 0,05 ml.

Nie nakładać ponownie nasadki ani nie odłączać igły do wstrzykiwań z filtrem od strzykawki.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Vabysmo 120 mg/ml roztwór do wstrzykiwań
farycymab

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki
1. Co to jest lek Vabysmo i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku Vabysmo
3. Jak stosować lek Vabysmo
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Vabysmo
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Vabysmo i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Vabysmo i w jakim celu się go stosuje

Lek Vabysmo zawiera substancję czynną farycymab, która należy do grupy leków zwanych lekami przeciwneowaskularyzacyjnymi.

Lek Vabysmo jest wstrzykiwany do oka przez lekarza w celu leczenia zaburzeń oka u dorosłych, zwanych:
- neowaskularną (wysiękową) postacią zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (ang. *neovascular age-related macular degeneration*, nAMD),
- zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem plamki (ang. *diabetic macular oedema*, DME),
- zaburzeniami widzenia spowodowanymi obrzękiem plamki wtórnym do niedrożności naczyń żylnych siatkówki: niedrożności gałęzi żyły środkowej siatkówki (ang. *branch retinal vein occlusion*, BRVO) lub niedrożności żyły środkowej siatkówki (ang. *central retinal vein occlusion*, CRVO).

Zaburzenia te dotyczą plamki, czyli centralnej części siatkówki (światłoczułej warstwy znajdującej się w tylnej części oka), która jest odpowiedzialna za precyzyjne widzenie centralne. nAMD jest spowodowane wzrostem nieprawidłowych naczyń krwionośnych, umożliwiających wyciek krwi i płynu do plamki, natomiast DME jest spowodowany nieszczelnością naczyń krwionośnych powodującą obrzęk plamki. Niedrożność naczyń żyły środkowej siatkówki polega na zablokowaniu głównego naczynia krwionośnego (żyły), odpowiedzialnego za transport krwi z siatkówki, natomiast niedrożność gałęzi żyły środkowej siatkówki to blokada jednej z mniejszych gałęzi głównego naczynia żylnego. Ze względu na zwiększone ciśnienie w tych naczyniach krwionośnych dochodzi do przecieku płynu do siatkówki, co powoduje obrzęk plamki.

Jak działa lek Vabysmo

Lek Vabysmo specyficznie rozpoznaje i blokuje aktywność białek zwanych angiopoetyną-2 i czynnikiem wzrostu śródbłonka naczyniowego A. Gdy białka te występują w stężeniach przekraczających wartości prawidłowe, mogą powodować wzrost nieprawidłowych naczyń krwionośnych i (lub) uszkodzenie prawidłowych naczyń, z wyciekiem krwi lub płynu do plamki, powodując obrzęk lub uszkodzenie, co może mieć negatywny wpływ na wzrok. Łącząc się z tymi białkami, lek Vabysmo może blokować ich działanie i zapobiegać wzrostowi nieprawidłowych naczyń, ich przeciekaniu i obrzękom. Lek Vabysmo może także zmniejszyć stopień zaawansowania choroby i (lub) spowolnić jej postęp, w ten sposób utrzymując lub nawet poprawiając widzenie.

2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku Vabysmo

Kiedy pacjent nie powinien otrzymać leku Vabysmo:

- jeśli pacjent ma uczulenie na farycymab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli u pacjenta występuje czynne zakażenie lub podejrzenie zakażenia w oku lub wokół oka.
- jeśli u pacjenta występuje ból lub zaczerwienienie oka (zapalenie oka).

Jeśli którakolwiek z tych sytuacji odnosi się do pacjenta, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Pacjent nie powinien otrzymać leku Vabysmo.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed otrzymaniem leku Vabysmo należy omówić to z lekarzem:
- jeśli u pacjenta występuje jaskra (choroba oka spowodowana zazwyczaj wysokim ciśnieniem w oku).
- jeśli u pacjenta w przeszłości występowało widzenie błysków światła lub mętów w ciele szklistym (ciemnych, ruchomych plamek) i jeśli u pacjenta wystąpiło nagłe zwiększenie wielkości i liczby mętów.
- jeśli pacjent przeszedł operację oka w ciągu ostatnich 4 tygodni lub jeśli planuje poddać się operacji oka w ciągu najbliższych 4 tygodni.
- jeśli u pacjenta kiedykolwiek występowały choroby oczu lub jeśli u pacjenta stosowano leczenie oczu.

Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli:
- u pacjenta dojdzie do nagłej utraty widzenia.
- u pacjenta wystąpią objawy możliwego zakażenia lub zapalenia oka, takie jak zwiększenie zaczerwienienia oka, ból oka, zwiększenie dyskomfortu w oku, niewyraźne widzenie lub pogorszenie widzenia, zwiększenie liczby małych cząsteczek w polu widzenia, zwiększenie wrażliwości na światło.

Ponadto, ważne jest, aby pacjent wiedział, że:
- bezpieczeństwo stosowania i skuteczność leku Vabysmo podawanego jednocześnie do obojga oczu nie były badane i takie stosowanie leku może prowadzić do zwiększonego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych.
- u niektórych pacjentów wstrzyknięcia leku Vabysmo mogą powodować przejściowe zwiększenie ciśnienia w oku (ciśnienia śródgałkowego) w ciągu 60 minut od wstrzyknięcia. Lekarz będzie monitorował ciśnienie w oku po każdym wstrzyknięciu leku.
- lekarz prowadzący sprawdzi, czy u pacjenta występują inne czynniki mogące zwiększać ryzyko przedarcia lub odwarstwienia jednej z warstw znajdującej się w tylnej części oka (odwarstwienie lub przedarcie siatkówki oraz odwarstwienie lub przedarcie nabłonka barwnikowego siatkówki) i w takim przypadku lek Vabysmo musi być podawany z zachowaniem ostrożności.

Po podaniu niektórych leków działających podobnie do leku Vabysmo istnieje ryzyko wystąpienia zakrzepów krwi blokujących naczynia krwionośne (zdarzenia zakrzepowo-zatorowe w obrębie tętnic), co może prowadzić do zawału serca lub udaru. Ponieważ mała ilość tego leku dostaje się do krwi, istnieje teoretyczne ryzyko wystąpienia tych zdarzeń po wstrzyknięciu leku Vabysmo do oka.

Istnieje jedynie ograniczone doświadczenie w leczeniu:
- pacjentów z czynnymi zakażeniami.
- pacjentów z nAMD i RVO w wieku 85 lat lub starszych.
- pacjentów z DME wynikającym z cukrzycy typu I.
- diabetyków z wysokim średnim poziomem cukru we krwi (HbA1c powyżej 10%).
- diabetyków z chorobą oka wywołaną przez cukrzycę, zwaną proliferacyjną retinopatią cukrzycową.
- diabetyków z wysokim ciśnieniem krwi powyżej 140/90 mmHg oraz chorobą naczyń krwionośnych.
- pacjentów z DME otrzymujących wstrzyknięcia z częstotliwością mniejszą niż co 8 tygodni przez długi okres czasu.

Istnieje jedynie ograniczone doświadczenie w leczeniu pacjentów otrzymujących wstrzyknięcia z częstotliwością mniejszą niż co 8 tygodni przez długi okres czasu i tacy pacjenci mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

Brak doświadczenia w leczeniu:
- diabetyków lub pacjentów z RVO i niekontrolowanym wysokim ciśnieniem tętniczym.

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, wówczas lekarz weźmie pod uwagę brak tych informacji podczas leczenia pacjenta lekiem Vabysmo.

Dzieci i młodzież

Stosowanie leku Vabysmo nie było badane u dzieci i młodzieży, ponieważ nAMD, DME i RVO występują głównie u dorosłych.

Lek Vabysmo a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Ciąża i karmienie piersią

Lek Vabysmo nie był badany u kobiet w ciąży. Nie należy stosować leku Vabysmo w okresie ciąży, chyba że potencjalne korzyści dla pacjentki przewyższają potencjalne ryzyko dla nienarodzonego dziecka.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Nie zaleca się karmienia piersią podczas leczenia lekiem Vabysmo, ponieważ nie wiadomo czy lek Vabysmo przenika do mleka kobiecego.

Kobiety, które mogą zajść w ciążę, muszą stosować skuteczną metodę kontroli urodzeń podczas leczenia i przez co najmniej trzy miesiące po zakończeniu leczenia lekiem Vabysmo. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę lub podejrzewa, że zaszła w ciążę podczas leczenia, powinna natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Po wstrzyknięciu leku Vabysmo u pacjenta mogą wystąpić przejściowe zaburzenia widzenia (na przykład niewyraźne widzenie). Nie należy prowadzić pojazdów, ani obsługiwać maszyn podczas występowania tych zaburzeń.

Lek Vabysmo zawiera sód

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu".

Lek Vabysmo zawiera polisorbat

Ten lek zawiera 0,02 mg polisorbatu w każdej dawce 0,05 ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

3. Jak stosować lek Vabysmo

Jak lek Vabysmo jest podawany

Zalecana dawka to 6 mg farycymabu.

Neowaskularna (wysiękowa) postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (nAMD)
- Pacjent będzie otrzymywał jedno wstrzyknięcie na miesiąc przez pierwsze 3 miesiące.
- Następnie pacjent może otrzymywać wstrzyknięcia maksymalnie co 4 miesiące. Lekarz prowadzący zdecyduje o częstotliwości wstrzyknięć na podstawie stanu oka pacjenta.

Zaburzenia widzenia spowodowane cukrzycowym obrzękiem plamki (DME) oraz obrzękiem plamki wtórnym do niedrożności naczyń żylnych siatkówki (niedrożności gałęzi żyły środkowej siatkówki lub niedrożności żyły środkowej siatkówki) (RVO)
- Pacjent będzie otrzymywał jedno wstrzyknięcie na miesiąc przez minimum 3 miesiące.
- Następnie pacjent może otrzymywać wstrzyknięcia z mniejszą częstotliwością. Lekarz prowadzący zdecyduje o częstotliwości wstrzyknięć na podstawie stanu oka pacjenta.

Sposób podawania

Lek Vabysmo jest wstrzykiwany do oka (wstrzyknięcie do ciała szklistego) przez lekarza posiadającego doświadczenie w wykonywaniu wstrzyknięć do oka.

Przed wykonaniem wstrzyknięcia lekarz starannie przemyje oko pacjenta środkiem dezynfekującym, aby zapobiec zakażeniu. Lekarz poda pacjentowi krople do oczu (środek miejscowo znieczulający), aby znieczulić oko w celu zmniejszenia lub wyeliminowania bólu podczas wstrzyknięcia.

Jak długo trwa leczenie lekiem Vabysmo

Jest to leczenie długotrwałe, które może trwać przez kilka miesięcy lub lat. Lekarz prowadzący będzie regularnie kontrolował stan pacjenta, aby sprawdzić czy leczenie działa. W zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie lekiem Vabysmo lekarz może zalecić pacjentowi częstsze lub rzadsze przyjmowanie leku.

Pominięcie dawki leku Vabysmo

W razie pominięcia dawki, należy jak najszybciej umówić się na nową wizytę u lekarza prowadzącego.

Przerwanie stosowania leku Vabysmo

Należy porozmawiać z lekarzem przed zakończeniem leczenia. Zakończenie leczenia może zwiększyć ryzyko utraty wzroku i może dojść do pogorszenia widzenia.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Działania niepożądane po wstrzyknięciu leku Vabysmo są wywołane przez lek lub przez zabieg wstrzyknięcia i w większości dotyczą oka.

Niektóre działania niepożądane mogą być ciężkie

Należy **natychmiast** skontaktować się z lekarzem, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z następujących objawów, które mogą być oznakami reakcji alergicznych, zapalenia lub zakażenia:
- ból oka, wzmożone uczucie dyskomfortu, nasilenie zaczerwienienia oka, niewyraźne widzenie lub pogorszenie widzenia, zwiększenie liczby małych cząsteczek w polu widzenia lub zwiększona wrażliwość na światło – są to objawy możliwego zakażenia oka, zapalenia lub reakcji alergicznej.
- nagłe pogorszenie lub zmiana widzenia.

Inne możliwe działania niepożądane

Inne działania niepożądane, które mogą wystąpić po leczeniu lekiem Vabysmo obejmują działania wymienione niżej.

Większość działań niepożądanych ma nasilenie łagodne do umiarkowanego i na ogół ustępuje w ciągu tygodnia po każdym wstrzyknięciu.

Należy skontaktować się z lekarzem, jeśli którekolwiek z wymienionych niżej działań niepożądanych nasili się.

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):
- Brak

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób):
- Zmętnienie soczewki w oku (zaćma)
- Przedarcie jednej z warstw znajdującej się w tylnej części oka (przedarcie nabłonka barwnikowego siatkówki – tylko u pacjentów z nAMD)
- Odłączenie żelowatej substancji wewnątrz oka (oddzielenie ciała szklistego)
- Zwiększenie ciśnienia wewnątrz oka (zwiększenie ciśnienia śródgałkowego)
- Krwawienie z małych naczyń krwionośnych w zewnętrznej warstwie oka (krwotok spojówkowy)
- Ruchome plamki lub ciemne kształty w polu widzenia (męty w ciele szklistym)
- Ból oka

Niezbyt często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób):
- Ciężkie zapalenie lub zakażenie wewnątrz oka (zapalenie wnętrza gałki ocznej)
- Zapalenie żelowatej substancji znajdującej się wewnątrz oka lub zaczerwienienie oka (zapalenie ciała szklistego)
- Zapalenie tęczówki i otaczających ją tkanek w oku (zapalenie tęczówki, zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego, zapalenie błony naczyniowej)

- Krwawienie wewnątrz oka (krwotok do ciała szklistego)
- Dyskomfort w oku
- Swędzenie (świąd oka)
- Przedarcie siatkówki (warstwy znajdującej się w tylnej części oka, wrażliwej na światło)
- Zaczerwienienie oka (przekrwienie oka lub spojówki)
- Uczucie obecności ciała obcego w oku
- Niewyraźne widzenie
- Zmniejszenie ostrości widzenia (zmniejszona ostrość widzenia)
- Ból podczas zabiegu
- Odwarstwienie siatkówki
- Zwiększone wytwarzanie łez (wzmożone łzawienie)
- Zadrapanie rogówki, uszkodzenie przeźroczystej warstwy gałki ocznej pokrywającej tęczówkę (erozja rogówki)
- Podrażnienie oka

Rzadko (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1000 osób):
- Czasowe zmniejszenie ostrości widzenia (przejściowo zmniejszona ostrość widzenia)
- Zmętnienie soczewki spowodowane urazem (zaćma urazowa)

Częstość nieznana
- Zapalenie naczyń siatkówki (zapalenie naczyń krwionośnych w tylnej części oka)
- Zapalenie naczyń siatkówki z niedrożnością (niedrożność naczyń krwionośnych w tylnej części oka, zwykle w obecności stanu zapalnego)

Po podaniu niektórych leków działających podobnie do leku Vabysmo istnieje ryzyko wystąpienia zakrzepów krwi blokujących naczynia krwionośne (zdarzenia zakrzepowo-zatorowe w obrębie tętnic), co może prowadzić do zawału serca lub udaru. Ponieważ mała ilość tego leku dostaje się do krwi, istnieje teoretyczne ryzyko wystąpienia tych zdarzeń po wstrzyknięciu leku Vabysmo do oka.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Vabysmo

Lekarz prowadzący, farmaceuta lub pielęgniarka są odpowiedzialni za przechowywanie tego leku i prawidłowe usuwanie wszelkich niezużytych pozostałości produktu. Poniższe informacje są przeznaczone dla fachowego personelu medycznego.

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w zewnętrznym pudełku tekturowym w celu ochrony przed światłem.

Przed użyciem nieotwarta fiolka może być przechowywana w temperaturze pokojowej od 20°C do 25°C przez okres do 24 godzin.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Vabysmo

- Substancją czynną leku jest farycymab. Jeden ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 120 mg farycymabu. Każda fiolka zawiera 28,8 mg farycymabu w 0,24 ml roztworu. Taka ilość zapewnia podanie pojedynczej dawki 0,05 ml roztworu zawierającej 6 mg farycymabu.
- Pozostałe składniki to: L-histydyna, 30% kwas octowy (E 260), L-metionina, sodu chlorek, sacharoza, polisorbat 20 (E 432), woda do wstrzykiwań (patrz punkt 2 „Lek Vabysmo zawiera sód i polisorbat”).

Jak wygląda lek Vabysmo i zawartość opakowania

Lek Vabysmo to roztwór przejrzysty do opalizującego, w kolorze bezbarwnym do brązowawo-żółtego.

Opakowanie zawiera jedną szklaną fiolkę i jedną jałową tępą igłę z filtrem do pobierania zawartości fiolki (18G x 1½”, 1,2 mm x 40 mm, 5 µm), wyłącznie do jednorazowego użycia.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

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

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

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

Lietuva
UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg
(Voir/siehe Belgique/Belgien)

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

Malta
(See Ireland)

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

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

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

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

France
Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska
Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

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

Ísland
Roche Pharmaceuticals AS
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

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

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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

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

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

Portugal
Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România
Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija
Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika
Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland
Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:.

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: https://www.ema.europa.eu/en.

<----------->

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Instrukcja użycia fiolki:

Przed wykonaniem wstrzyknięcia:

Należy uważnie przeczytać całą instrukcję przed zastosowaniem produktu leczniczego Vabysmo.

Zestaw z produktem leczniczym Vabysmo składa się ze szklanej fiolki i igły do pobierania z filtrem. Szklana fiolka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia. Igła z filtrem jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia.

Produkt leczniczy Vabysmo należy przechowywać w lodówce, w temperaturze od 2ºC do 8ºC.

Nie zamrażać.

Nie wstrząsać.

Przed przystąpieniem do podania leku należy odczekać, aż produkt leczniczy Vabysmo osiągnie temperaturę pokojową wynoszącą od 20°C do 25°C. Fiolkę przechowywać w oryginalnym pudełku tekturowym **w celu ochrony przed światłem**.

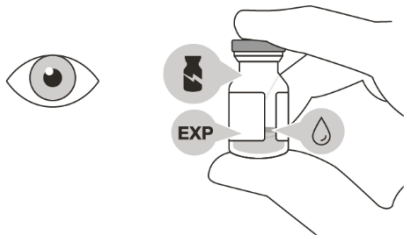
Fiolka z produktem leczniczym Vabysmo może być przechowywana w temperaturze pokojowej przez okres do **24 godzin**.

Fiolkę z produktem leczniczym Vabysmo należy starannie obejrzeć przed podaniem leku. Produkt leczniczy Vabysmo to roztwór przejrzysty do opalizującego, w kolorze bezbarwnym do brązowawo-żółtego.

Nie używać, jeśli widoczny jest wytrącony osad, zmętnienie lub przebarwienia.

Nie używać, jeśli opakowanie, fiolka i (lub) igła do pobierania z filtrem są przeterminowane, uszkodzone lub noszą ślady naruszenia (patrz **Rycina A**).

Przy przygotowaniu wstrzyknięcia leku do ciała szklistego należy stosować technikę aseptyczną.



Rycina A

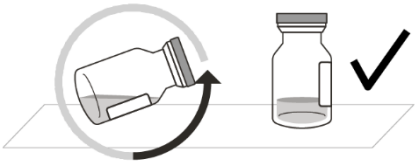
Zgromadzenie potrzebnych materiałów

1 Należy zgromadzić następujące materiały:

- Jedna fiolka z produktem leczniczym Vabysmo (w zestawie)
- Jedna jałowa tępa igła do pobierania z filtrem o średnicy porów 5-mikronów w rozmiarze 18G x 1½”, 1,2 mm x 40 (w zestawie)
- Jedna jałowa strzykawka o pojemności 1 ml, ze złączem typu Luer i znacznikiem dawki 0,05 ml (**niedołączona do zestawu**)
- Jedna jałowa igła iniekcyjna 30G x ½” (**niedołączona do zestawu**)

  Uwaga: zaleca się stosowanie igły iniekcyjnej 30G, aby uniknąć zwiększenia siły wstrzyknięcia, które mogłoby wystąpić podczas używania igieł o mniejszej średnicy.
- Wacik nasączony alkoholem (**niedołączony do zestawu**).

2 Aby upewnić się, że cały płyn spłynął na dno fiolki, po wyjęciu z opakowania należy postawić fiolkę wieczkiem do góry na płaskiej powierzchni (na około 1 minutę) (patrz **Rycina B**). Delikatnie opukać fiolkę palcem (patrz **Rycina C**), ponieważ część płynu może przywierać do górnej części fiolki.

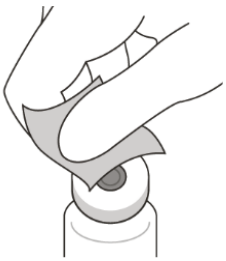


Rycina B

Rycina C

3 Zdjąć krążek typu *„flip-off”* (patrz **Rycina D**) i przetrzeć wierzch fiolki wacikiem nasączonym alkoholem (patrz **Rycina E**).

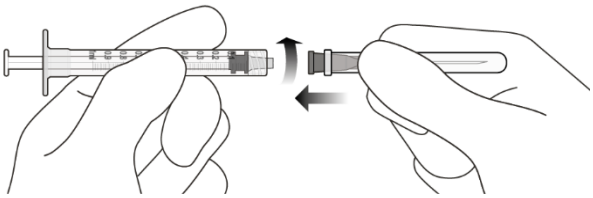
Rycina D



Rycina E

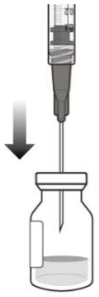
Przeniesienie produktu leczniczego z fiolki do strzykawki

4 Zachowując technikę aseptyczną delikatnie połączyć igłę do pobierania z filtrem 18G x 1½” dołączoną do zestawu ze strzykawką o pojemności 1 ml posiadającą złącze typu Luer (patrz **Rycina F**).

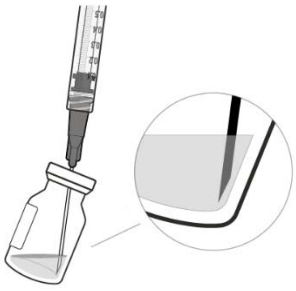


Rycina F

5 Zachowując technikę aseptyczną wbić igłę do pobierania z filtrem w środek gumowego korka fiolki (patrz **Rycina G**), wprowadzić ją do końca, następnie lekko pochylić fiolkę tak, by igła dotykała krawędzi dna fiolki (patrz **Rycina H**).

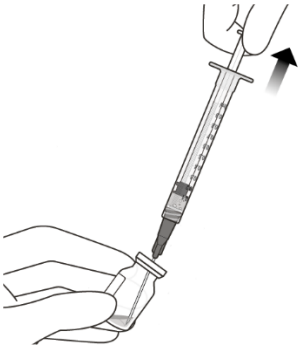


Rycina G



Rycina H

6 Trzymając fiolkę w lekkim nachyleniu **powoli** pobrać cały płyn z fiolki (patrz **Rycina I**). Skośnie ścięte ostrze igły do pobierania z filtrem powinno być zanurzone w płynie, aby uniknąć zassania powietrza.



Rycina I

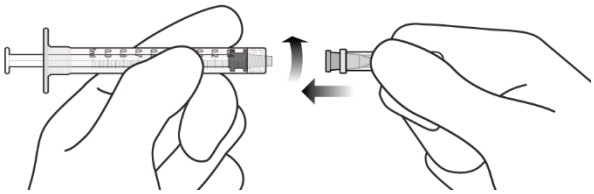
Dołączenie igły do wstrzyknięć

7 Opróżniając fiolkę odciągnąć tłok dostatecznie do tyłu tak, aby igła do pobierania z filtrem została całkowicie opróżniona z płynu (patrz **Rycina I**).

8 Odłączyć igłę do pobierania z filtrem od strzykawki i usunąć ją zgodnie z lokalnie obowiązującymi przepisami.

W celu wykonania wstrzyknięcia do ciała szklistego nie należy używać igły do pobierania z filtrem.

9 Stosując zasady aseptyki połączyć igłę iniekcyjną 30G x ½” ze strzykawką ze złączem typu Luer (patrz **Rycina J**).

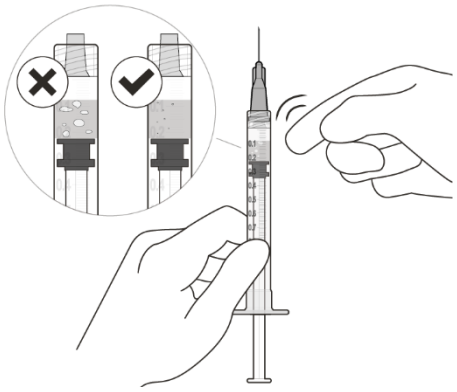


Rycina J

Usunięcie pęcherzyków powietrza i dostosowanie dawki produktu leczniczego

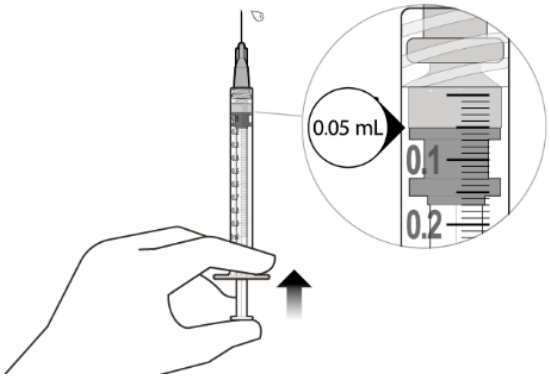
10 Ostrożnie zdjąć plastikową osłonę z igły pociągając ją po linii prostej.

11 Aby sprawdzić czy w strzykawce znajdują się pęcherzyki powietrza, skierować strzykawkę z igłą do góry. Jeśli w strzykawce są pęcherzyki powietrza, delikatnie opukać strzykawkę palcami, aż pęcherzyki przemieszczą się ku górze (patrz **Rycina K**).



Rycina K

12 Ostrożnie usunąć powietrze ze strzykawki i igły oraz **powoli** naciskać tłok tak, by jego gumowy koniec zrównał się z oznaczeniem dawki 0,05 ml. Strzykawka jest przygotowana do wstrzyknięcia (patrz **Rycina L**). Należy wykonać wstrzyknięcie **natychmiast** po przygotowaniu dawki.



Rycina L

13. Powoli wstrzykiwać lek do momentu, gdy gumowe zakończenie tłoka przesunie się do końca strzykawki, co oznacza podanie objętości 0,05 ml. Należy potwierdzić podanie pełnej dawki leku upewniając się, że gumowe zakończenie tłoka znajduje się na końcu cylindra strzykawki.

Przed wstrzyknięciem należy usunąć nadmiar objętości płynu. Dawkę przeznaczoną do wstrzyknięcia należy zrównać z oznaczeniem dla dawki 0,05 ml, tak aby uniknąć przedawkowania.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.