

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vabysmo 120 mg/ml süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Faritsimab on humaniseeritud antiikeha, mis on toodetud imetaja hiina hamstri munasarja rakukultuuris rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Üks ml lahust sisaldab 120 mg faritsimabi (*faricimabum*).

Üks viaal sisaldab 28,8 mg faritsimabi 0,24 ml lahuses. See tagab kasutatava koguse üksikannusena 0,05 ml lahuse manustamiseks, mis sisaldab 6 mg faritsimabi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus

Selge kuni opalestseeruv, värvitu kuni pruunikaskollane lahus, mille pH on 5,5 ja osmolaalsus 270...370 mOsm/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Vabysmo on näidustatud täiskasvanud patsientidele:

- ealise maakula degeneratsiooni neovaskulaarse (märja) vormi raviks;
- diabeetilisest maakula tursest tingitud nägemiskahjustuse raviks.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Seda ravimpreparaati peab manustama intravitreaalsete süstete tegemises kogenud väljaõppinud arst. Iga viaali peab kasutama ainult ühe silma raviks.

Annustamine

Ealise maakula degeneratsiooni neovaskulaarne (märj) vorm (neovascular (wet) age-related macular degeneration, nAMD)

Soovitav annus esimese 4 annuse puhul on 6 mg (0,05 ml lahust), mis süstitakse intravitreaalselt iga 4 nädala järel (üks kord kuus).

Seejärel on soovitatav haiguse aktiivsuse hindamine anotoomiliste ja/või nägemistulemuste põhjal 20 ja/või 24 nädalat pärast ravi alustamist, et ravi oleks võimalik individualiseerida. Aktiivse haigusega patsientidel tuleb kaaluda faritsimabi manustamist iga 16 nädala (4 kuu) järel. Aktiivse haigusega patsientidel tuleb kaaluda ravi iga 8 nädala (2 kuu) või 12 nädala (3 kuu) järel. Kui anotoomilised ja/või nägemistulemused muutuvad, tuleb raviintervalli vastavalt kohandada, ning kui anotoomilised

ja/või nägemistulemused halvnevad, tuleb rakendada intervalli vähendamist (vt lõik 5.1). 8-nädalaste või lühemate süstete vaheliste raviintervallide kohta on olemas piiratud ohutusandmed (vt lõik 4.4). Ravivisiitide vaheline jälgimine kavandatakse arsti äranägemisel patsiendi seisundist lähtuvalt, kuid puudub igakuise jälgimise nõue süstete vahepeal.

Diabeetilisest maakula turses (diabetic macular oedema, DME) tingitud nägemiskahjustus

Soovitav annus esimese 4 annuse puhul on 6 mg (0,05 ml lahust), mis süstitakse intravitreaalselt iga 4 nädala järel (üks kord kuus).

Seejärel ravi individualiseeritakse ravi-ja-pikenda põhimõttel. Arsti poolt patsiendi individuaalsetele anotoomilistele ja/või nägemistulemustele antud hinnangu põhjal võib manustamisintervalli pikendada kuni 4 nädala kaupa kuni 16 nädalani (4 kuud). Kui anotoomilised ja/või nägemistulemused muutuvad, tuleb raviintervalli vastavalt kohandada, ning kui anotoomilised ja/või nägemistulemused halvnevad, tuleb rakendada intervalli vähendamist (vt lõik 5.1). Alla 4-nädalaseid süstete vahelisi intervale ei ole uuritud. Ravivisiitide vaheline jälgimine kavandatakse arsti äranägemisel patsiendi seisundist lähtuvalt, kuid puudub igakuise jälgimise nõue süstete vahepeal.

Ravi kestus

See ravimpreparaat on ette nähtud pikaajaliseks raviks. Kui nägemis- ja/või anotoomilised tulemused näitavad, et patsient ei saa kasu ravi jätkamisest, tuleb ravi lõpetada.

Hilinenud või vahelejäänud annus

Kui annus hilineb või jääb vahele, peab järgmisel võimalikul visiidil patsienti hindama arst ning ravi jätkub vastavalt arsti äranägemisele.

Patsientide erirühmad

Eakad

65-aastastel või vanematel patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2). ≥ 85 -aastaste nAMD-ga patsientide kohta on ohutusandmeid piiratud hulgal (vt lõik 4.4).

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Lapsed

Puudub selle ravimpreparaadi asjakohane kasutus lastel nAMD ja DME näidustusel.

Manustamisviis

Ainult intravitreaalne.

Vabysmot tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida tahkete osakeste esinemise ja värvuse muutuse suhtes ning nende esinemisel ei tohi vialli kasutada.

Intravitreaalne süstimisprotseduur tuleb läbi viia aseptilistes tingimustes, mis hõlmab kirurgilist käte desinfitseerimist, steriilse lina ja steriilse silmalaupeegli (või samaväärse) kasutamist. Enne intravitreaalset protseduuri tuleb hoolikalt hinnata patsiendi meditsiinilist anamneesi ülitundlikkusreaktsioonide osas (vt lõik 4.8). Enne süstimist tuleb teha piisav anesteesia ja manustada paikset laia toimespektriga mikrobitsiidi silmaümbruse naha, silmalau ja silma pinna desinfitseerimiseks.

Süstenõel tuleb viia klaaskeha sisse 3,5...4,0 mm tagapool limbust, vältides horisontaalset meridiaani ja hoides suunda silmamuna keskosa poole. Seejärel süstitakse aeglaselt 0,05 ml lahust; järgnevate süstete puhul tuleb kasutada skleeral erinevat süste kohta.

Pärast süstimist tuleb kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Kohe pärast intravitreaalset süstet tuleb patsiente jälgida silmasisese rõhu tõusu suhtes. Sobiv jälgimine võib sisaldada nägemisnärvide diskide perfusiooni kontrolli või tonomeetriat. Vajadusel peavad olema käepärast steriilsed vahendid paratsenteesi jaoks.

Pärast intravitreaalset süstet tuleb patsiente juhendada, et nad teataksid viivitamatult ükskõik millise endoftalmiidile viitavast sümptomist (nt nägemise kaotus, silmavalu, silma punetus, fotofoobia, hägune nägemine).

Ravimpreparaadi käsitlemise juhised enne manustamist vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Aktiivsed silma- või silmaümbruse infektsioonid või nende kahtlus.

Aktiivne silmasisene põletik.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Intravitreaalse süstimisega seotud reaktsioonid

Intravitreaalseid süsteid (sh faritsimabiga) on seostatud endoftalmiidi, silmasisese põletiku, regmatogeense võrkkesta irdumise, võrkkesta rebendi ja iatogeense traumaatilise katarakti tekkega (vt lõik 4.8). Vabysmo manustamisel peab alati kasutama õiget aseptilist süstetehnikat. Patsiente tuleb juhendada, et nad teataksid viivitamatult endoftalmiidile või ükskõik millisele ülalnimetatud kõrvaltoimele viitavast sümptomist, nagu valu, nägemise kaotus, fotofoobia, hägune nägemine, hõljumid või punetus, võimaldamaks kohest ja sobivat ravi. Suurema sagedusega süsteid saavatel patsientidel võib olla suurem risk protseduuritusistuste tekkeks.

Silmasisese rõhu tõus

Mööduvat silmasisese rõhu (*intraocular pressure*, IOP) tõusu on täheldatud 60 minuti jooksul pärast intravitreaalset, sh faritsimabi süstimist (vt lõik 4.8). Eriline ettevaatus on vajalik halvasti ravile alluva glaukoomiga patsientidel (ärge süstige Vabysmot, kui IOP on ≥ 30 mmHg). Kõikidel juhtudel tuleb jälgida nii IOP-d kui ka nägemisnärvide diskide verevarustust ning vajadusel alustada sobivat ravi.

Süsteemsed toimed

Vaskulaarse endoteeli kasvufaktori (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) inhibiitorite intravitreaalse süstimise järgselt on teatatud süsteemsetest kõrvaltoimetest, sealhulgas arteriaalsetest trombemboolilistest tüsistustest, ning esineb teoreetiline risk, et need võivad olla seotud VEGF-i inhibeerimisega. Faritsimabi kliinilistes uuringutes täheldati nAMD ja DME-ga patsientidel arteriaalsete trombembooliliste tüsistuste väikest esinemismäära. On olemas piiratud andmed

faritsimabi ravi ohutusest DME patsientidel, kellel on kõrge vererõhk ($\geq 140/90$ mmHg) ja veresoonte haigus, ning nAMD patsientidel vanuses ≥ 85 aastat.

Immunogeensus

Kuna faritsimab on terapeutiline valk, esineb sellega seoses immunogeensususe võimalus (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb juhendada, et nad teataksid arstile ükskõik millisest silmasisese põletiku nähust või sümptomist, nagu nägemise kaotus, silmavalu, suurenenud valgustundlikkus, hõljumid või süvenev silma punetus, mis võib olla faritsimabi suhtes tekkinud ülitundlikkusele viitav kliiniline ilming (vt lõik 4.8).

Mõlema silma ravi

Faritsimabi üheaegselt mõlemasse silma manustamise ohutust ja efektiivsust ei ole uuritud. Mõlema silma ravi võib põhjustada mõlemapoolseid silma kõrvaltoimeid ja/või potentsiaalselt viia süsteemse ekspositsiooni suurenemiseni, mille tagajärjel võib suureneada süsteemsete kõrvaltoimete risk. Kuni mõlema silma ravi kohta andmete saamiseni on see faritsimabi puhul teoreetiline risk.

Teiste VEGF-inhibiitorite samaaegne kasutamine

Puuduvad andmed faritsimabi ja teiste VEGF-inhibiitorite üheaegse manustamise kohta samasse silma. Faritsimabi ei tohi manustada samaaegselt teiste (süsteemselt või okulaarselt manustatavad) VEGF-inhibiitoritega.

Ravi katkestamine

Patsiendi ravi tuleb katkestada järgmistel juhtudel:

- regmatogeenne võrkkesta irdumine, 3. või 4. staadiumi maakula ümarauk, võrkkesta rebend; ravi ei tohi uuesti alustada enne asjakohast kirurgilist ravi.
- parima korrigeeritud nägemisteravuse (*Best Corrected Visual Acuity*, BCVA) raviga seotud halvenemine ≥ 30 tähe võrra nägemisteravuse viimase hindamisega võrreldes; ravi ei tohi uuesti alustada enne järgmist plaanilist ravikorda.
- silmasisene rõhk ≥ 30 mmHg.
- tsentraalohu keskosa haarav võrkkestaalune hemorraagia või kui hemorraagia suurus on $\geq 50\%$ kogu kahjustuse ulatusest.
- tehtud või kavandatud silmasisene operatsioon eelneva või järgneva 28 päeva jooksul; ravi ei tohi uuesti alustada enne järgmist plaanilist ravikorda.

Võrkkesta pigmentepiteeli rebend

nAMD-ga patsientidel on võrkkesta pigmentepiteeli (*retinal pigment epithelial*, RPE) rebend pigmentepiteeli irdumise (*pigment epithelial detachment*, PED) komplikatsioon. Riskifaktorite, mida seostatakse võrkkesta pigmentepiteeli rebendi tekkega pärast VEGF-i vastast ravi nAMD korral, hulka kuulub ulatuslik ja/või suur võrkkesta pigmentepiteeli irdumine. Ravi alustamisel faritsimabiga tuleb nende võrkkesta pigmentepiteeli rebendi riskifaktoritega patsientide puhul rakendada ettevaatust. PED-ga nAMD patsientidel, keda ravitakse intravitrealsete VEGF-i vastaste ravimite, sealhulgas faritsimabiga, esineb RPE rebendeid sageli. RPE rebendi esinemissagedus oli suurem faritsimabi rühmas (2,9%) võrreldes aflibertsepti rühmaga (1,5%). Enamik juhtudest ilmnes küllastusravi faasis ning tegemist oli kergete kuni mõõdukate juhtudega, mis nägemist ei mõjutanud.

Patsientide rühmad, kelle kohta on andmeid piiratud hulgal

≥ 85 aasta vanuste nAMD patsientide ja 1. tüüpi suhkurtõvega DME patsientide, 10% ületava HbA1c väärtusega patsientide, suure riskiga proliferatiivse diabeetilise retinopaatiaga (*diabetic retinopathy*, DR) patsientide, kõrge vererõhuga ($\geq 140/90$ mmHg) ja veresoonte haigustega patsientide, kui raviintervall on püsivalt lühem kui iga 8 nädala järel (Q8W) või aktiivsete süsteemsete infektsioonidega nAMD või DME patsientide ravis on kogemusi piiratud hulgal. Ohutusandmed

püsivalt iga 8 nädala järel või lühemate annustamisintervallide kohta on piiratud; see võib olla seotud suurema riskiga silma ja süsteemsete kõrvaltoimete, sh tõsiste kõrvaltoimete tekkeks. Samuti puudub faritsimabi kasutamise kogemus suhkurtõvega patsientidel, kellel on ravile halvasti alluv hüpertensioon. Nimetatud patsientide ravimisel peab arst arvesse võtma nende andmete puudumist.

Naatriumisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringuid ei ole läbi viidud. Faritsimabi biotransformatsiooni ja eritumise põhjal (vt lõik 5.2) ei ole koostoimeid oodata. Siiski ei tohi faritsimabi manustada samaaegselt teiste süsteemsete või silma manustatavate VEGF-vastaste ravimpreparaatidega (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal ja vähemalt 3 kuu jooksul pärast faritsimabi viimast intravitrealset süstet kasutama efektiivset kontratseptsiooni.

Rasedus

Faritsimabi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Okulaarse manustamise järgselt on faritsimabi süsteemne ekspositsioon väike, kuid toimemehhanismi (st VEGF-i inhibeerimine) tõttu tuleb faritsimab lugeda potentsiaalselt teratogeenseks ja embrüo-/fetotoksiliseks (vt lõik 5.3).

Faritsimabi ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui potentsiaalne kasu kaalub üles võimaliku riski lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas faritsimab eritub rinnapiima. Riski rinnapiimaga toidetavale vastsündinule/imikule ei saa välistada. Vabysmot ei tohi kasutada imetamise ajal. Rinnaga toitmise katkestamine või faritsimabiga ravi katkestamine/ravist loobumine tuleb otsustada arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Faritsimabi 6-kuulises uuringus makaakidega ei täheldatud toimet reproduktiivorganitele ega fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Vabysmo mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Pärast intravitrealset süstimist ja sellega seotud silmauuringut võivad tekkida mööduvad nägemishäired. Patsiendid ei tohi juhtida autot ega töötada masinatega enne, kui nägemisfunktsioon on piisavalt taastunud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed olid katarakt (13%), konjunktivi hemorraagia (8%), klaaskeha irdumine (5%), IOP suurenemine (4%), klaaskeha hõljumid (4%), silmavalu (3%) ja võrkkesta pigmentepiteeli rebend (ainult nAMD) (3%).

Kõige tõsisemad kõrvaltoimed olid uveit (0,6%), endoftalmiit (0,5%), vitreit (0,3%), võrkkesta rebend (0,2%), regmatogeenne võrkkesta irdumine (0,1%) ja traumaatiline katarakt (< 0,1%) (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete tabelkokkuvõte

Kliinilistes uuringutes või turuletulekujärgse järelevalve käigus teatatud kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemi klasside järgi ning järjestatud esinemissageduse alusel, kasutades järgmist konventsiooni: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$) või teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse gruppis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Kõrvaltoimete esinemissagedused

MedDRA organsüsteemi klass	Esinemissageduse kategooria
Silma kahjustused	
Katarakt	Väga sage
Konjunktivi hemorraagia	Sage
Klaaskeha irdumine	Sage
Klaaskeha hõljumid	Sage
Võrkkesta pigmentepiteeli rebend (ainult nAMD)	Sage
Silmasisese rõhu tõus	Sage
Silmavalu	Sage
Suurenenud pisaravool	Sage
Sarvkesta abrasioon	Sage
Silmaärritus	Sage
Klaaskeha hemorraagia	Aeg-ajalt
Ebamugavustunne silmas	Aeg-ajalt
Silma kihelus	Aeg-ajalt
Silma hüperemia	Aeg-ajalt
Hägune nägemine	Aeg-ajalt
Iriit	Aeg-ajalt
Uveit	Aeg-ajalt
Iridotsükliit	Aeg-ajalt
Vitreit	Aeg-ajalt
Võõrkeha tunne silmas	Aeg-ajalt
Endoftalmiit	Aeg-ajalt
Võrkkesta rebend	Aeg-ajalt
Konjunktivi hüperemia	Aeg-ajalt
Protseduuriga seotud valu	Aeg-ajalt
Nägemisteravuse halvenemine	Aeg-ajalt
Regmatogeenne võrkkesta irdumine	Aeg-ajalt
Nägemisteravuse mööduv halvenemine	Harv
Traumaatiline katarakt	Harv
Võrkkesta vaskuliit*	Teadmata
Oklusiivne võrkkesta vaskuliit*	Teadmata

Tärniga (*) on tähistatud kõrvaltoimed, mis tuvastati turuletulekujärgsete spontaansete teatiste alusel. Kuna neist kõrvaltoimetest on teatatud vabatahtlikult teadmata suurusega populatsioonis, ei ole nende esinemissagedust alati võimalik usaldusväärset hinnata.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Võrkkesta vaskuliit ja oklusiivne võrkkesta vaskuliit

Turuletulekujärgselt on spontaanselt teatatud võrkkesta vaskuliidi ja/või oklusiivse võrkkesta vaskuliidi harvadest juhtudest (vt lõik 4.4). Võrkkesta vaskuliidist ja oklusiivsest võrkkesta vaskuliidist on teatatud ka intravitrealset ravi saanud patsientidel.

Ravimiklassiga seotud kõrvaltoimed

Pärast VEGF-inhibiitorite intravitrealset kasutamist esineb teoreetiline risk arteriaalsete trombembooliliste tüsistuste, sh insuldi ja müokardiinfarkti tekkeks. Faritsimabi kliinilistes uuringutes nAMD ja DME-ga patsientidel oli arteriaalsete trombembooliliste tüsistuste esinemissagedus väike (vt lõik 4.4). Ühegi näidustuste puhul ei esinenud märkimisväärseid erinevusi faritsimabi ja võrdlusravimiga ravitud rühmade vahel.

Immunogeensus

Faritsimabiga ravi saavatel patsientidel on võimalik immuunreaktsiooni teke (vt lõik 4.4). Pärast faritsimabi manustamist kuni 112 (nAMD) ja 100 (DME) nädala jooksul tuvastati ravist tingitud faritsimabi vastased antikehad vastavalt ligikaudu 13,8%-l ja 9,6%-l nAMD ja DME-ga patsientidest. Faritsimabi vastaste antikehade kliiniline tähtsus ohutusele on praegu ebaselge. Silmasisese põletiku esinemissagedus oli faritsimabi vastaste antikehadega patsientide seas 12/98 (12,2%; nAMD) ja 15/128 (11,7%; DME) ning ilma faritsimabi vastaste antikehadeta patsientide seas 8/562 (1,4%; nAMD) ja 5/1124 (0,4%; DME). Tõsiste silma kõrvaltoimete esinemissagedus oli faritsimabi vastaste antikehadega patsientide seas 6/98 (6,1%; nAMD) ja 14/128 (10,9%; DME) ning ilma faritsimabi vastaste antikehadeta patsientide seas 23/562 (4,1%; nAMD) ja 45/1124 (4,0%; DME). Faritsimabi vastaseid antikehi ei seostatud mõjuga kliinilisele efektiivsusele või süsteemsele farmakokineetikale.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigest võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Soovitatust suurema süstemahuga üleannustamine võib suurendada silmasisest rõhku. Üleannustamise korral tuleb jälgida IOP-d ja vajadusel peab raviarst alustama sobivat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: oftalmoloogias kasutatavad ained, neovaskularisatsioonivastased ained, ATC-kood: S01LA09

Toimemehhanism

Faritsimab on humaniseeritud bispetsiifiline immunoglobuliin G1 (IgG1) antikeha, mis toimib kahe erineva inhibeeriva mehhanismi kaudu, neutraliseerides nii angiopoetiin-2-e (Ang-2) kui ka vaskulaarse endoteeli kasvufaktor A-d (VEGF-A).

Ang-2 põhjustab vaskulaarset ebastabiilsust, soodustades endoteeli destabiliseerumist, peritsüütide kaotust ja patoloogilist angiogeneesi, suurendades seeläbi veresoonte lekke ja põletiku tekke võimalust. See suurendab ka veresoonte tundlikkust VEGF-A toime suhtes, mille tulemusena suureneb veelgi vaskulaarne ebastabiilsus. Ang-2 ja VEGF-A suurendavad sünergiliselt veresoonte permeaablust ja stimuleerivad neovaskularisatsiooni.

Ang-2 ja VEGF-A kaksikinhibeerimise teel vähendab faritsimab veresoonte permeaablust ja põletikku, pärsib patoloogilist angiogeneesi ja taastab vaskulaarse stabiilsuse.

Farmakodünaamilised toimed

Neljas allpool kirjeldatud III faasi uuringus täheldati vaba Ang-2 ja vaba VEGF-A kontsentratsiooni mediaani supressiooni silmades võrreldes algväärtusega alates 7. päevast.

nAMD

Uuringutes TENAYA ja LUCERNE kasutati haiguse aktiivsuse hindamise ajahetkedel (20. nädal ja 24. nädal) raviotsuste tegemisel objektiivseid eelnevalt kindlaksmääratud nägemisega seotud ja anotoomilisi kriteeriume ning samuti raviarsti kliinilist hinnangut.

Keskmine tsentraalse alavälja paksuse (*central subfield thickness, CST*) vähenemine ravi algusest oli esmase tulemusnäitaja visiitidel (nädalate 40...48 keskmine) võrreldav aflibertsepti puhul täheldatuga: -137 μm ja -137 μm kuni iga 16 nädala järel (Q16W) faritsimabiga ravitud patsientidel võrreldes väärtustega -129 μm ja -131 μm aflibertsepti puhul vastavalt uuringutes TENAYA ja LUCERNE. Keskmine CST vähenemine püsis 2 aasta jooksul.

48. nädalal avaldasid faritsimab ja aflibertsept mõlemas uuringus võrreldavat toimet võrkkestasisesse vedeliku (*intraretinal fluid, IRF*) ja võrkkestaaluse vedeliku (*subretinal fluid, SRF*) kogunemise ning pigmentepiteeli irdumise (*pigment epithelial detachment, PED*) vähenemisele. Selline toime IRF-ile, SRF-ile ja PED-le püsis 2. aastal. Ka kogu soonkesta neovaskularisatsiooni (*choroidal neovascularization, CNV*) ala muutused ja CNV lekkeala vähenemine võrreldes algväärtusega olid faritsimabi ja aflibertsepti ravirühma patsientidel võrreldavad.

DME

Uuringutes YOSEMITE ja RHINE olid maakula tursega seotud anotoomilised parameetrid osa haiguse aktiivsuse hindamistest, millest lähtuti raviotsuste tegemisel.

Keskmine CST vähenemine võrreldes algväärtusega esmase tulemusnäitaja visiitidel (nädalate 48...56 keskmine) oli arvuliselt suurem kui aflibertsepti puhul: -207 μm ja -197 μm patsientidel, kes said ravi faritsimabiga iga 8 nädala järel (Q8W) ja kuni Q16W (kohandatav annustamine), võrreldes -170 μm -ga aflibertsepti (Q8W) saanud patsientidel uuringus YOSEMITE; uuringus RHINE olid vastavad tulemused 196 μm , 188 μm ja 170 μm . CST püsisid vähenemist täheldati kuni 2 aasta täitumiseni. Mõlemas faritsimabi rühmas saavutas suurem osakaal patsiente IRF-i puudumise ja DME puudumise (määratleti kui CST alla 325 μm saavutamist) aja jooksul kuni 2 aasta täitumiseni võrreldes aflibertseptiga mõlemas uuringus.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

nAMD

Faritsimabi ohutust ja efektiivsust hinnati kahes randomiseeritud mitmekeskuselises topeltpimedas aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud 2-aastases mittehalvemuse uuringus nAMD-ga patsientidel (uuringud TENAYA ja LUCERNE). Uuringutesse kaasati kokku 1329 patsienti, kellest 1135 patsienti (85%) osalesid uuringutes 112 nädalat. Kokku 1326 patsienti said vähemalt ühe annuse (664 patsienti

said faritsimabi). Patsientide vanus jäi vahemikku 50...99 aastat, keskmine [standardhälve, SD] vanus oli 75,9 [8,6] aastat.

Mõlemas uuringus randomiseeriti patsiendid vahekorras 1:1 ühte kahest ravirühmast:

- faritsimab 6 mg kuni Q16W pärast nelja esialgset igakuist annust;
- aflibertsept 2 mg Q8W pärast kolme esialgset igakuist annust.

Pärast esimest nelja igakuist annust (nädalad 0, 4, 8 ja 12) said faritsimabi rühma randomiseeritud patsiendid ravimit iga 16, 12 või 8 nädala järel sõltuvalt haiguse aktiivsuse hindamisest nädalatel 20 ja 24. Haiguse aktiivsuse hindamiseks kasutati objektiivseid eelnevalt kindlaksmääratud nägemisega seotud (BCVA) ja anatoomilisi (CST) kriteeriume, samuti raviarsti kliinilist hinnangut maakula veritsuse või ravi vajava nAMD haiguse aktiivsuse esinemise kohta (ainult 24. nädalal). Patsiendid jätkasid ravi fikseeritud intervallide järel kuni 60. nädalani ilma täiendava ravita. Alates 60. nädalast läksid faritsimabi rühma patsiendid üle kohandatavale annustamisele, kus nende raviintervalli võidi pikendada kuni 4 nädala kaupa (kuni Q16W) või vähendada kuni 8 nädala kaupa (kuni Q8W), mis põhines eelnevalt kindlaksmääratud nägemisega seotud (BCVA) ja anatoomiliste (CST ja maakula veritsus) haiguse aktiivsuse kriteeriumide automatiseeritud objektiivsel hindamisel. Aflibertsepti rühma patsiendid jätkasid Q8W annustamist kogu uuringuperioodi vältel. Mõlema uuringu kestus oli 112 nädalat.

Tulemused

Mõlemad uuringud näitasid efektiivsust esmase tulemusnäitaja osas, mida määratleti kui 40., 44. ja 48. nädala visiitide keskmise BCVA keskmist muutust algväärtusest diabeetilise retinopaatia varajase ravi uuringu (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, ETDRS*) täheskoori alusel (tabelid 2 ja 3). Mõlemas uuringus täheldati 1. aastal mittehalvemust BCVA keskmises muutuses algväärtusest patsientidel, kes said ravi faritsimabiga kuni Q16W, võrreldes aflibertseptiga Q8W ravitud patsientidega, ning see nägemise paranemine püsis 112. nädalal. BCVA algväärtuse paranemine 112. nädalal on toodud joonisel 1.

Patsientide osakaal, kes said 112. nädalal ravi erinevate intervallide järel vastavalt uuringutes TENAYA ja LUCERNE:

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

Tabel 2. Efektiivsustulemused esmase tulemusnäitaja visiitidel^a ja 2. aastal^b uuringus TENAYA

Efektiivsustulemused	TENAYA			
	1. aasta			2. aasta
	Faritsimab kuni Q16W N = 334	Aflibertsept Q8W N = 337	Faritsimab kuni Q16W N = 334	Aflibertsept Q8W N = 337
ETDRS täheskoori põhjal mõõdetud BCVA keskmine muutus algväärtusest (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)
LS keskmise erinevus (95% CI)	0,7 (-1,1; 2,5)		0,4 (-1,9; 2,8)	
Patsientide osakaal, kelle tulemus paranes ≥ 15 tähe võrra algväärtusest (CMH kaalutud osakaal, 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%)
CMH kaalutud % erinevus (95% CI)	4,3% (-1,6%; 10,1%)		5,6% (-0,7%; 11,9%)	
Patsientide osakaal, kes hoidsid ära ≥ 15 tähe kaotuse algväärtusest (CMH kaalutud osakaal, 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%)
CMH kaalutud % erinevus (95% CI)	1,3% (-2,2%; 4,8%)		3,4% (-1,2%; 8,1%)	

^aNädalate 40, 44 ja 48 keskmine; ^bnädalate 104, 108 ja 112 keskmine

BCVA: parim korrigeeritud nägemisteravus

ETDRS: diabeetilise retinopaatia varajase ravi uuring

CI: usaldusvahemik

LS: vähimruutude

CMH: Cochran–Mantel–Haenszeli meetod; statistiline analüüs, mis genereerib hinnangu seose kohta binaarse tulemusega ja mida kasutatakse kategooriaalsete muutujate hindamiseks.

Tabel 3. Efektiivsustulemused esmase tulemusnäitaja visiitidel^a ja 2. aastal^b uuringus LUCERNE

Efektiivsustulemused	LUCERNE			
	1. aasta		2. aasta	
	Faritsimab kuni Q16W N = 331	Aflibertsept Q8W N = 327	Faritsimab kuni Q16W N = 331	Aflibertsept Q8W N = 327
ETDRS täheskoori põhjal mõõdetud BCVA keskmine muutus algväärtusest (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)
LS keskmise erinevus (95% CI)	0,0 (-1,7; 1,8)		-0,2 (-2,4; 2,1)	
Patsientide osakaal, kelle tulemus paranes ≥ 15 tähe võrra algväärtusest (CMH kaalutud osakaal, 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%)
CMH kaalutud % erinevus (95% CI)	-2,0% (-8,3%; 4,3%)		1,1% (-5,4%; 7,6%)	
Patsientide osakaal, kes hoidsid ära ≥ 15 tähe kaotuse algväärtusest (CMH kaalutud osakaal, 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%)
CMH kaalutud % erinevus (95% CI)	-1,5% (-4,4%; 1,3%)		-0,2% (-4,4%; 3,9%)	

^aNädalate 40, 44 ja 48 keskmine; ^bnädalate 104, 108 ja 112 keskmine

BCVA: parim korrigeeritud nägemisteravus

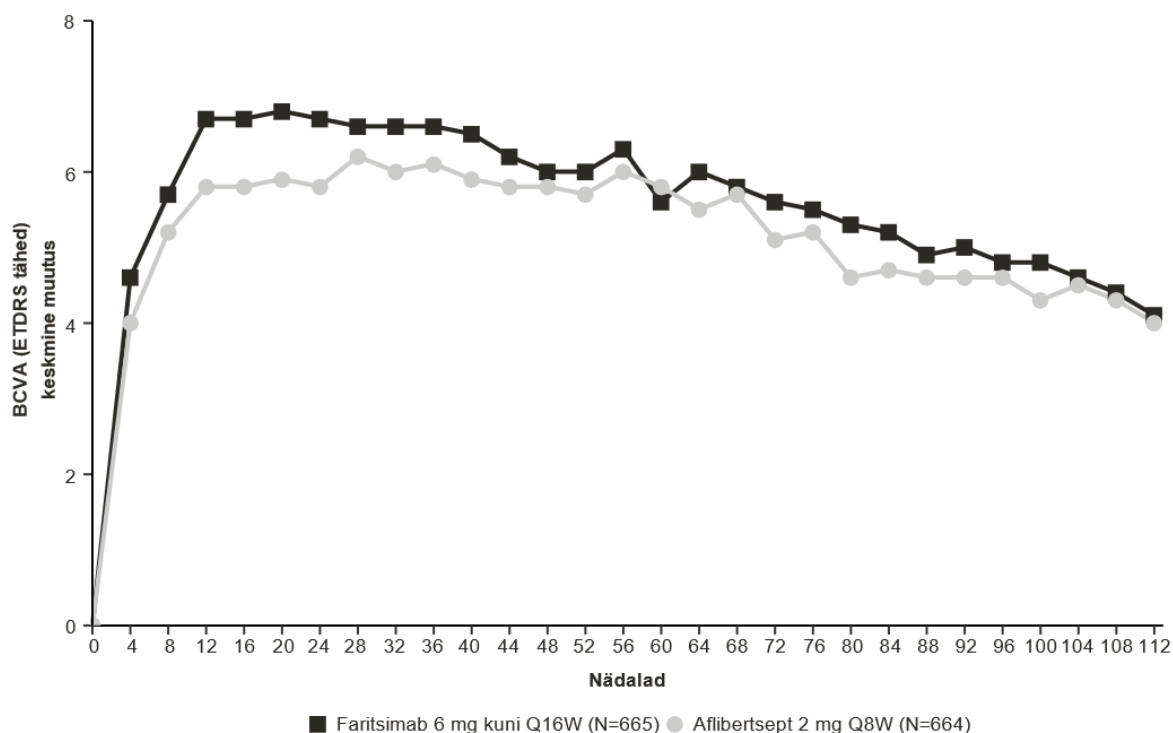
ETDRS: diabeetilise retinopaatia varajase ravi uuring

CI: usaldusvahemik

LS: vähimruutude

CMH: Cochran–Mantel–Haenszeli meetod; statistiline analüüs, mis genereerib hinnangu seose kohta binaarse tulemusega ja mida kasutatakse kategooriaalsete muutujate hindamiseks.

Joonis 1. Nägemisteravuse keskmine muutus ravi algusest kuni 2. aasta lõpuni (112. nädal); uuringute TENAYA ja LUCERNE kombineeritud andmed



Nii uuringus TENAYA kui LUCERNE oli BCVA ja CST paranemine ravi algusest kuni 60. nädalani kahes ravirühmas võrreldav ja kooskõlas 48. nädalal täheldatuga.

60. nädalal said 46% patsientidest nii uuringus TENAYA kui LUCERNE ravi intervalliga Q16W. Nendest patsientidest 69% jätkasid mõlemas uuringus ravi intervalliga Q16W kuni 112. nädalani ilma intervalli vähendamata.

60. nädalal said 80% ja 78% patsientidest vastavalt uuringutes TENAYA ja LUCERNE ravi intervalliga \geq Q12W (Q16W või Q12W). Nendest patsientidest vastavalt 67% ja 75% jätkasid ravi intervalliga \geq Q12W kuni 112. nädalani ilma intervalli alla Q12W vähendamata.

60. nädalal said 33% patsientidest nii uuringus TENAYA kui LUCERNE ravi intervalliga Q12W. Uuringutes TENAYA ja LUCERNE jätkasid nendest patsientidest vastavalt 3,2% ja 0% ravi intervalliga Q12W kuni 112. nädalani.

60. nädalal said 20% ja 22% patsientidest vastavalt uuringutes TENAYA ja LUCERNE ravi intervalliga Q8W. Uuringutes TENAYA ja LUCERNE jätkasid nendest patsientidest vastavalt 34% ja 30% ravi intervalliga Q8W kuni 112. nädalani.

Efektivsustulemused kõigis hinnatud alamrühmades (nt vanus, sugu, rass, ravieelne nägemisteravus, kahjustuse tüüp, kahjustuse suurus) kummaski uuringus ja koondanalüüsis olid kooskõlas kogu uuringupopulatsioonis saadud tulemustega.

Uuringutes näidati faritsimabi kuni Q16W puhul paranemist eelnevalt kindlaksmääratud efektiivsuse tulemusnäitaja osas, milleks oli NEI VFQ-25 (*National Eye Institute Visual Function Questionnaire*, Riikliku Silmainstituudi nägemisfunktsiooni küsimustik) üldskoori keskmine muutus ravi algusest kuni 48. nädalani ning mis oli võrreldav aflibertsept Q8W puhul täheldatuga ja ületas 4 punkti piirväärtuse. Nende muutuste ulatus vastab BCVA paranemisele 15 tähe võrra.

Okulaarsete kõrvaltoimete esinemissagedus uuritavas silmas oli 53,9% ja 52,1% ning mitteokulaarsete kõrvaltoimete esinemissagedus oli 73,3% ja 74,3% kuni 112. nädalani vastavalt faritsimabi ja aflibertsepti harudes (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

DME

Faritsimabi ohutust ja efektiivsust hinnati kahes randomiseeritud mitmekeskuselises topeltpimedas aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud 2-aastases mittehalvemuse uuringus (YOSEMITE ja RHINE) DME-ga patsientidel. Kahte uuringusse kaasati kokku 1891 patsienti, kellest 1622 (86%) osalesid uuringutes kuni 100. nädalani. Kokku 1887 patsienti said kuni 56. nädalani vähemalt ühe annuse (1262 patsienti said faritsimabi). Patsientide vanus jäi vahemikku 24...91 aastat, keskmine [SD] vanus oli 62,2 [9,9] aastat. Kogu uuringupopulatsioon hõlmas nii VEGF-i vastast ravi mittesaanud patsiente (78%) kui ka patsiente, kes olid enne uuringus osalemist saanud ravi VEGF-inhibiitoriga (22%). Mõlemas uuringus randomiseeriti patsiendid vahekorras 1:1:1 ühte kolmest ravirühmast:

- faritsimab 6 mg Q8W pärast esimest 6 igakuist annust;
- faritsimab 6 mg kuni Q16W (kohandatav annustamine) 4-, 8-, 12- või 16-nädalaste intervallide järel pärast esimest 4 igakuist annust;
- aflibertsept 2 mg Q8W pärast esimest 5 igakuist annust.

Q16W kohandatava annustamise rühmas järgiti annustamisel standardiseeritud ravi-ja-pikenda lähenemist. Manustamisintervalli võis pikendada 4 nädala kaupa või lühendada 4 või 8 nädala kaupa anatoomiliste ja/või nägemistulemuste põhjal, kasutades ainult uuringuravimi manustamise visiitidel saadud andmeid.

Tulemused

Mõlemad uuringud näitasid efektiivsust esmase tulemusnäitaja osas, mida määratleti kui BCVA keskmist muutust algväärtusest 1 aasta täitumisel (48., 52. ja 56. nädala visiitide keskmine), mõõdetuna ETDRS täheskoori põhjal. Mõlemas uuringus täheldati 1 aasta täitumisel mittehalvemust BCVA keskmises muutuses algväärtusest patsientidel, kes said ravi faritsimabiga kuni Q16W, võrreldes aflibertseptiga Q8W ravitud patsientidega, ja selline nägemise paranemine püsis kuni 2 aasta täitumiseni.

Pärast 4 esimest igakuist annust võisid faritsimabi kuni Q16W kohandatava annustamise rühma kuuluvad patsiendid saada kokku minimaalselt 6 ja maksimaalselt 21 süstet kuni 96. nädalani. Uuringutes YOSEMITE ja RHINE saavutasid 52. nädalal vastavalt 74% ja 71% patsientidest faritsimabi kuni Q16W kohandatava annuse rühmas Q16W või Q12W manustamisintervalli (53% ja 51% Q16W, 21% ja 20% Q12W). Nendest patsientidest 75% ja 84% säilitasid \geq Q12W annustamise ilma manustamisintervalli vähendamiseta alla Q12W kuni 96. nädalani; 52. nädalal Q16W ravi saanud patsientidest 70% ja 82% säilitasid Q16W annustamise ilma manustamisintervalli vähendamata kuni 96. nädalani vastavalt uuringutes YOSEMITE ja RHINE. Mõlemas uuringus saavutasid 96. nädalal faritsimabi kuni Q16W kohandatava annustamise rühma patsientidest 78% Q16W või Q12W manustamisintervalli (60% ja 64% Q16W, 18% ja 14% Q12W). Uuringutes YOSEMITE ja RHINE pikendati vastavalt 4%-l ja 6%-l patsientidest manustamisintervalli Q8W-ni ja nad jätkasid \leq Q8W annustamist kuni 96. nädalani; 3%-l ja 5%-l saavutati 96 nädala jooksul ainult Q4W annustamine.

Uuringute YOSEMITE ja RHINE analüüside üksikasjalikud tulemused on toodud tabelites 4 ja 5 ning joonisel 2 allpool.

Tabel 4. Efektiivsustulemused 1. aasta esmase tulemusnäitaja visiitidel^a ja 2. aastal^b uuringus YOSEMITE

Efektiivsustulemused	YOSEMITE					
	1. aasta			2. aasta		
	Faritsimab Q8W N = 315	Faritsimab kuni Q16W kohandatav annustamine N = 313	Aflibertsept Q8W N = 312	Faritsimab Q8W N = 262	Faritsimab kuni Q16W kohandatav annustamine N = 270	Aflibertsept Q8W N = 259
ETDRS täheskoori põhjal mõõdetud BCVA keskmine muutus algväärtusest (97,5% CI 1. aastal ja 95% CI 2. aastal)	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)
LS keskmine erinevus (97,5% CI 1. aastal, 95% CI 2. aastal)	-0,2 (-2,0; 1,6)	0,7 (-1,1; 2,5)		-0,7 (-2,6; 1,2)	-0,7 (-2,5; 1,2)	
Patsientide osakaal, kelle BCVA tulemus paranes vähemalt 15 tähe võrra algväärtusest (CMH kaalutud osakaal, 95% CI 1. ja 2. aastal)	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%)
CMH kaalutud % erinevus (95% CI 1. ja 2. aastal)	-2,6% (-10,0%; 4,9%)	3,5% (-4,0%; 11,1%)		-0,2% (-8,2%; 7,8%)	0,2% (-7,6%; 8,1%)	
Patsientide osakaal, kes hoidsid ära vähemalt 15 tähe kaotuse BCVA osas algväärtusest (CMH kaalutud osakaal, 95% CI 1. ja 2. aastal)	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%)
CMH kaalutud % erinevus (95% CI 1. ja 2. aastal)	-0,8% (-2,8%; 1,3%)	-0,3% (-2,2%; 1,5%)		-0,4% (-2,9%; 2,2%)	-0,2% (-2,6%; 2,2%)	

^aNädalate 48, 52, 56 keskmine; ^bnädalate 92, 96, 100 keskmine

BCVA: parim korrigeeritud nägemisteravus

ETDRS: diabeetilise retinopaatia varajase ravi uuring

LS: vähimruutude

CI: usaldusvahemik

CMH: Cochran–Mantel–Haenszeli meetod; statistiline analüüs, mis genereerib hinnangu seose kohta binaarse tulemusega ja mida kasutatakse kategoriaalsete muutujate hindamiseks.

Märkus: CMH kaalutud % aflibertsepti rühma puhul on esitatud faritsimab Q8W vs. aflibertsepti võrdluse kohta, kuid vastav CMH kaalutud % faritsimabi kohandatava annustamise vs. aflibertsepti võrdluse puhul on sarnane ülaltooduga.

Tabel 5. Efektiivsustulemused 1. aasta esmase tulemusnäitaja visiitidel^a ja 2. aastal^b uuringus RHINE

Efektiivsustulemused	RHINE					
	1. aasta			2. aasta		
	Faritsimab Q8W N = 317	Faritsimab kuni Q16W kohandatav annustamine N = 319	Aflibertsept Q8W N = 315	Faritsimab Q8W N = 259	Faritsimab kuni Q16W kohandatav annustamine N = 282	Aflibertsept Q8W N = 254
ETDRS täheskoori põhjal mõõdetud BCVA keskmine muutus algväärtusest (97,5% CI 1. aastal ja 95% CI 2. aastal)	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)
LS keskmine erinevus (97,5% CI 1. aastal, 95% CI 2. aastal)	1,5 (-0,1; 3,2)	0,5 (-1,1; 2,1)		1,5 (-0,5; 3,6)	0,7 (-1,3; 2,7)	
Patsientide osakaal, kelle BCVA tulemus paranes vähemalt 15 tähe võrra algväärtusest (CMH kaalutud osakaal, 95% CI 1. ja 2. aastal)	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%)
CMH kaalutud % erinevus (95% CI 1. ja 2. aastal)	3,5% (-4,0%; 11,1%)	-2,0% (-9,1%; 5,2%)		0,8% (-7,4%; 9,0%)	-8% (-15,7%; -0,3%)	
Patsientide osakaal, kes hoidsid ära vähemalt 15 tähe kaotuse BCVA osas algväärtusest (CMH kaalutud osakaal, 95% CI 1. ja 2. aastal)	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%)
CMH kaalutud % erinevus (95% CI 1. ja 2. aastal)	0,3% (-1,6%; 2,1%)	0,0% (-1,8%; 1,9%)		-1,0% (-3,9%; 1,9%)	-0,7% (-3,5%; 2,0%)	

^aNädalate 48, 52, 56 keskmine; ^bnädalate 92, 96, 100 keskmine

BCVA: parim korrigeeritud nägemisteravus

ETDRS: diabeetilise retinopaatia varajase ravi uuring

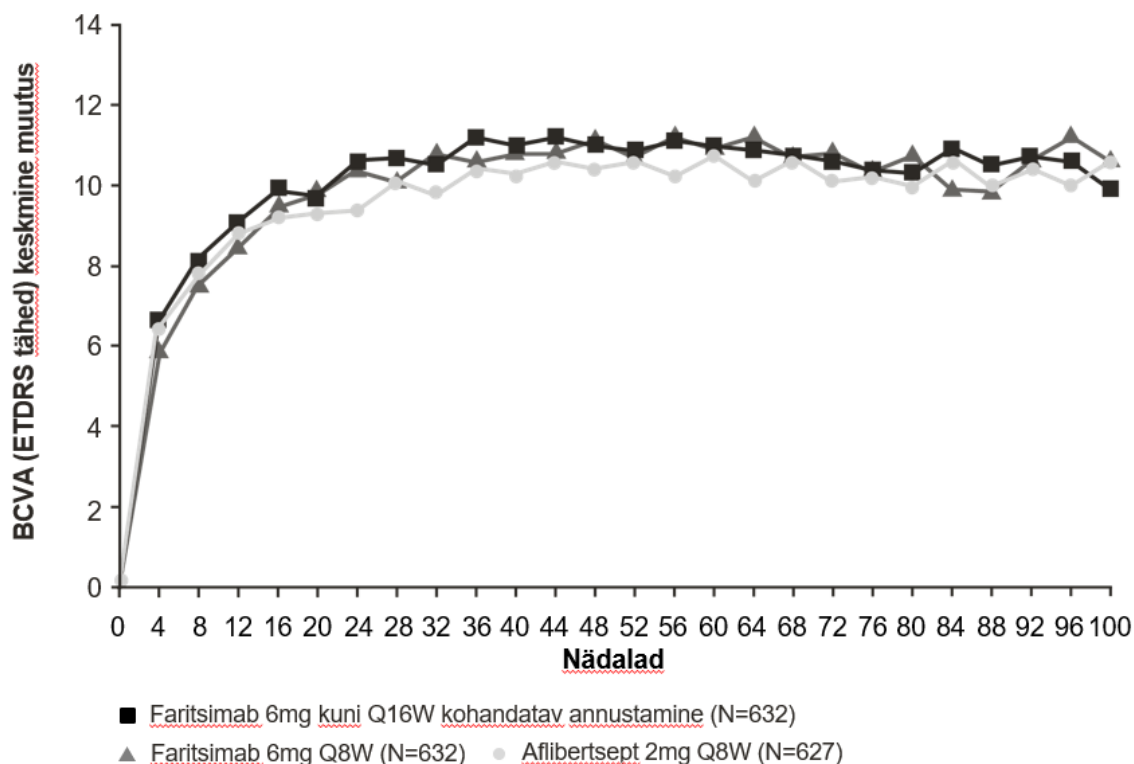
LS: vähimruutude

CI: usaldusvahemik

CMH: Cochran–Mantel–Haenszeli meetod; statistiline analüüs, mis genereerib hinnangu seose kohta binaarse tulemusega ja mida kasutatakse kategooriaalsete muutujate hindamiseks.

Märkus: CMH kaalutud % aflibertsepti rühma puhul on esitatud faritsimab Q8W vs. aflibertsepti võrdluse kohta, kuid vastav CMH kaalutud % faritsimabi kohandatava annustamise vs. aflibertsepti võrdluse puhul on sarnane ülaltooduga.

Joonis 2. Nägemisteravuse keskmine muutus ravi algusest kuni 2 aastani (100. nädal); uuringute YOSEMITE ja RHINE kombineeritud andmed



Efektiivsustulemused patsientidel, kes ei olnud enne uuringus osalemist VEGF-i vastast ravi saanud, ja kõigis teistes hinnatud alamrühmades (nt alamrühmad vanuse, soo, rassi, HbA1c algväärtuse, ravieelse nägemisteravuse järgi) olid kummagi uuringu puhul kooskõlas kogu uuringupopulatsioonis saadud tulemustega.

Uuringutes näidati faritsimabi Q8W ja kuni Q16W kohandatava annustamise puhul paranemist eelnevalt kindlaksmääratud efektiivsuse tulemusnäitaja osas, milleks oli NEI VFQ-25 üldskoori keskmine muutus ravi algusest kuni 52. nädalani, mis oli võrreldav aflibertsept Q8W puhul täheldatuga ja ületas 4 punkti piirväärtuse. Faritsimabi Q8W ja kuni Q16W kohandatava annustamise puhul näidati kliiniliselt olulist paranemist ka eelnevalt kindlaksmääratud efektiivsuse tulemusnäitaja osas, milleks oli NEI VFQ-25 lähinägemise, kaugnägemise ja autojuhtimise skooride muutus ravi algusest kuni 52. nädalani, mis oli võrreldav aflibertsept Q8W puhul täheldatuga. Nende muutuste ulatus vastab BCVA paranemisele 15 tähe võrra. Patsientide osakaal, kes saavutasid eelnevalt kindlaksmääratud efektiivsuse tulemusnäitaja NEI VFQ-25 üldskoori kliiniliselt olulise paranemise ≥ 4 punkti võrra uuringu algusest kuni 52. nädalani, oli võrreldav faritsimab Q8W, faritsimabi kuni Q16W kohandatava annustamise ja aflibertsept Q8W puhul. Need tulemused püsisid 100. nädalal.

DME uuringutes oli täiendav põhiline efektiivsuse tulemusnäitaja ETDRS-DRSS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Diabetic Retinopathy Severity Scale*, diabeetilise retinopaatia varajase ravi uuringu diabeetilise retinopaatia raskusastme skaala) skoori muutus ravi algusest kuni 52. nädalani. Uuringutesse YOSEMITE ja RHINE kaasatud 1891 patsiendist olid DR-i tulemusnäitajate suhtes hinnatavad vastavalt 708 ja 720 patsienti.

Ravieelsed ETDRS-DRSS skoorid jäid vahemikku 10...71.

Enamikel patsientidel (ligikaudu 60%) oli enne ravi mõõdukas kuni raske mitteproliferatiivne DR (DRSS 43/47/53).

Tabelites 6 ja 7 allpool on toodud patsientide osakaal, kes saavutasid ETDRS-DRSS ≥ 2 -astmelise ja ≥ 3 -astmelise paranemise ravi algusest kuni 52. nädalani ja 96. nädalani.

Tabel 6. Patsientide osakaal, kes saavutasid 52. nädalal ja 96. nädalal ETDRS-DRSS skoori ≥ 2 -astmelise ja ≥ 3 -astmelise paranemise võrreldes algväärtusega uuringus YOSEMITE (DR-i suhtes hinnatav populatsioon)

	YOSEMITE					
	52 nädalat			96 nädalat		
	Faritsimab Q8W n = 237	Faritsimab kuni Q16W kohandatav annustamine n = 242	Aflibertsept Q8W n = 229	Faritsimab Q8W n = 220	Faritsimab kuni Q16W kohandatav annustamine n = 234	Aflibertsept Q8W n = 221
Patsientide osakaal, kelle ETDRS-DRSS skoor paranes ≥ 2 astme võrra algväärtusest (CMH kaalutud osakaal)	46,0%	42,5%	35,8%	51,4%	42,8%	42,2%
Kaalutud erinevus (97,5% CI 1. aastal, 95% CI 2. aastal)	10,2% (0,3%; 20,0%)	6,1% (-3,6%; 15,8%)		9,1% (0,0%; 18,2%)	0,0% (-8,9%; 8,9%)	
Patsientide osakaal, kelle ETDRS-DRSS skoor paranes ≥ 3 astme võrra algväärtusest (CMH kaalutud osakaal)	16,8%	15,5%	14,7%	22,4%	14,6%	20,9%
Kaalutud erinevus (95% CI 1. ja 2. aastal)	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: diabeetilise retinopaatia varajase ravi uuringu diabeetilise retinopaatia raskusastme skaala

CI: usaldusvahemik

CMH: Cochran–Mantel–Haenszeli meetod; statistiline analüüs, mis genereerib hinnangu seose kohta binaarse tulemusega ja mida kasutatakse kategooriaalsete muutujate hindamiseks.

Märkus: CMH kaalutud % aflibertsepti rühma puhul on esitatud faritsimab Q8W vs. aflibertsepti võrdluse kohta, kuid vastav CMH kaalutud % faritsimabi kohandatava annustamise vs. aflibertsepti võrdluse puhul on sarnane ülaltooduga.

Tabel 7. Patsientide osakaal, kes saavutasid 52. nädalal ja 96. nädalal ETDRS-DRSS skoori ≥ 2 -astmelise ja ≥ 3 -astmelise paranemise võrreldes algväärtusega uuringus RHINE (DR-i suhtes hinnatav populatsioon)

	RHINE					
	52 nädalat			96 nädalat		
	Faritsimab Q8W n = 231	Faritsimab kuni Q16W kohandata- v annustamine n = 251	Aflibertsept Q8W n = 238	Faritsimab Q8W n = 214	Faritsimab kuni Q16W kohandata- v annustamine n = 228	Aflibertsept Q8W n = 203
Patsientide osakaal, kelle ETDRS-DRSS skoor paranes ≥ 2 astme võrra algväärtusest (CMH kaalutud osakaal)	44,2%	43,7%	46,8%	53,5%	44,3%	43,8%
Kaalutud erinevus (97,5% CI 1. aastal, 95% CI 2. aastal)	-2,6% (-12,6%; 7,4%)	-3,5% (-13,4%; 6,3%)		9,7% (0,4%; 19,1%)	0,3% (-8,9%; 9,5%)	
Patsientide osakaal, kelle ETDRS-DRSS skoor paranes ≥ 3 astme võrra algväärtusest (CMH kaalutud osakaal)	16,7%	18,9%	19,4%	25,1%	19,3%	21,8%
Kaalutud erinevus (95% CI 1. ja 2. aastal)	-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: diabeetilise retinopaatia varajase ravi uuringu diabeetilise retinopaatia raskusastme skaala

CI: usaldusvahemik

CMH: Cochran–Mantel–Haenszeli meetod; statistiline analüüs, mis genereerib hinnangu seose kohta binaarse tulemusega ja mida kasutatakse kategooriaalsete muutujate hindamiseks.

Märkus: CMH kaalutud % aflibertsepti rühma puhul on esitatud faritsimab Q8W vs. aflibertsepti võrdluse kohta, kuid vastav CMH kaalutud % faritsimabi kohandatava annustamise vs. aflibertsepti võrdluse puhul on sarnane ülaltooduga.

Ravitoime hinnatud alamrühmades (nt alamrühmad eelneva VEGF-i vastase ravi, vanuse, soo, rassi, HbA1c algväärtuse ja ravieelse nägemisteravuse järgi) oli kummaski uuringus üldiselt kooskõlas kogu uuringupopulatsioonis saadud tulemustega.

Ravitoime ravieelsel DR-i raskusel põhinevates alamrühmades oli erinev ja näitas DRSS-i suurimat ≥ 2 -astmelist paranemist mõõdukalt raske ja raske mitteproliferatiivse DR-iga patsientide seas, kellest ligikaudu 90% saavutas järjepideva paranemise mõlema uuringu kõigis ravirühmades.

Okulaarsete kõrvaltoimete esinemissagedus uuritavas silmas oli 49,7%, 49,2% ja 45,4% ning mitteokulaarsete kõrvaltoimete esinemissagedus oli 73,0%, 74,2% ja 75,7% kuni 100. nädalani vastavalt faritsimabi Q8W, faritsimabi kuni Q16W ja aflibertsepti Q8W harudes (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama faritsimabiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta nAMD ja DME korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Intravitreaalselt manustatud faritsimabi toime silmas on paikne.

Imendumine ja jaotumine

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal (sealhulgas nAMD ja DME, N = 2246) saabub vaba (VEGF-A ja Ang-2-ga seondumata) faritsimabi maksimaalne kontsentratsioon (C_{max}) plasmas hinnanguliselt ligikaudu 2 päeva pärast annust. nAMD ja DME patsientidel on keskmine ($\pm SD$ [standard deviation, standardhälve]) plasma C_{max} hinnanguliselt vastavalt 0,23 (0,07) $\mu\text{g/ml}$ ja 0,22 (0,07) $\mu\text{g/ml}$. Pärast korduvat manustamist on vaba faritsimabi keskmine prognoositav minimaalne kontsentratsioon plasmas 0,002...0,003 $\mu\text{g/ml}$ Q8W annustamise puhul.

Annusevahemikus 0,5...6 mg oli faritsimabil annusega proportsionaalne farmakokineetika (C_{max} -i ja AUC põhjal). Üks kord kuus manustamisel ei ilmnenu faritsimabi kuhjumist klaaskehas ega plasmas.

Vaba faritsimabi maksimaalne prognoositav kontsentratsioon plasmas on ligikaudu 600 ja 6000 korda väiksem kui vastavalt vesivedelikus ja klaaskehavedelikus. Seetõttu on süsteemsed farmakodünaamilised toimed ebatõenäolised, mida toetab lisaks kliinilistes uuringutes täheldatud vaba VEGF-i ja Ang-2 kontsentratsiooni oluliste muutuste puudumine plasmas ravi ajal faritsimabiga.

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs on näidanud vanuse ja kehakaalu mõju vastavalt faritsimabi okulaarsele ja süsteemsele farmakokineetikale. Kumbagi toimet ei loetud kliiniliselt oluliseks; annuse kohandamine ei ole vajalik.

Biotransformatsioon ja eritumine

Faritsimab on valgupõhine ravim, seega ei ole selle metabolismi ja eritumist täielikult iseloomustatud. Arvatakse, et lüsoosoomides toimub faritsimabi katabolism väikesteks peptiidideks ja aminohapeteks, mis võivad erituda neerude kaudu sarnaselt endogeense IgG eliminatsiooniga.

Faritsimabi plasmakontsentratsiooni-aja profiil vähenes paralleelselt kontsentratsiooni-aja profiilidega klaaskeha- ja vesivedelikus. Faritsimabi hinnanguline keskmine poolväärtusaeg silmas ja näiv süsteemne poolväärtusaeg on 7,5 ööpäeva.

Patsientide erirühmad

Eakad

Neljas III faasi kliinilises uuringus moodustasid 65-aastased ja vanemad ligikaudu 60% (1149/1929) patsientidest, kes randomiseeriti saama ravi faritsimabiga. Populatsiooni farmakokineetiline analüüs on näidanud vanuse mõju faritsimabi okulaarsele farmakokineetikale. Mõju ei loetud kliiniliselt oluliseks. 65-aastastel ja vanematel patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 4.2).

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole faritsimabiga spetsiifilisi uuringuid läbi viidud. Farmakokineetilises analüüsis, mis hõlmas kõigis kliinilistes uuringutes osalenud patsiente, kellest 64%-l oli neerukahjustus (kerge 38%, mõõdukas 24% ja raske 2%), ei ilmnenu erinevusi faritsimabi süsteemses farmakokineetikas pärast faritsimabi intravitreaalset manustamist. Neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole faritsimabiga spetsiifilisi uuringuid läbi viidud. Kuid nende patsientide puhul ei ole erikaalutlused vajalikud, sest ravimi metabolism toimub proteolüüsi teel ega sõltu maksafunktsioonist. Maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 4.2).

Muud patsientide erirühmad

Rass ei mõjuta faritsimabi süsteemset farmakokineetikat. On näidatud, et sugu ei oma kliiniliselt olulist mõju faritsimabi süsteemsele farmakokineetikale. Annuse kohandamine ei ole vajalik.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Faritsimabi kartsinogeense või mutageense toime hindamiseks ei ole uuringuid läbi viidud.

Tiinetel makaakidel ei kutsunud faritsimabi intravenoosne süstimine, mille tulemusena saavutati maksimaalsest inimestel esinevast ekspositsioonist enam kui 500 korda suurem ekspositsioon seerumis (C_{max}), esile arengutoksilisust ega teratogeensust ning ei mõjutanud platsenta kaalu ega struktuuri, kuigi farmakoloogilise toime põhjal loetakse faritsimab potentsiaalselt teratogeenseks ja embrüo-/fetotoksiliseks.

Faritsimabi okulaarse manustamise järgne süsteemne ekspositsioon on väga väike.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Histidiin
Äädikhape 30% (pH reguleerimiseks)
Metioniin
Polüsorbaat 20
Naatriumkloriid
Sahharoos
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

30 kuud

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Enne kasutamist võib avamata viaali hoida kuni 24 tundi toatemperatuuril 20 °C kuni 25 °C.

Süste tuleb teha kohe pärast annuse ettevalmistamist.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiiniumrõngaga kinnitatud kaetud kummist punnkorgi ja kollase plastmassist eemaldatava kaanega klaasviaal, mis sisaldab 0,24 ml steriilset lahust.

Pakendis on 1 viaal ja 1 tõmbi otsaga ülekande-filternõel (18G x 1½ tolli, 1,2 mm x 40 mm, 5 µm).

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Mitte loksutada.

Viaalis on rohkem kui soovitatav annus 6 mg. Viaali täitemahtu (0,24 ml) ei pea täies ulatuses ära kasutama. Lahuse liig tuleb enne süstimist süstlast väljutada. Kogu viaali sisu süstimine põhjustab üleannustamist. Süsteannus peab olema seadistatud 0,05 ml annusetähisele, st 6 mg faritsimabile.

Vabysmot tuleb pärast külmpapist väljavõtmist ja enne manustamist visuaalselt kontrollida. Tahkete osakeste või hägususe esinemise korral ei tohi viaali kasutada.

Viaali sisu ja ülekande-filternõel on steriilsed ja ainult ühekordseks kasutamiseks. Ärge kasutage, kui pakend, viaal ja/või ülekande-filternõel on kahjustatud või kõlblikkusaja ületanud. Üksikasjalik kasutusjuhend on toodud pakendi infolehes.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1683/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15. september 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Bioloogilis(t)e toimeaine(te) tootja(te) nimi ja aadress

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
Saksamaa

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Roche Pharma AG
Emil-Barrell-Str 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Saksamaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• **Riski minimeerimise lisameetmed**

Enne Vabysmo turuletulekut igas liikmesriigis peab müügiloa hoidja vastava riigi pädeva asutusega kooskõlastama teavitusprogrammi sisu ja formaadi, sealhulgas kommunikatsioonivahendid, levitamisviisid ja mis tahes muud programmi aspektid.

Teavitusprogrammi eesmärk on patsientide/hooldajate piisav informeerimine Vabysmoga seotud riskidest, nende riskide põhilistest nähtudest ja sümptomitest ning sellest, millal peab otsima

erakorralist arstiabi, et kiire sekkumise teel minimeerida riske ja võimalikke tulenevaid komplikatsioone.

Müügiloa hoidja peab tagama, et igas liikmesriigis, kus Vabysmot turustatakse, võimaldatakse kõigile Vabysmoga ravi saavatele patsientidele/hooldajatele ligipääs/antakse järgmised teavitusmaterjalid:

- patsiendi teavitusmaterjalid.

Patsiendi teavitusmaterjalid sisaldavad pakendi infolehte ja patsiendi/hooldaja juhendit. Patsiendi juhend on saadaval kirjaliku ja audioversioonina ning sisaldab järgmisi põhiosi:

- ealise maakula degeneratsiooni neovaskulaarse vormi (nAMD) ja diabeetilise maakula turse (DME) kirjeldus;
- Vabysmo ja selle toime kirjeldus ning mida oodata ravist Vabysmoga;
- Vabysmoga seotud põhiliste riskide, st infektsioosse endoftalmiidi ja silmasisese põletiku põhiliste nähtude ja sümptomite kirjeldus;
- teave selle kohta, millal otsida nende riskide nähtude ja sümptomite avaldumisel kiireloomulist abi tervishoiutöötajalt;
- süstimisjärgse adekvaatse hoolduse soovitusel.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vabysmo 120 mg/ml süstelahus
faricimabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml lahust sisaldab 120 mg faritsimabi.
Üks vial sisaldab 28,8 mg faritsimabi (120 mg/ml).

3. ABIAINED

Sisaldab ka: histidiin, äädikhape, metioniin, polüsorbaat 20, naatriumkloriid, sahharoos, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus
1 x 0,24 ml vial
1 filternõel

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ainult ühekordseks kasutamiseks
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte
Intravitreaalne
Üksikannus: 6 mg/0,05 ml
28,8 mg/0,24 ml

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis
Mitte lasta külmuda
Hoida vial välispakendis, valguse eest kaitstult

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1683/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Vabysmo 120 mg/ml süstelahus
faricimabum
Intravitreaalne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

28,8 mg/0,24 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Vabysmo 120 mg/ml süstelahus faritsimab (*faricimabum*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi teile manustamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Vabysmo ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Vabysmo saamist
3. Kuidas Vabysmot kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Vabysmot säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Vabysmo ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Vabysmo ja milleks seda kasutatakse

Vabysmo sisaldab toimeainet faritsimabi, mis kuulub neovaskularisatsioonivastasteks aineteks nimetatavate ravimite rühma.

Arst süstib Vabysmot silma järgmiste silmahaiguste raviks täiskasvanutel:

- ealine kollatähni neovaskulaarne (märg) degeneratsioon ehk kärbumine (*neovascular age-related macular degeneration*, nAMD).
- diabeetilise kollatähni tursest (*diabetic macular oedema*, DME) tingitud nägemise halvenemine.

Need haigused kahjustavad kollatähni, võrkkesta keskosa (silma tagaosas paiknev valgustundlik kiht), mis tagab terava detailse nägemise. nAMD-d põhjustab ebanormaalsete veresoonte kasv, kust veri või vedelik lekib kollatähni, ning DME-d põhjustavad lekkivad veresooned, mistõttu tekib kollatähni turse.

Kuidas Vabysmo toimib

Vabysmo tunneb spetsiifiliselt ära valgud, mida tuntakse angiopoetiin-2 ja vaskulaarse endoteeli kasvufaktor A nime all, ning blokeerib nende toime. Kui nende valkude sisaldus on tavalisest suurem, võivad need põhjustada ebanormaalsete veresoonte kasvu ja/või normaalsete veresoonte kahjustust koos lekkega kollatähni, mis põhjustab turset või kahjustusi, mille tagajärjel võib tekkida nägemise halvenemine. Kinnitades nende valkude külge, saab Vabysmo blokeerida nende toime ning takistada ebanormaalsete veresoonte kasvu, leket ja turset. Ravi Vabysmoga võib viia haiguse paranemiseni ja/või haiguse süvenemist aeglustada ning seeläbi nägemist säilitada või isegi parandada.

2. Mida on vaja teada enne Vabysmo saamist

Te ei tohi Vabysmot saada

- kui olete faritsimabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui teil on silma- või silmaümbruse infektsioon või selle kahtlus.
- kui teil esineb silmavalu või -punetus (silmapõletik).

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta, öelge seda oma arstile. Teile ei tohi Vabysmot manustada.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Vabysmo saamist pidage nõu oma arstiga:

- kui teil on glaukoom (silmahaigus, mis on tavaliselt tingitud silmasisese rõhu tõusust).
- kui teil on esinenud valgussähvatusi või hõljumeid (tumedad hõljuvad laigud) nägemisväljas või kui hõljumite suurus ja arv on järsku suurenenud.
- kui teile on viimase nelja nädala jooksul tehtud silmaoperatsioon või kui silmaoperatsioon on plaanis järgneva nelja nädala jooksul.
- kui teil on kunagi olnud mõni silmahaigus või olete saanud silmaravi.

Teavitage oma arsti otsekohe sellest:

- kui teie nägemine kaob järsku.
- kui teil tekivad võimaliku silmainfektsiooni või -põletiku nähud, nagu suurenenud silma punetus, silmavalu, suurenenud ebamugavustunne silmas, hägune või halvenenud nägemine, väikeste osakeste suurenenud arv nägemisväljas, suurenenud valgustundlikkus.

Lisaks on teile oluline teada, et:

- Vabysmo samaaegselt mõlemasse silma manustamise ohutust ja efektiivsust ei ole uuritud ning ravimi sel viisil kasutamisel võib suureneda kõrvaltoimete risk.
- Vabysmo süsted võivad mõnedel patsientidel põhjustada mööduvat silmasisese rõhu tõusu 60 minuti jooksul pärast süstimist. Arst jälgib teid selle suhtes pärast iga sütet.
- arst kontrollib, kas teil esineb muid riskifaktoreid, mis võivad suurendada silma tagaosas paikneva kihi rebendi või eraldumise ohtu (võrkkesta irdumine või rebend ja võrkkesta pigmentepiteeli irdumine või rebend). Sellisel juhul peab Vabysmo manustamisel rakendama ettevaatust.

Kui teile manustatakse teatud ravimeid, mis toimivad sarnasel viisil kui Vabysmo, esineb teadaolev risk selliste verehüüvete tekkeks, mis ummistavad veresooneid (arteriaalsed trombemboolilised tüsistused) ning mille tagajärjel võib tekkida südame- või ajurabandus. Kuna ravim jõuab väikestes kogustes verre, esineb pärast Vabysmo silmasisest süstimist teoreetiline risk nimetatud tüsistuste tekkeks.

Olemas on vaid piiratud kogemus järgmiste seisundite ravis:

- ägedate infektsioonidega patsiendid;
- 85-aastased ja vanemad nAMD-ga patsiendid;
- 1. tüüpi suhkurtõve tagajärjel tekkinud DME-ga patsiendid;
- suhkurtõvega patsiendid, kelle keskmised veresuhkru väärtused on suured (HbA1c üle 10%);
- suhkurtõvega patsiendid, kellel on diabeedi poolt põhjustatud silmahaigus, mida nimetatakse proliferatiivseks diabeetiliseks retinopaatiaks;
- suhkurtõvega patsiendid, kellel on vererõhk üle 140/90 mmHg ja veresoonte haigus;
- DME-ga patsiendid, kes saavad süsteid sagedamini kui iga 8 nädala järel pikema aja jooksul.

Kogemus nende patsientide ravis, kes saavad süsteid sagedamini kui iga 8 nädala järel pikema aja jooksul, on piiratud. Neil patsientidel võib olla suurem risk kõrvaltoimete tekkeks.

Puudub kogemus järgmise seisundi ravis:

- suhkurtõvega patsiendid, kellel on ravimata kõrgvererõhutõbi.

Kui midagi eelnevast kehtib teie kohta, arvestab arst nende andmete puudumisega, kui ravib teid Vabysmoga.

Lapsed ja noorukid

Lastel ja noorukitel ei ole Vabysmo kasutamist uuritud, sest nAMD ja DME on haigused, mida esineb põhiliselt täiskasvanutel.

Muud ravimid ja Vabysmo

Teatage oma arstile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Vabysmot ei ole rasedatel uuritud. Vabysmot ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui potentsiaalne kasu patsiendile ületab võimaliku riski sündimata lapsele.

Kui te olete rase või imetate, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi saamist nõu oma arstiga.

Ravi ajal Vabysmoga ei ole soovitatav imetada, sest ei ole teada, kas Vabysmo eritub rinnapiima.

Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal ja vähemalt kolme kuu jooksul pärast ravi lõpetamist Vabysmoga kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit. Kui te rasestute ravi ajal või kahtlustate rasedust, rääkige sellest kohe oma arstile.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Pärast Vabysmo süste saamist võivad teil tekkida mööduvad nägemishäired (näiteks hägune nägemine). Ärge juhtige autot ega töötage masinatega senikaua, kui need püsivad.

Vabysmo sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Vabysmot kasutada

Kuidas Vabysmot manustatakse

Soovitatav annus on 6 mg faritsimabi.

Ealine kollatähni neovaskulaarne (märg) degeneratsioon (nAMD)

- Teile tehakse üks süste kuus esimese 4 kuu jooksul.
- Seejärel võite süsteid saada kuni iga 4 kuu järel. Arst määrab süstete sageduse teie silma seisundi põhjal.

Diabeetilisest kollatähni tursest (DME) tingitud nägemise halvenemine

- Teile tehakse üks süste kuus esimese 4 kuu jooksul.
- Seejärel võite süsteid saada kuni iga 4 kuu järel. Arst määrab süstete sageduse teie silma seisundi põhjal.

Manustamisviis

Silmasisese süstimise kogemusega arst süstib Vabysmot teie silma (intravitreaalne süste).

Enne süstimist kasutab arst desinfitseerivat silmaloputuslahust, et silm infektsiooni vältimiseks hoolikalt puhastada. Silma tuimastamiseks manustab arst silmatilku (lokaalanesteetikum), et vähendada või vältida süstimisest tingitud valu.

Kui kaua kestab ravi Vabysmoga

See on pikaajaline ravi, mis võib kesta kuid või aastaid. Arst jälgib regulaarselt teie seisundit, et kontrollida, kas ravi toimib. Sõltuvalt sellest, kuidas te reageerite ravile Vabysmoga, võib arst ravimi manustamissagedust suurendada või vähendada.

Kui Vabysmo annus jääb vahele

Kui annus jääb vahele, leppige arstiga kokku uue visiidi aeg niipea kui võimalik.

Kui te lõpetate ravi Vabysmoga

Enne ravi lõpetamist pidage nõu oma arstiga. Ravi lõpetamisel võib suurened nägemiskaotuse risk ja teie nägemine võib halveneda.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Vabysmo süste kõrvaltoimed on tingitud kas ravimist endast või süsteptseduurist ning need avalduvad enamasti silmas.

Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised

Võtke **otsekohe** ühendust oma arstiga, kui teil tekib midagi järgnevalt loetletutest, mis on allergiliste reaktsioonide, põletiku või infektsioonide nähud:

- silmavalu, suurenenud ebamugavustunne, suurenenud silma punetus, hägune või halvenenud nägemine, väikeste osakeste suurem arv nägemisväljas või suurenenud valgustundlikkus – need on võimaliku silmainfektsiooni, -põletiku või allergilise reaktsiooni nähud.
- nägemise järsk halvenemine või nägemise muutus.

Muud võimalikud kõrvaltoimed

Muud kõrvaltoimed, mis võivad tekkida pärast Vabysmo manustamist, on loetletud allpool.

Enamik kõrvaltoimeid on kerged kuni mõõdukad ning kaovad üldjuhul nädala jooksul pärast iga süstet.

Võtke ühendust oma arstiga, kui mõni järgmistest kõrvaltoimetest muutub raskeks.

Väga sage (võib tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st):

- silmaläätse hägusus (katarakt).

Sage (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st):

- võrkkesta (silma tagaosas asuv valgustundlik kiht) või ühe selle kihi rebend;

- silmas paikneva geelitaolise aine irdumine (klaaskeha irdumine);
- silmarõhu (silmasisese rõhu) tõus;
- verejooks silma välimise kihi väikestest veresoontest (konjunktiiv ehk sidekesta hemorraagia);
- liikuvad täpid või tumedad kujutised nägemisväljas (klaaskeha hõljumid);
- silmavalu;
- suurenenud pisaraeritus (suurenenud pisaravool);
- sarvkesta kriimustus, vikerkesta katva silmamuna läbipaistva kihi kahjustus (sarvkesta abrasioon);
- silmaärritus.

Aeg-ajalt (võivad tekkida kuni ühel inimesel 100st):

- tõsine silmasisene põletik või infektsioon (endoftalmiit);
- silmas paikneva geelitaolise aine põletik/silma punetus (klaaskeha põletik ehk vitreiid);
- vikerkesta ja selle lähedal asuva silmakoe põletik (iriit, iridotsükliit, uveiid);
- silmasisene verejooks (klaaskeha hemorraagia);
- ebamugavustunne silmas;
- kihelus (silma sügelus);
- silma punetus (silma/sidekesta hüperemia);
- võrkeha tunne silmas;
- hägune nägemine;
- nägemisteravuse vähenemine (nägemisteravuse langus);
- protseduuri ajal esinev valu (protseduuriga seotud valu);
- võrkkesta irdumine.

Harv (võivad tekkida kuni ühel inimesel 1000st):

- mööduv nägemisteravuse vähenemine (nägemisteravuse ajutine langus);
- vigastusest tingitud silmaläätse hägusus (traumaatiline katarakt).

Teadmata

- võrkkesta vaskuliit (silmapõhja veresoonte põletik);
- oklusiivne võrkkesta vaskuliit (silmapõhja veresoonte ummistus, tüüpiliselt olemasoleva põletiku foonil).

Kui teile manustatakse teatud ravimeid, mis toimivad sarnasel viisil kui Vabysmo, esineb teadaolev risk selliste verehüüvete tekkeks, mis ummistavad veresoone (arteriaalsed trombemboolilised tüsistused) ning mille tagajärjel võib tekkida südame- või ajurabandus. Kuna ravim jõuab väikestes kogustes verre, esineb pärast Vabysmo silmasisest süstimist teoreetiline risk nimetatud tüsistuste tekkeks.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada [riikliku teavitussüsteemi](#) (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Vabysmot säilitada

Teie arst, apteeker või meditsiiniõde on vastutav selle ravimi õige säilitamise ja kasutamata ravimi hävitamise eest. Järgmine teave on tervishoiutöötajatele.

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja sildil pärast „Kõlblik kuni“ (EXP). Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Enne kasutamist võib avamata viaali hoida kuni 24 tundi toatemperatuuril (20 °C kuni 25 °C).

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Vabysmo sisaldab

- Toimeaine on faritsimab. Üks ml süstelahust sisaldab 120 mg faritsimabi. Üks viaal sisaldab 28,8 mg faritsimabi 0,24 ml lahuses. See annab kasutatava koguse, et manustada üksikannusena 0,05 ml lahust, mis sisaldab 6 mg faritsimabi.
- Teised koostisosad on: histidiin, 30% äädikhape, metioniin, naatriumkloriid, sahharoos, polüsorbaat 20, süstevesi.

Kuidas Vabysmo välja näeb ja pakendi sisu

Vabysmo on selge kuni veikleev, värvitu kuni pruunikaskollane lahus.

Pakendis on üks klaasviaal ja üks steriilne 5 µm tõmbi otsaga ülekande-filternõel (18G x 1½ tolli, 1,2 mm x 40 mm) ainult ühekordseks kasutamiseks.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

(See Ireland)

Deutschland

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

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 A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Enne alustamist:

- Enne Vabysmo kasutamist lugege tähelepanelikult läbi kogu juhend.
- Vabysmo komplekt sisaldab klaasviaali ja ülekande-filternõela. Klaasviaal on ainult üksikannuse manustamiseks. Filternõel on ainult ühekordseks kasutamiseks.
- Vabysmot tuleb hoida külmkapis temperatuuril 2 °C kuni 8 °C.

Mitte lasta külmuda.

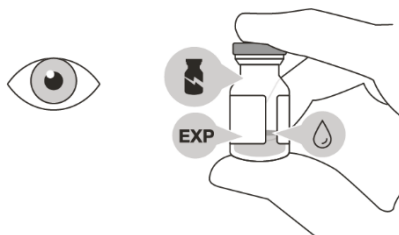
Mitte loksutada.

- Enne manustamist peab Vabysmo soojenema toatemperatuurini 20 °C...25 °C. Hoida viaal originaalkarbis, valguse eest kaitstult.
- Vabysmo viaali võib hoida toatemperatuuril kuni 24 tundi.
- Enne manustamist tuleb Vabysmo viaali visuaalselt kontrollida. Vabysmo on selge kuni opalestseeruv ja värvitu kuni pruunikaskollane vedel lahus.

Ärge kasutage, kui märkate tahkeid osakesi, hägusust või värvuse muutust.

Ärge kasutage, kui pakend, viaal ja/või ülekande-filternõel on kõlblikkusaja ületanud, kahjustatud või rikunud (vt **joonis A**).

- Intravitreaalse süste ettevalmistamisel peab kasutama aseptilist tehnikat.



Joonis A

Viaali kasutusjuhend:

1. Pange valmis järgmised tarvikud:

- üks Vabysmo viaal (sisaldub pakendis)
- üks steriilne 5 µm tõmbi otsaga ülekande-filternõel 18G x 1½ tolli, 1,2 mm x 40 mm (sisaldub pakendis)
- üks steriilne 1 ml *Luer lock*-ühendusega süstal 0,05 ml annusetähisega (**ei sisaldu pakendis**)
- üks steriilne süstenõel 30G x ½ tolli (**ei sisaldu pakendis**)

Teadke, et 30G süstenõela soovitatakse selleks, et vältida suuremat süstimisel rakendatavat jõudu, mis võib juhtuda väiksema läbimõõduga nõelte puhul.

- Alkoholipadjake (**ei sisaldu pakendis**).

2. Et tagada kogu vedeliku kogunemine viaali põhja, asetage viaal pärast pakendist eemaldamist püstises asendis tasasele pinnale (ligikaudu 1 minutiks) (vt **joonis B**). Koputage sõrmega õrnalt vastu viaali (vt **joonis C**), sest vedelik võib kleepuda viaali ülaossa.



Joonis B



Joonis C

3. Eemaldage viaalilt eemaldatav kaas (vt **joonis D**) ja pühkige viaali kummikork üle alkoholipadjakesega (vt **joonis E**).

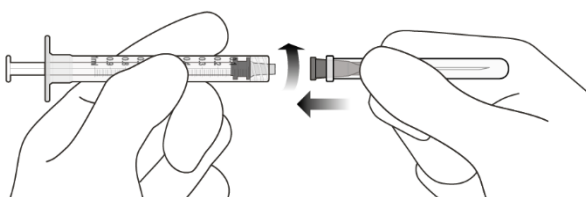


Joonis D



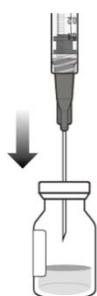
Joonis E

4. Kinnitage aseptiliselt ja kindlalt pakendis sisalduv 18G x 1½ tolli ülekande-filtrinõel 1 ml *Luer lock*-ühendusega süstla külge (vt **joonis F**).

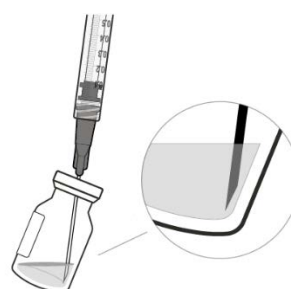


Joonis F

5. Aseptilist tehnikat kasutades suruge ülekande-filtrinõel kogu pikkuses läbi viaali kummikorgi keskosa (vt **joonis G**), seejärel kallutage viaali veidi, et nõel puutuks vastu viaali põhjaserva (vt **joonis H**).

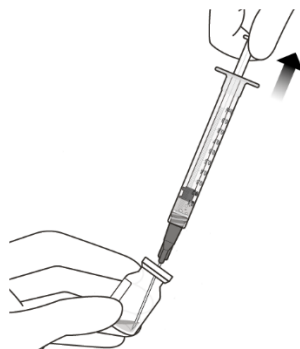


Joonis G



Joonis H

6. Hoidke viaali veidi kaldu ja tõmmake **aeglaselt** viaalist välja kogu vedelik (vt **joonis I**). Hoidke ülekande-filternõela ots vedelikus, et vältida õhu sattumist süstlasse.

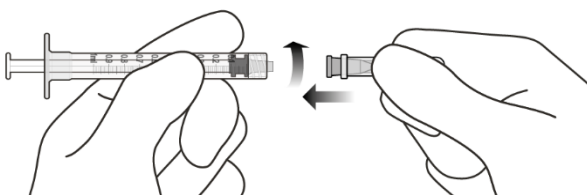


Joonis I

7. Veenduge, et tõmbate kolvivart viaali tühjendades piisavalt tagasi, et tühjendada täielikult ülekande-filternõel (vt **joonis I**).
8. Eemaldage ülekande-filternõel süstla küljest ja hävitage see vastavalt kohalikele nõuetele.

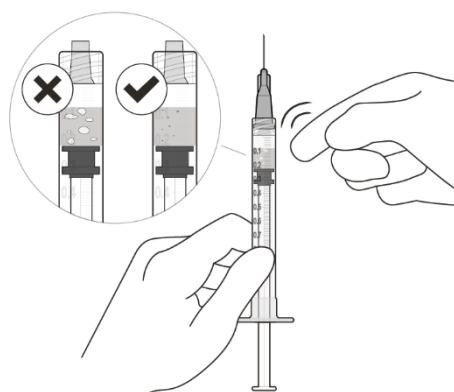
Ärge kasutage ülekande-filternõela intravitreaalseks süstimiseks.

9. Kinnitage aseptiliselt ja kindlalt 30G x ½ tolli süstenõel *Luer lock*-ühendusega süstla külge (vt **joonis J**).



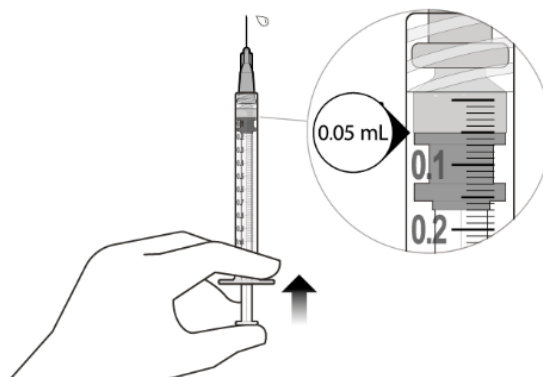
Joonis J

10. Eemaldage ettevaatlikult otsesuunas tõmmates nõelalt plastikust nõelakaitse.
11. Et kontrollida õhumullide esinemist, hoidke süstalt nii, et nõel on suunatud üles. Kui süstlas on õhumulle, koputage sõrmega õrnalt vastu süstalt, kuni mullid tõusevad süstla ülaossa (vt **joonis K**).



Joonis K

12. Väljutage õhk ettevaatlikult süstlast ja nõelast ning vajutage **aeglaselt** kolbi, kuni kummist punnkorgi ots on kohakuti 0,05 ml annusetähisega süstlal. Süstal on valmis süstimiseks (vt **joonis L**). Süste tuleb teha **kohe** pärast annuse ettevalmistamist.



Joonis L

13. Süstige aeglaselt, kuni kummist punnkork jõuab süstla otsa, et manustada 0,05 ml kogus. Veenduge kogu annuse manustamises, kontrollides, kas kummist punnkork on jõudnud süstla silindri põhjani.

Liigne maht tuleb väljutada enne ravimi süstimist. Süstitav annus peab vastama 0,05 ml märgistusele, et vältida ravimi üleannustamist.

Jäätmematerjal või kasutamata ravimpreparaat tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.