

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Vabysmo 120 mg/ml ενέσιμο διάλυμα

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Η φαρισιμάμπη είναι ένα εξανθρωπισμένο αντίσωμα που παράγεται σε καλλιέργεια κυττάρων Ωοθήκης του θηλαστικού Κινεζικού Κρικητού (CHO), με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

Ένα ml διαλύματος περιέχει 120 mg φαρισιμάμπης.

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 28,8 mg φαρισιμάμπης σε 0,24 ml διαλύματος. Αυτό παρέχει μια ωφέλιμη ποσότητα για τη χορήγηση μίας δόσης 0,05 ml διαλύματος που περιέχει 6 mg φαρισιμάμπης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα

Διαφανές έως οπαλίζον, άχρωμο έως ανοικτό καφέ-κίτρινο διάλυμα, με pH 5,5 και οσμωτικότητα 270-370 mOsm/kg.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Vabysmo ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με:

- νεοαγγειακή (υγρού τύπου) ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας (nAMD),
- διαταραχή της όρασης λόγω διαβητικού οιδήματος της ωχράς κηλίδας (DME).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χορηγείται από έναν εξειδικευμένο ιατρό που διαθέτει εμπειρία σε ενδοϋαλοειδικές ενέσεις. Κάθε φιαλίδιο θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μόνο ενός οφθαλμού.

#### Δοσολογία

##### Νεοαγγειακή (υγρού τύπου) ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας (nAMD)

Η συνιστώμενη δόση είναι 6 mg (0,05 ml διαλύματος) χορηγούμενα με ενδοϋαλοειδική ένεση κάθε 4 εβδομάδες (μηνιαίως) για τις πρώτες 4 δόσεις.

Στη συνέχεια, συνιστάται μια εκτίμηση της ενεργότητας της νόσου με βάση την οπτική οξύτητα και/ή τα ανατομικά αποτελέσματα 20 και/ή 24 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας, έτσι ώστε να μπορέσει η θεραπεία να εξατομικευτεί. Σε ασθενείς χωρίς ενεργότητα της νόσου, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης φαρισιμάμπης κάθε 16 εβδομάδες (4 μήνες). Σε ασθενείς με ενεργότητα της νόσου, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο θεραπείας κάθε 8 εβδομάδες (2 μήνες)

ή 12 εβδομάδες (3 μήνες). Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα ασφαλείας για μεσοδιαστήματα θεραπείας 8 εβδομάδων ή λιγότερο μεταξύ των ενέσεων. Η παρακολούθηση μεταξύ των επισκέψεων για τη χορήγηση δόσης θα πρέπει να προγραμματίζεται με βάση την κατάσταση του ασθενούς και κατά την κρίση του ιατρού, αλλά δεν υπάρχει απαίτηση για μηνιαία παρακολούθηση μεταξύ των ενέσεων.

#### Διαταραχή της όρασης λόγω διαβητικού οιδήματος της ωχράς κηλίδας (DME)

Η συνιστώμενη δόση είναι 6 mg (0,05 ml διαλύματος) χορηγούμενα με ενδοϋαλοειδική ένεση κάθε 4 εβδομάδες (μηνιαίως) για τις πρώτες 4 δόσεις.

Στη συνέχεια, η θεραπεία εξατομικεύεται χρησιμοποιώντας μια προσέγγιση θεραπείας-και-επέκτασης. Με βάση την κρίση του ιατρού σχετικά με την οπτική οξύτητα και/ή τα ανατομικά αποτελέσματα του ασθενούς, τα μεσοδιαστήματα των δόσεων μπορεί να επεκταθούν έως κάθε 16 εβδομάδες (4 μήνες), με προσαυξήσεις μέχρι και 4 εβδομάδων. Εάν η οπτική οξύτητα και/ή τα ανατομικά αποτελέσματα αλλάξουν, το μεσοδιάστημα των δόσεων πρέπει να προσαρμοστεί αναλόγως, και μείωση του μεσοδιαστήματος θεραπείας πρέπει να εφαρμοστεί εάν η οπτική οξύτητα και/ή οι ανατομικές παράμετροι επιδεινωθούν (βλ. παράγραφο 5.1). Μεσοδιαστήματα θεραπείας μικρότερα από 4 εβδομάδες μεταξύ των ενέσεων δεν έχουν μελετηθεί. Η παρακολούθηση μεταξύ των επισκέψεων για τη χορήγηση δόσης θα πρέπει να προγραμματίζεται με βάση την κατάσταση του ασθενούς και κατά την κρίση του ιατρού, αλλά δεν υπάρχει απαίτηση για μηνιαία παρακολούθηση μεταξύ των ενέσεων.

#### Διάρκεια θεραπείας

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για μακροχρόνια θεραπεία. Εάν η οπτική οξύτητα και/ή τα ανατομικά αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι ο ασθενής δεν επωφελείται από τη συνέχιση της θεραπείας, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται.

#### Δόση που καθυστέρησε ή παραλείφθηκε

Εάν μια δόση καθυστερήσει ή παραλειφθεί, ο ασθενής θα πρέπει να επιστρέψει για να αξιολογηθεί από ιατρό στην επόμενη διαθέσιμη επίσκεψη και να συνεχίσει τη δοσολόγηση κατά την κρίση του ιατρού.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### *Ηλικιωμένοι*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω (βλ. παράγραφο 5.2). Τα δεδομένα ασφαλείας σε ασθενείς με nAMD άνω των 85 ετών είναι περιορισμένα (βλ. παράγραφο 4.4).

##### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

##### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

##### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Δεν υπάρχει σχετική χρήση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος στον παιδιατρικό πληθυσμό για τις ενδείξεις nAMD και DME.

#### Τρόπος χορήγησης

Μόνο για ενδοϋαλοειδική χρήση.

Το Vabysmo θα πρέπει να επιθεωρείται οπτικά για την ύπαρξη σωματιδίων και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση και, εάν παρατηρηθεί κάτι τέτοιο, το φιαλίδιο δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται.

Η διαδικασία της ενδοϋαλοειδικής ένεσης θα πρέπει να διενεργείται υπό άσηπτες συνθήκες, οι οποίες περιλαμβάνουν τη χρήση χειρουργικής αντισηψίας των χεριών, αποστειρωμένου χειρουργικού πεδίου και αποστειρωμένου βλεφαροδιαστολέα (ή ισοδύναμου). Πριν από τη διενέργεια της ενδοϋαλοειδικής διαδικασίας, θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά το ιατρικό ιστορικό του ασθενούς για αντιδράσεις υπερευαισθησίας (βλ. παράγραφο 4.8). Θα πρέπει να χορηγείται επαρκής αναισθησία και να χρησιμοποιείται τοπικό μικροβιοκτόνο ευρέος φάσματος για την αντισηψία του περιοφθαλμικού δέρματος, των βλεφάρων και της επιφάνειας του οφθαλμού πριν από την ένεση.

Η βελόνα της ένεσης θα πρέπει να εισάγεται 3,5 έως 4,0 mm πίσω από το σκληροκερατοειδές όριο εντός της υαλοειδικής κοιλότητας, αποφεύγοντας τον οριζόντιο μεσημβρινό και στοχεύοντας προς το κέντρο του βολβού. Στη συνέχεια, ο όγκος 0,05 ml της ένεσης χορηγείται αργά. Για τις επόμενες ενέσεις θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί ένα διαφορετικό σημείο στον σκληρό χιτώνα.

Μετά την ένεση, κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα θα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Αμέσως μετά την ενδοϋαλοειδική ένεση, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης. Η κατάλληλη παρακολούθηση μπορεί να περιλαμβάνει έλεγχο αιμάτωσης της κεφαλής του οπτικού νεύρου ή τονομέτρηση. Εάν απαιτείται, θα πρέπει να υπάρχει διαθέσιμος αποστειρωμένος εξοπλισμός παρακέντησης.

Μετά την ενδοϋαλοειδική ένεση, οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες ώστε να αναφέρουν χωρίς καθυστέρηση κάθε σύμπτωμα που μπορεί να υποδηλώνει ενδοφθαλμίτιδα (π.χ. απώλεια όρασης, άλγος οφθαλμού, ερυθρότητα οφθαλμού, φωτοφοβία, θάμβος όρασης).

Για οδηγίες σχετικά με τον χειρισμό του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ενεργές ή πιθανολογούμενες οφθαλμικές ή περιοφθαλμικές λοιμώξεις.

Ενεργή ενδοφθάλμια φλεγμονή.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

#### Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την ενδοϋαλοειδική ένεση

Οι ενδοϋαλοειδικές ενέσεις, συμπεριλαμβανομένων αυτών με τη φαρισιμάμπη, έχουν συσχετιστεί με ενδοφθαλμίτιδα, ενδοφθάλμια φλεγμονή, ρηγματογενή αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς και ρήξη του αμφιβληστροειδούς (βλ. παράγραφο 4.8). Πρέπει πάντοτε να εφαρμόζονται οι σωστές άσηπτες τεχνικές ένεσης κατά τη χορήγηση του Vabysmo. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες να αναφέρουν κάθε σύμπτωμα, όπως άλγος, απώλεια όρασης, φωτοφοβία, θολή όραση, μυοψίες ή ερυθρότητα που είναι υποδηλωτικά ενδοφθαλμίτιδας ή οποιοσδήποτε από τις προαναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες χωρίς καθυστέρηση, ώστε να είναι εφικτή η έγκαιρη και κατάλληλη αντιμετώπιση. Οι ασθενείς με αυξημένη συχνότητα ενέσεων μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών από τη διαδικασία.

## Αυξήσεις ενδοφθάλμιας πίεσης

Έχουν παρατηρηθεί παροδικές αυξήσεις της ενδοφθάλμιας πίεσης (ΕΟΠ) (εντός 60 λεπτών από την ενδοϋαλοειδική ένεση, συμπεριλαμβανομένων και των ενέσεων με φαρισιμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με γλαύκωμα που δεν ελέγχεται επαρκώς (μην εκτελείτε ένεση με Vabysmo όταν ΕΟΠ είναι  $\geq 30$  mmHg). Σε όλες τις περιπτώσεις, τόσο η ΕΟΠ όσο και η αιμάτωση της κεφαλής του οπτικού νεύρου πρέπει να παρακολουθούνται και να γίνεται κατάλληλη διαχείρισή τους.

## Συστηματικές επιδράσεις

Έχουν αναφερθεί συστηματικά ανεπιθύμητα συμβάντα, στα οποία συγκαταλέγονται αρτηριακά θρομβοεμβολικά συμβάντα, μετά από ενδοϋαλοειδική ένεση αναστολέων αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (vascular endothelial growth factor, VEGF) και υπάρχει ένας θεωρητικός κίνδυνος ότι αυτά μπορεί να σχετίζονται με την αναστολή του VEGF. Ένα χαμηλό ποσοστό εμφάνισης αρτηριακών θρομβοεμβολικών συμβάντων παρατηρήθηκε στις κλινικές δοκιμές με φαρισιμάμπη σε ασθενείς με nAMD και DME. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια της θεραπείας με φαρισιμάμπη σε ασθενείς με DME με υψηλή αρτηριακή πίεση ( $\geq 140/90$  mmHg) και αγγειακή νόσο και σε ασθενείς με nAMD ηλικίας  $\geq 85$  ετών.

## Ανοσογονικότητα

Καθώς πρόκειται για μια θεραπευτική πρωτεΐνη, υπάρχει η πιθανότητα ανοσογονικότητας με τη φαρισιμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες να ενημερώνουν το ιατρό τους σχετικά με οποιαδήποτε σημεία ή συμπτώματα ενδοφθάλμιας φλεγμονής, όπως απώλεια όρασης, άλγος του οφθαλμού, αυξημένη ευαισθησία στο φως, μυοψίες ή επιδεινούμενη ερυθρότητα του οφθαλμού, τα οποία μπορεί να αποτελούν κλινικά σημεία που αποδίδονται σε υπερευαισθησία έναντι της φαρισιμάμπης (βλ. παράγραφο 4.8).

## Αμφοτερόπλευρη θεραπεία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της φαρισιμάμπης χορηγούμενης και στους δύο οφθαλμούς ταυτόχρονα δεν έχουν μελετηθεί. Η αμφοτερόπλευρη θεραπεία θα μπορούσε να προκαλέσει αμφοτερόπλευρες οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες και/ή δυνητικά να οδηγήσει σε αύξηση της συστηματικής έκθεσης, η οποία θα μπορούσε να αυξήσει τον κίνδυνο συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Μέχρι να καταστούν διαθέσιμα δεδομένα για αμφοτερόπλευρη χρήση, αυτός είναι ένας θεωρητικός κίνδυνος για τη φαρισιμάμπη.

## Ταυτόχρονη χρήση άλλων παραγόντων αντι-VEGF

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την ταυτόχρονη χρήση της φαρισιμάμπης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα αντι-VEGF στον ίδιο οφθαλμό. Η φαρισιμάμπη δε θα πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα αντι-VEGF (συστηματικά ή οφθαλμικά).

## Προσωρινή διακοπή της θεραπείας

Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά σε ασθενείς με:

- Ρηγματογενή αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς, οπές ωχράς κηλίδας σταδίου 3 ή 4, ρήξη αμφιβληστροειδούς. Η θεραπεία δε θα πρέπει να ξαναρχίζει έως ότου επέλθει επαρκής αποκατάσταση.
- Μείωση της καλύτερα διορθωμένης οπτικής οξύτητας (Best Corrected Visual Acuity, BCVA) που σχετίζεται με τη θεραπεία  $\geq 30$  γράμματα συγκριτικά με την τελευταία αξιολόγηση της οπτικής οξύτητας. Η θεραπεία δε θα πρέπει να ξαναρχίζει νωρίτερα από την επόμενη προγραμματισμένη θεραπεία.
- Ενδοφθάλμια πίεση  $\geq 30$  mmHg.

- Υπαμφιβληστροειδική αιμορραγία που εμπλέκει το κεντρικό βοθρίο ή, εάν το μέγεθος της αιμορραγίας είναι  $\geq 50\%$  της συνολικής περιοχής της βλάβης.
- Διενεργηθείσα ή προγραμματισμένη ενδοφθάλμια χειρουργική επέμβαση εντός των προηγούμενων ή των επόμενων 28 ημερών. Η θεραπεία δεν θα πρέπει να ξαναρχίζει νωρίτερα από την επόμενη προγραμματισμένη θεραπεία.

### Ρήξη μελάγχρου επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς

Στους παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την ανάπτυξη ρήξης του μελάγχρου επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς μετά από θεραπεία με παράγοντες αντι-VEGF για την nAMD περιλαμβάνεται η μεγάλη και/ή η υψηλή αποκόλληση του μελάγχρου επιθηλίου. Κατά την έναρξη της θεραπείας με φαρισιμάμπη, απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με τους συγκεκριμένους παράγοντες κινδύνου για ρήξεις του μελάγχρου επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς. Η ρήξη του μελάγχρου επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς (RPE) είναι μια επιπλοκή της αποκόλλησης του μελάγχρου επιθηλίου (PED) σε ασθενείς με nAMD. Οι ρήξεις RPE είναι κοινές σε ασθενείς με nAMD με PED, οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία με αντι-VEGF παράγοντες ενδοϋαλοειδικής χορήγησης συμπεριλαμβανομένης της φαρισιμάμπης. Υπήρξε υψηλότερη συχνότητα ρήξης RPE στην ομάδα της φαρισιμάμπης (2,9%) σε σύγκριση με την ομάδα του aflibercept (1,4%). Τα περισσότερα συμβάντα συνέβησαν κατά τη φάση φόρτισης και ήταν ήπιας έως μέτριας βαρύτητας, χωρίς επίδραση στην όραση.

### Πληθυσμοί με περιορισμένα δεδομένα

Υπάρχει περιορισμένη μόνο εμπειρία στη θεραπεία ασθενών με nAMD  $\geq 85$  ετών και ασθενών με DME με διαβήτη τύπου I, ασθενών με HbA1c υψηλότερη από 10%, ασθενών που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο παραγωγικής διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας (DR), με υψηλή αρτηριακή πίεση ( $\geq 140/90$  mmHg) και αγγειακή νόσο, παρατεταμένα μεσοδιαστήματα δόσεων μικρότερα των 8 εβδομάδων (Q8W) ή ασθενών με nAMD και DME με ενεργές συστηματικές λοιμώξεις. Υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες ασφάλειας σχετικά με παρατεταμένα μεσοδιαστήματα δόσεων 8 εβδομάδων ή λιγότερο και αυτά μπορεί να σχετίζονται με υψηλότερο κίνδυνο οφθαλμικών και συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών. Επίσης, δεν υπάρχει εμπειρία στη θεραπεία με φαρισιμάμπη σε διαβητικούς ασθενείς με μη ελεγχόμενη υπέρταση. Ο ιατρός θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη αυτή την έλλειψη πληροφοριών κατά τη θεραπεία αυτών των ασθενών.

### Περιεκτικότητα σε νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπίδρασης. Με βάση το βιομετασχηματισμό και την αποβολή της φαρισιμάμπης (βλ. παράγραφο 5.2), δεν αναμένονται αλληλεπιδράσεις. Ωστόσο, η φαρισιμάμπη δε θα πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με άλλα συστηματικά ή οφθαλμικά αντι-VEGF φαρμακευτικά προϊόντα (βλ. παράγραφο 4.4).

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες ασθενείς σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά την τελευταία ενδοϋαλοειδική ένεση της φαρισιμάμπης.

### Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της φαρισιμάμπης σε έγκυο γυναίκα. Η συστηματική έκθεση στη φαρισιμάμπη μετά από οφθαλμική χορήγηση είναι χαμηλή, αλλά λόγω του μηχανισμού δράσης της (δηλ. αναστολή του VEGF), η φαρισιμάμπη πρέπει να θεωρείται δυνητικά τερατογόνος και εμβρυοτοξική (βλ. παράγραφο 5.3).

Η φαρισιμάμπη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός και εάν το πιθανό όφελος αντισταθμίζει τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο.

#### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η φαρισιμάμπη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογέννητα/βρέφη που θηλάζουν δεν μπορεί να αποκλειστεί. Το Vabysmo δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/θα αποφευχθεί η θεραπεία με φαρισιμάμπη, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

#### Γονιμότητα

Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στα αναπαραγωγικά όργανα ή στη γονιμότητα σε μια μελέτη διάρκειας 6 μηνών σε πιθήκους cynomolgus με τη φαρισιμάμπη (βλ. παράγραφο 5.3).

### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Vabysmo μπορεί να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Προσωρινές οπτικές διαταραχές μπορεί να προκύψουν μετά την ενδοϋαλοειδική ένεση και τη σχετική οφθαλμολογική εξέταση. Οι ασθενείς δεν πρέπει να οδηγούν ή να χρησιμοποιούν μηχανήματα έως ότου η οπτική λειτουργία ανακάμψει επαρκώς.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν καταρράκτης (11%), αιμορραγία του επιπεφυκότα (7%), ΕΟΠ αυξημένη (4%), εξιδρώματα του υαλοειδούς σώματος (4%), πόνος του οφθαλμού (3%) και ρήξη μελάγχρου επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς (nAMD μόνο) (3%).

Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ραγοειδίτιδα (0,5%), υαλίτιδα (0,3%), ενδοφθαλμίτιδα (0,3%), ρήξη του αμφιβληστροειδούς (0,2%), και ρηγματογενής αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς (< 0,1%) (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες παρατίθενται σύμφωνα με την κατηγορία/οργανικό σύστημα της βάσης δεδομένων MedDRA και ταξινομούνται ανά συχνότητα με τη χρήση της ακόλουθης σύμβασης: Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

**Πίνακας 1: Συχνότητες ανεπιθύμητων ενεργειών**

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Κατηγορία συχνότητας
<b>Οφθαλμικές διαταραχές</b>	
Καταρράκτης	Πολύ Συχνές
Αιμορραγία του επιπεφυκότα	Συχνές
Εξιδρώματα του υαλοειδούς σώματος	Συχνές
Ρήξη μελάγχρου επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς (μόνο για την nAMD)	Συχνές
Ενδοφθάλμια πίεση αυξημένη	Συχνές
Πόνος του οφθαλμού	Συχνές
Δακρύρροια αυξημένη	Συχνές
Ερεθισμός του οφθαλμού	Όχι συχνές
Αιμορραγία του υαλοειδούς σώματος	Όχι συχνές
Δυσφορία του οφθαλμού	Όχι συχνές
Κνησμός του οφθαλμού	Όχι συχνές
Εκδορά του κερατοειδούς	Όχι συχνές
Υπεραιμία του οφθαλμού	Όχι συχνές
Θάμβος όρασης	Όχι συχνές
Ιρίτιδα	Όχι συχνές
Ραγοειδίτιδα	Όχι συχνές
Ιριδοκυκλίτιδα	Όχι συχνές
Υαλίτιδα	Όχι συχνές
Αίσθηση ξένου σώματος	Όχι συχνές
Ενδοφθαλμίτιδα	Όχι συχνές
Ρήξη αμφιβληστροειδούς	Όχι συχνές
Υπεραιμία του επιπεφυκότα	Όχι συχνές
Οπτική οξύτητα μειωμένη	Όχι συχνές
Οπτική οξύτητα μειωμένη παροδικά	Σπάνιες
Ρηγματογενής αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς	Σπάνιες

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

##### Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την κατηγορία του προϊόντος

Υπάρχει ένας θεωρητικός κίνδυνος αρτηριακών θρομβοεμβολικών συμβάντων, συμπεριλαμβανομένων του εγκεφαλικού και του εμφράγματος του μυοκαρδίου, μετά από ενδοϋαλοειδική χρήση αναστολέων του VEGF. Μία χαμηλή συχνότητα αρτηριακών θρομβοεμβολικών συμβάντων παρατηρήθηκε στις κλινικές δοκιμές της φαρισιμάμπης σε ασθενείς με nAMD και DME (βλ. παράγραφο 4.4). Σε όλες τις ενδείξεις, δεν παρατηρήθηκε αξιοσημείωτη διαφορά μεταξύ των ομάδων που έλαβαν θεραπεία με φαρισιμάμπη και με το συγκριτικό παράγοντα.

##### *Ανοσογονικότητα*

Υπάρχει πιθανότητα ανοσοαπόκρισης σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με φαρισιμάμπη (βλ. παράγραφο 4.4). Μετά από δοσολόγηση με φαρισιμάμπη για έως και 48 (nAMD) και 100 (DME) εβδομάδες, αντισώματα κατά της φαρισιμάμπης που εμφανίστηκαν με τη θεραπεία ανιχνεύθηκαν σε περίπου 10,4% και 9,6% των ασθενών με nAMD και DME αντίστοιχα. Η κλινική σημασία των αντισωμάτων κατά της φαρισιμάμπης για την ασφάλεια δεν είναι σαφής επί του παρόντος. Η συχνότητα της ενδοφθάλμιας φλεγμονής σε θετικούς για αντισώματα κατά της φαρισιμάμπης ασθενείς ήταν 5/75 (6,7%, nAMD) και 15/128 (11,7%, DME), και σε αρνητικούς για αντισώματα έναντι της φαρισιμάμπης ασθενείς ήταν 7/582 (1,2%, nAMD) και 5/1124 (0,4%, DME). Η συχνότητα των σοβαρών οφθαλμικών ανεπιθύμητων ενεργειών σε θετικούς για αντισώματα κατά της φαρισιμάμπης ασθενείς ήταν 3/75 (4,0%, nAMD) και 14/128 (10,9%, DME) και σε αρνητικούς για αντισώματα έναντι της φαρισιμάμπης ασθενείς ήταν 8/582 (1,4%, nAMD) και 45/1124 (4,0%, DME).



Τα αντισώματα κατά της φαρισιμάμπης δε συσχετίστηκαν με επίδραση στην κλινική αποτελεσματικότητα ή στη συστηματική φαρμακοκινητική.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

Η υπερδοσολογία με όγκο ένεσης μεγαλύτερο από τον συνιστώμενο μπορεί να προκαλέσει αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, η ΕΟΠ θα πρέπει να παρακολουθείται και, εάν ο θεράπων ιατρός κρίνει ότι είναι αναγκαίο, θα πρέπει να ξεκινήσει κατάλληλη θεραπεία.

### **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

#### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Οφθαλμολογικά, αντινεοαγγειωτικοί παράγοντες, κωδικός ATC: S01LA09

#### Μηχανισμός δράσης

Η φαρισιμάμπη είναι ένα εξανθρωπισμένο αντίσωμα ανοσοσφαιρίνης G1 (IgG1) διπλής ειδικότητας, το οποίο δρα μέσω αναστολής δύο διακριτών οδών, με εξουδετέρωση τόσο της αγγειοποιητίνης-2 (Ang-2), όσο και του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα A (VEGF-A).

Η Ang-2 προκαλεί αγγειακή αστάθεια, επάγοντας την αποσταθεροποίηση του ενδοθηλίου, την απώλεια των περικυττάρων και την παθολογική αγγειογένεση, ενισχύοντας με αυτό τον τρόπο την αγγειακή διαρροή και τη φλεγμονή. Ευαισθητοποιεί επίσης τα αιμοφόρα αγγεία στη δράση του VEGF-A, οδηγώντας σε περαιτέρω αγγειακή αποσταθεροποίηση. Η Ang-2 και ο VEGF-A δρουν συνεργικά στην αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας και τη διέγερση της νεοαγγείωσης.

Μέσω της διπλής αναστολής της Ang-2 και του VEGF-A, η φαρισιμάμπη μειώνει την αγγειακή διαπερατότητα και τη φλεγμονή, αναστέλλει την παθολογική αγγειογένεση και αποκαθιστά την αγγειακή σταθερότητα.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Παρατηρήθηκε μια μείωση συγκριτικά με την αρχική αξιολόγηση στις διάμεσες συγκεντρώσεις της ελεύθερης οφθαλμικής Ang-2 και του ελεύθερου VEGF-A από την ημέρα 7 και στη συνέχεια στις τέσσερις μελέτες Φάσης III που περιγράφονται παρακάτω.

#### *nAMD*

Στις μελέτες TENAYA και LUCERNE, χρησιμοποιήθηκαν αντικειμενικά, προκαθορισμένα οπτικά και ανατομικά κριτήρια, καθώς και κλινική αξιολόγηση από τον θεράποντα ιατρό, για την καθοδήγηση των θεραπευτικών αποφάσεων στα χρονικά σημεία αξιολόγησης της ενεργότητας της νόσου (εβδομάδα 20 και εβδομάδα 24).

Παρατηρήθηκαν μειώσεις στο μέσο πάχος κεντρικού υποπεδίου (central subfield thickness, CST) από την αρχική αξιολόγηση έως την εβδομάδα 48 με τη φαρισιμάμπη, οι οποίες ήταν συγκρίσιμες με αυτές που παρατηρήθηκαν με το aflibercept. Η μέση μείωση του CST από την αρχική αξιολόγηση έως

τις επισκέψεις του κύριου καταληκτικού σημείου (κατά μέσο όρο στις εβδομάδες 40-48) ήταν -137 μm και -137 μm για τη φαρισιμάμπη, η οποία χορηγούνταν κάθε 16 εβδομάδες (Q16W), έναντι -129 μm και -131 μm με το aflibercept, στις μελέτες TENAYA και LUCERNE, αντίστοιχα.

Την εβδομάδα 48, και στις δύο μελέτες υπήρχε συγκρίσιμη επίδραση της φαρισιμάμπης και του aflibercept στη μείωση του IRF, του SRF και της αποκόλλησης του μελάγχρου επιθηλίου (PED). Υπήρξαν επίσης συγκρίσιμες αλλαγές στην έκταση της συνολικής βλάβης CNV και στον περιορισμό της διαρροής στις CNV περιοχές συγκριτικά με την αρχική τιμή για ασθενείς στα σκέλη θεραπείας της φαρισιμάμπης και του aflibercept.

### *DME*

Στις μελέτες YOSEMITE και RHINE, οι ανατομικές παράμετροι που σχετίζονταν με το οίδημα της ωχράς κηλίδας αποτελούσαν μέρος των αξιολογήσεων της ενεργότητας της νόσου που καθοδηγούσαν τις θεραπευτικές αποφάσεις.

Η μέση μείωση της CST από την έναρξη στις επισκέψεις αξιολόγησης του κύριου καταληκτικού σημείου (κατά μέσο όρο στις εβδομάδες 48-56) ήταν αριθμητικά μεγαλύτερη από εκείνες που παρατηρήθηκαν με το aflibercept, με -207 μm και -197 μm σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με φαρισιμάμπη Q8W και φαρισιμάμπη με προσαρμοζόμενη δοσολόγηση μέχρι και Q16W σε σύγκριση με -170 μm σε ασθενείς με aflibercept Q8W στη YOSEMITE. Τα αποτελέσματα ήταν 196 μm, 188 μm και 170 μm, αντίστοιχα στη RHINE. Σταθερές μειώσεις της CST παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια του Έτους 2. Μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών και στα δύο σκέλη φαρισιμάμπης πέτυχαν απουσία IRF και απουσία DME (που ορίζεται ως επίτευξη CST κάτω από 325 μm) με την πάροδο του χρόνου μέχρι το έτος 2 σε σύγκριση με το aflibercept και στις δύο μελέτες.

### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

#### *nAMD*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της φαρισιμάμπης αξιολογήθηκαν σε δύο τυχαιοποιημένες, πολυκεντρικές, διπλά τυφλές μελέτες μη κατωτερότητας, διάρκειας 2 ετών, ελεγχόμενες με δραστικό συγκριτικό παράγοντα σε ασθενείς με nAMD, την TENAYA και τη LUCERNE. Στις μελέτες αυτές εντάχθηκαν συνολικά 1329 ασθενείς και 1326 ασθενείς έλαβαν τουλάχιστον μία δόση φαρμάκου (664 με φαρισιμάμπη). Οι ηλικίες των ασθενών κυμαίνονταν από 50 έως 99 έτη με μέση τιμή [τυπική απόκλιση; SD] τα 75,9 [8,6] έτη.

Και στις δύο μελέτες οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε μία αναλογία 1:1 σε ένα από τα δύο σκέλη θεραπείας:

- Φαρισιμάμπη 6 mg έως και Q16W μετά από τέσσερις αρχικές μηνιαίες δόσεις
- Aflibercept 2 mg Q8W μετά από τρεις αρχικές μηνιαίες δόσεις

Μετά από τις πρώτες τέσσερις μηνιαίες δόσεις (εβδομάδες 0, 4, 8 και 12), οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος της φαρισιμάμπης έλαβαν θεραπεία κάθε 16 εβδομάδες (Q16W), κάθε 12 εβδομάδες (Q12W) ή κάθε 8 εβδομάδες (Q8W) με βάση την αξιολόγηση της ενεργότητας της νόσου στις εβδομάδες 20 και 24, με χρήση αντικειμενικών προκαθορισμένων κριτηρίων όρασης και ανατομικών κριτηρίων, καθώς και με βάση την κλινική αξιολόγηση του θεράποντος ιατρού. Οι ασθενείς παρέμειναν σε αυτά τα καθορισμένα μεσοδιαστήματα χορήγησης δόσης έως την εβδομάδα 60 χωρίς συμπληρωματική θεραπεία.

#### Αποτελέσματα

Και οι δύο μελέτες κατέδειξαν αποτελεσματικότητα στο κύριο καταληκτικό σημείο, το οποίο ορίζεται ως η μέση μεταβολή της BCVA από την αρχική αξιολόγηση έως την μέση τιμή που υπολογίζεται από τις μετρήσεις στις επισκέψεις των εβδομάδων 40, 44 και 48 με βάση τη βαθμολογία γραμμάτων της Μελέτης Πρώιμης Θεραπείας Διαβητικής Αμφιβληστροειδοπάθειας (Early Treatment Diabetic

Retinopathy Study, ETDRS) (Πίνακας 2). Και στις δύο μελέτες, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με φαρισιμάμπη έως Q16W είχαν μη-κατώτερη μέση μεταβολή από την αρχική αξιολόγηση στην BCVA, σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με aflibercept Q8W. Οι βελτιώσεις της BCVA κατά την εβδομάδα 48 συγκριτικά με την αρχική τιμή παρουσιάζονται στην Εικόνα 1.

Το ποσοστό ασθενών σε κάθε ένα από τα διαφορετικά μεσοδιαστήματα θεραπείας κατά την εβδομάδα 48 στις μελέτες TENAYA και LUCERNE ήταν αντίστοιχα:

- Q16W, 46% και 45%
- Q12W, 34% και 33%
- Q8W, 20% και 22%

**Πίνακας 2: Εκβάσεις αποτελεσματικότητας στις επισκέψεις του κύριου καταληκτικού σημείου<sup>a</sup> στις μελέτες TENAYA και LUCERNE**

Εκβάσεις αποτελεσματικότητας	TENAYA		LUCERNE	
	Φαρισιμάμπη έως Q16W N = 334	Aflibercept Q8W N = 337	Φαρισιμάμπη έως Q16W N = 331	Aflibercept Q8W N = 327
Μέση μεταβολή στην BCVA, όπως μετρείται με τη βαθμολογία γραμμμάτων ETDRS από την αρχική αξιολόγηση (95% CI)	5,8 (4,6, 7,1)	5,1 (3,9, 6,4)	6,6 (5,3, 7,8)	6,6 (5,3, 7,8)
Διαφορά στη μέση τιμή LS (95% CI)	0,7 (-1,1, 2,5)		0,0 (-1,7, 1,8)	
Ποσοστό ασθενών με αύξηση ≥ 15 γράμματα σε σχέση με την αρχική αξιολόγηση (σταθμισμένο ποσοστό CMH, 95% CI)	20,0% (15,6%, 24,4%)	15,7% (11,9%, 19,6%)	20,2% (15,9%, 24,6%)	22,2% (17,7%, 26,8%)
Διαφορά στις τιμές σταθμισμένου CMH % (95% CI)	4,3% (-1,6%, 10,1%)		-2,0% (-8,3%, 4,3%)	
Ποσοστό ασθενών που αποφεύγουν απώλεια ≥ 15 γράμματα σε σχέση με την αρχική αξιολόγηση (σταθμισμένο ποσοστό CMH, 95% CI)	95,4% (93,0%, 97,7%)	94,1% (91,5%, 96,7%)	95,8% (93,6%, 98,0%)	97,3% (95,5%, 99,1%)
Διαφορά στις τιμές σταθμισμένου CMH % (95% CI)	1,3% (-2,2%, 4,8%)		-1,5% (-4,4%, 1,3%)	

<sup>a</sup>Μέση τιμή των εβδομάδων 40, 44 και 48

BCVA: Καλύτερα διορθωμένη οπτική οξύτητα

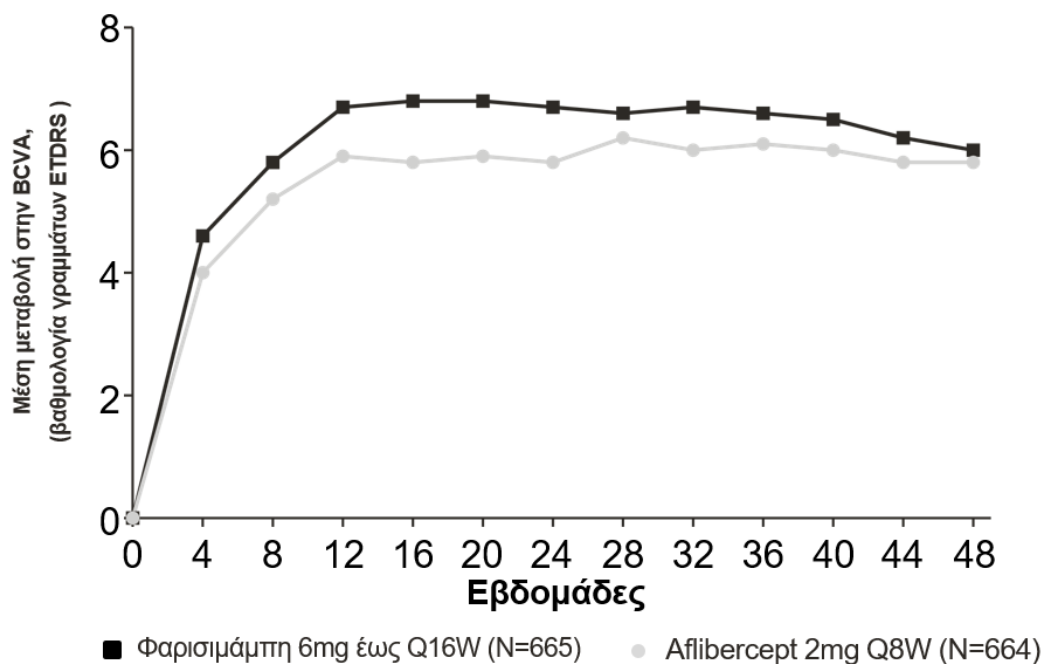
ETDRS: Μελέτη Πρώιμης Θεραπείας Διαβητικής Αμφιβληστροειδοπάθειας

CI: Διάστημα εμπιστοσύνης

LS: Ελάχιστα τετράγωνα

CMH: Μέθοδος Cochran–Mantel–Haenszel. Μια στατιστική δοκιμασία που δημιουργεί μια εκτίμηση της σχέσης με δυαδική έκβαση και χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση των κατηγορικών μεταβλητών.

**Εικόνα 1: Μέση μεταβολή της οπτικής οξύτητας από την αρχική αξιολόγηση έως την εβδομάδα 48. Συνδυασμένα δεδομένα από τις μελέτες TENAYA και LUCERNE**



Τόσο στη μελέτη TENAYA όσο και στη LUCERNE, οι βελτιώσεις της BCVA και του CST από την αρχική αξιολόγηση κατά την εβδομάδα 60 ήταν συγκρίσιμες μεταξύ των δύο σκελών θεραπείας και σύμφωνες με αυτές που παρατηρήθηκαν στην εβδομάδα 48.

Οι εκβάσεις αποτελεσματικότητας σε όλες τις υποομάδες που αξιολογήθηκαν (π.χ. ηλικία, φύλο, φυλή, αρχική οπτική οξύτητα, τύπος βλάβης, μέγεθος βλάβης) σε κάθε μελέτη και στη συγκεντρωτική ανάλυση ήταν συνεπείς με τα αποτελέσματα στους συνολικούς πληθυσμούς.

Σε όλες τις μελέτες, η φαρισιμάμπη έως Q16W κατέδειξε βελτίωση στα προκαθορισμένα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας της μέσης αλλαγής από την αρχική αξιολόγηση έως την εβδομάδα 48 στη συνολική βαθμολογία 25 στοιχείων του Ερωτηματολογίου Οφθαλμικής Λειτουργίας του Εθνικού Οφθαλμολογικού Ινστιτούτου (NEI VFQ-25), η οποία ήταν συγκρίσιμη με το aflibercept Q8W και ξεπέρασε το όριο των 4 βαθμών. Το μέγεθος αυτών των αλλαγών αντιστοιχεί σε κέρδος 15 γραμμμάτων στην BCVA.

Η συχνότητα των οφθαλμικών ανεπιθύμητων συμβάντων στον υπό μελέτη οφθαλμό ήταν 38,3% και 37,2% και τα μη οφθαλμικά ανεπιθύμητα συμβάντα ήταν 52,1% και 54,8%, έως την Εβδομάδα 48 στα σκέλη της φαρισιμάμπης και του aflibercept, αντίστοιχα (βλ. παράγραφο 4.4 και 4.8).

#### DME

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της φαρισιμάμπης αξιολογήθηκαν σε δύο τυχαιοποιημένες, πολυκεντρικές, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με δραστικό συγκριτικό φάρμακο, διετεείς μελέτες μη κατωτερότητας (YOSEMITE και RHINE) σε ασθενείς με DME. Στις δύο μελέτες εντάχθηκαν συνολικά 1891 ασθενείς, ενώ 1622 (86%) των ασθενών ολοκλήρωσαν τις μελέτες έως την εβδομάδα 100. Συνολικά 1887 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με τουλάχιστον μία δόση έως την εβδομάδα 56 (1262 έλαβαν φαρισιμάμπη). Οι ηλικίες των ασθενών κυμαίνονταν από 24 έως 91 έτη με μέση τιμή [SD] τα 62,2 [9,9] έτη. Ο συνολικός πληθυσμός περιλάμβανε ασθενείς που δεν είχαν λάβει στο παρελθόν αντι-VEGF (78%) και ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα VEGF πριν από τη συμμετοχή στη μελέτη (22%). Και στις δύο μελέτες, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 1:1:1 σε ένα από τα τρία σχήματα θεραπείας:

- Φαρισιμάμπη 6 mg Q8W μετά τις πρώτες 6 μηνιαίες δόσεις.
- Φαρισιμάμπη 6 mg με προσαρμοζόμενη δοσολόγηση έως και κάθε Q16W, χορηγούμενη σε διαστήματα 4, 8, 12 ή 16 εβδομάδων μετά τις πρώτες 4 μηνιαίες δόσεις.
- Aflibercept 2 mg Q8W μετά τις πρώτες 5 μηνιαίες δόσεις.

Στο σκέλος της προσαρμοζόμενης δοσολόγησης μέχρι Q16W, η δοσολόγηση ακολούθησε μια τυποποιημένη προσέγγιση θεραπείας-και-επέκτασης. Το μεσοδιάστημα μπορούσε να αυξηθεί σε στάδια των 4 εβδομάδων ή να μειωθεί σε στάδια των 4 ή των 8 εβδομάδων, με βάση την οπτική οξύτητα και/ή τα ανατομικά αποτελέσματα, χρησιμοποιώντας δεδομένα που ελήφθησαν μόνο σε επισκέψεις χορήγησης δόσης του φαρμάκου της μελέτης.

#### Αποτελέσματα

Και οι δύο μελέτες κατέδειξαν αποτελεσματικότητα στο κύριο καταληκτικό σημείο, το οποίο ορίζεται ως η μέση μεταβολή από την αρχική αξιολόγηση στην BCVA στο έτος 1 (μέση τιμή κατά τις επισκέψεις στις εβδομάδες 48, 52 και 56), μετρούμενη με τη βαθμολογία γραμμάτων ETDRS. Και στις δύο μελέτες, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με φαρισιμάμπη έως Q16W είχαν μη κατώτερη μέση μεταβολή από την αρχική αξιολόγηση στην BCVA, σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με aflibercept Q8W στο έτος 1, και αυτή η βελτίωση στην όραση διατηρήθηκε και κατά το έτος 2. Λεπτομερή αποτελέσματα και των δύο μελετών παρουσιάζονται στον Πίνακα 3, τον Πίνακα 4 και την Εικόνα 2 παρακάτω.

Μετά από 4 αρχικές μηνιαίες δόσεις, οι ασθενείς στο σκέλος της προσαρμοζόμενης δοσολόγησης φαρισιμάμπης έως και Q16W θα μπορούσαν να έχουν λάβει συνολικά μεταξύ του ελάχιστου 6 και του μέγιστου 21 συνολικών ενέσεων έως την εβδομάδα 96. Κατά την εβδομάδα 52, το 74% και το 71% των ασθενών στο σκέλος της προσαρμοζόμενης δοσολόγησης φαρισιμάμπης έως και Q16W πέτυχαν μεσοδιάστημα χορήγησης δόσης Q16W ή Q12W στις μελέτες YOSEMITE και RHINE, αντίστοιχα, (53% και 51% σε Q16W, 21% και 20% σε Q12W). Από αυτούς τους ασθενείς, το 75% και το 84% διατήρησαν τη δόση  $\geq$  Q12W χωρίς μείωση του μεσοδιαστήματος κάτω από Q12W έως την εβδομάδα 96. Από τους ασθενείς στο Q16W την εβδομάδα 52, το 70% και το 82% των ασθενών διατήρησαν τη δόση του Q16W χωρίς μείωση του μεσοδιαστήματος έως την εβδομάδα 96 στη YOSEMITE και στη RHINE, αντίστοιχα. Κατά την εβδομάδα 96, το 78% των ασθενών στο σκέλος της προσαρμοζόμενης δοσολόγησης φαρισιμάμπης έως και Q16W πέτυχε ένα μεσοδιάστημα δοσολόγησης Q16W ή Q12W και στις δύο μελέτες (60% και 64% στο Q16W, 18% και 14% στο Q12W). Το 4% και το 6% των ασθενών χρειάστηκαν μεσοδιάστημα Q8W και παρέμειναν σε δοσολόγηση  $\leq$  Q8W έως την εβδομάδα 96. Το 3% και το 5% έλαβαν μόνο δοσολόγηση Q4W στη YOSEMITE και στη RHINE, αντίστοιχα.

Λεπτομερή αποτελέσματα από τις αναλύσεις των μελετών YOSEMITE και RHINE παρατίθενται στον Πίνακα 3, τον Πίνακα 4 και στην Εικόνα 2 παρακάτω.

**Πίνακας 3: Εκβάσεις αποτελεσματικότητας στις επισκέψεις του κύριου καταληκτικού σημείου στο έτος 1<sup>ο</sup> και στο έτος 2<sup>ο</sup> στη μελέτη YOSEMITE**

Εκβάσεις αποτελεσματικότητας	YOSEMITE					
	Έτος 1			Έτος 2		
	Φαρισιμάμπη Q8W N = 315	Προσαρμοζό μενη δοσολόγηση φαρισιμάμπης έως Q16W N = 313	Aflibercept Q8W N = 312	Φαρισιμάμπη Q8W N = 262	Προσαρμοζό μενη δοσολόγηση φαρισιμάμπης έως Q16W N = 270	Aflibercept Q8W N = 259
Μέση μεταβολή στην BCVA, όπως μετριέται με τη βαθμολογία γραμμάτων ETDRS, από την αρχική αξιολόγηση (97,5% CI στο έτος 1 και 95% CI στο έτος 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)
Διαφορά στις μέσες τιμές LS (97,5% CI στο έτος 1 και 95% CI στο έτος 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)	
Ποσοστό ασθενών που είχαν αύξηση τουλάχιστον 15 γραμμμάτων στην BCVA σε σχέση με την αρχική αξιολόγηση (σταθμισμένο ποσοστό CMH, 95% CI στα έτη 1 και 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%)
Διαφορά στις τιμές σταθμισμένου CMH % (95% CI στα έτη 1 και 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%)	

Εκβάσεις αποτελεσματικότητας	YOSEMITE					
	Έτος 1			Έτος 2		
	Φαρισιμάμπη Q8W N = 315	Προσαρμοζόμενη δοσολόγηση φαρισιμάμπης έως Q16W N = 313	Aflibercept Q8W N = 312	Φαρισιμάμπη Q8W N = 262	Προσαρμοζόμενη δοσολόγηση φαρισιμάμπης έως Q16W N = 270	Aflibercept Q8W N = 259
Ποσοστό ασθενών που απέφυγαν μείωση τουλάχιστον 15 γραμμάτων στην BCVA σε σχέση με την αρχική αξιολόγηση (σταθμισμένο ποσοστό CMH, 95% CI στα έτη 1 και 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%)
Διαφορά στις τιμές σταθμισμένου CMH % (95% CI στα έτη 1 και 2)	-0,8% (-2,8%, 1,3%)	-0,3% (-2,2%, 1,5%)		-0,4% (-2,9%, 2,2%)	-0,2% (-2,6%, 2,2%)	

<sup>a</sup>Μέση τιμή των εβδομάδων 48, 52, 56. <sup>β</sup>Μέση τιμή των εβδομάδων 92, 96, 100

BVCA: Καλύτερα Διορθωμένη Οπτική Οξύτητα

ETDRS: Μελέτη Πρώιμης Θεραπείας Διαβητικής Αμφιβληστροειδοπάθειας

LS: Ελάχιστα τετράγωνα

CI: Διάστημα εμπιστοσύνης

CMH: Μέθοδος Cochran–Mantel–Haenszel. Μια στατιστική δοκιμασία που δημιουργεί μια εκτίμηση της σχέσης με δυαδική έκβαση και χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση των κατηγορικών μεταβλητών.

Σημείωση: Σταθμισμένο CMH % για το σκέλος του aflibercept παρουσιασμένο για τη σύγκριση με φαρισιμάμπη Q8W έναντι aflibercept. Ωστόσο, το αντίστοιχο σταθμισμένο CMH % για την προσαρμοζόμενη δοσολόγηση της φαρισιμάμπης έναντι aflibercept είναι παρόμοιο με αυτό που παρουσιάζεται πιο πάνω.

**Πίνακας 4: Εκβάσεις αποτελεσματικότητας στις επισκέψεις του κύριου καταληκτικού σημείου στο έτος 1<sup>ο</sup> και στο έτος 2<sup>ο</sup> στη μελέτη RHINE**

Εκβάσεις αποτελεσματικότητας	RHINE					
	Έτος 1			Έτος 2		
	Φαρισιμάμπη Q8W N = 317	Προσαρμοζό μενη δοσολόγηση φαρισιμάμπη ς έως Q16W N = 319	Aflibercept Q8W N = 315	Φαρισιμάμπη Q8W N = 259	Προσαρμοζό μενη δοσολόγηση φαρισιμάμπη ς έως Q16W N = 282	Aflibercept Q8W N = 254
Μέση μεταβολή στην BCVA, όπως μετριέται με τη βαθμολογία γραμμάτων ETDRS από την αρχική αξιολόγηση (97,5% CI στο έτος 1 και 95% CI στο έτος 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)
Διαφορά στις μεσες τιμές LS (97,5% CI στο έτος 1 και 95% CI στο έτος 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)	
Ποσοστό ασθενών που είχαν αύξηση τουλάχιστον 15 γραμμάτων στην BCVA σε σχέση με την αρχική αξιολόγηση (σταθμισμένο ποσοστό CMH, 95% CI στα έτη 1 και 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%)
Διαφορά στις τιμές σταθμισμένου CMH % (95% CI στα έτη 1 και 2)	3,5% (-4,0%, 11,1%)	-2,0% (-9,1%, 5,2%)		0,8% (-7,4%, 9,0%)	-8% (-15,7%, - 0,3%)	



Εκβάσεις αποτελεσματικότητας	RHINE					
	Έτος 1			Έτος 2		
	Φαρισιμάμπη Q8W N = 317	Προσαρμοζόμενη δοσολόγηση φαρισιμάμπης έως Q16W N = 319	Aflibercept Q8W N = 315	Φαρισιμάμπη Q8W N = 259	Προσαρμοζόμενη δοσολόγηση φαρισιμάμπης έως Q16W N = 282	Aflibercept Q8W N = 254
Ποσοστό ασθενών που απέφυγαν μείωση τουλάχιστον 15 γραμμάτων στην BCVA σε σχέση με την αρχική αξιολόγηση (σταθμισμένο ποσοστό CMH, 95% CI στα έτη 1 και 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%)
Διαφορά στις τιμές σταθμισμένου CMH % (95% CI στα έτη 1 και 2)	0,3% (-1,6%, 2,1%)	0,0% (-1,8%, 1,9%)		-1,0% (-3,9%, 1,9%)	-0,7% (-3,5%, 2,0%)	

<sup>a</sup>Μέση τιμή των εβδομάδων 48, 52, 56. <sup>β</sup>Μέση τιμή των εβδομάδων 92, 96, 100

BCVA: Καλύτερα Διορθωμένη Οπτική Οξύτητα

ETDRS: Μελέτη Πρώιμης Θεραπείας Διαβητικής Αμφιβληστροειδοπάθειας

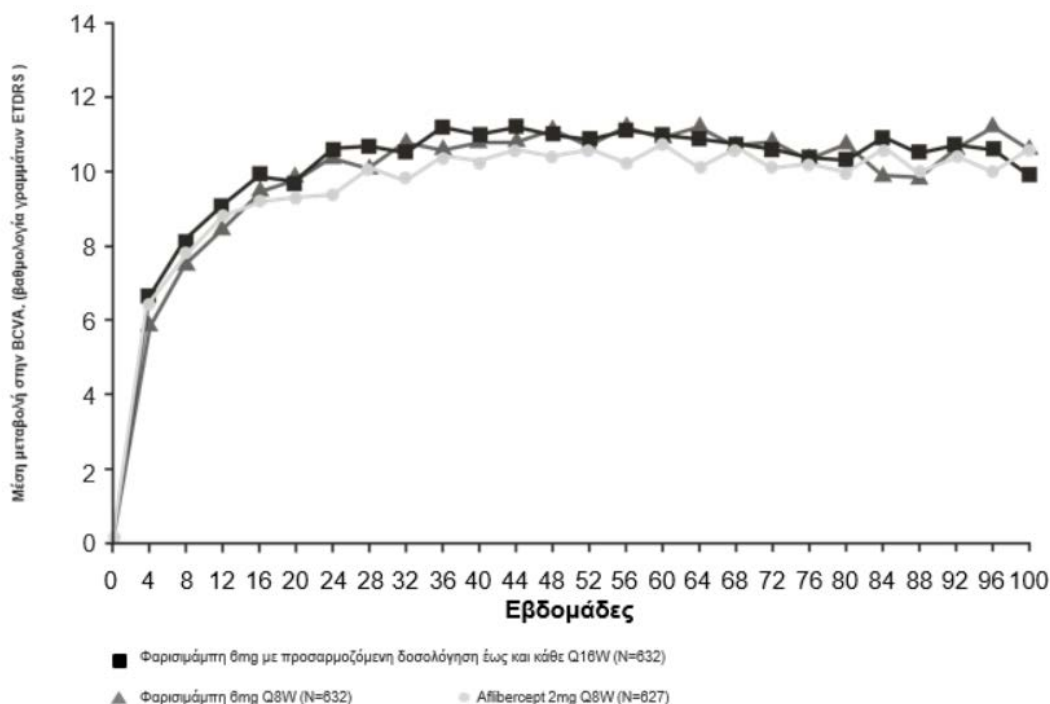
LS: Ελάχιστα τετράγωνα

CI: Διάστημα εμπιστοσύνης

CMH: Μέθοδος Cochran–Mantel–Haenszel. Μια στατιστική δοκιμασία που δημιουργεί μια εκτίμηση της σχέσης με δυαδική έκβαση και χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση των κατηγορικών μεταβλητών.

Σημείωση: Σταθμισμένο CMH % για το σκέλος του aflibercept παρουσιασμένο για τη σύγκριση με φαρισιμάμπη Q8W έναντι aflibercept. Ωστόσο, το αντίστοιχο σταθμισμένο CMH % για την προσαρμοζόμενη δοσολόγηση φαρισιμάμπης έναντι aflibercept είναι παρόμοιο με αυτό που παρουσιάζεται πιο πάνω.

**Εικόνα 2: Μέση μεταβολή της οπτικής οξύτητας από την αρχική αξιολόγηση έως το έτος 2 (εβδομάδα 100). Συνδυασμένα αποτελέσματα από τις μελέτες YOSEMITE και RHINE**



Οι εκβάσεις αποτελεσματικότητας σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει στο παρελθόν θεραπεία με αντι-VEGF παράγοντες πριν από τη συμμετοχή στη μελέτη και σε όλες τις άλλες υποομάδες που αξιολογήθηκαν (π.χ. ανά ηλικία, φύλο, φυλή, αρχική τιμή HbA1c, αρχική οπτική οξύτητα) σε κάθε μελέτη ήταν συνεπή με τα αποτελέσματα των συνολικών πληθυσμών.

Σε όλες τις μελέτες, η φαρισιμάμπη Q8W και η προσαρμοζόμενη δοσολόγηση φαρισιμάμπης έως και Q16W κατέδειξαν βελτιώσεις στα προκαθορισμένα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας της μέσης μεταβολής από την αρχική αξιολόγηση έως την εβδομάδα 52 στη συνολική βαθμολογία NEI VFQ-25, που ήταν συγκρίσιμες με το aflibercept Q8W και ξεπέρασαν το όριο των 4 βαθμών. Η φαρισιμάμπη Q8W και η προσαρμοζόμενη δοσολόγηση φαρισιμάμπης έως και Q16W έδειξαν επίσης κλινικά σημαντικές βελτιώσεις στα προκαθορισμένα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας της μεταβολής από την αρχική αξιολόγηση έως την εβδομάδα 52 στις βαθμολογίες NEI VFQ-25 για τις κοντινές δραστηριότητες, τις δραστηριότητες απόστασης και τις δραστηριότητες οδήγησης οι οποίες ήταν συγκρίσιμες με το aflibercept Q8W. Το μέγεθος αυτών των αλλαγών αντιστοιχεί σε κέρδος 15 γραμμμάτων στην BCVA. Συγκρίσιμα ποσοστά ασθενών που έλαβαν φαρισιμάμπη Q8W, φαρισιμάμπη σε προσαρμοζόμενη δοσολόγηση έως Q16W και aflibercept Q8W παρουσίασαν μία κλινικά σημαντική βελτίωση  $\geq 4$  βαθμών στη συνολική βαθμολογία NEI VFQ-25 σε σχέση με την αρχική αξιολόγηση, κατά την εβδομάδα 52, ένα προκαθορισμένο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας. Αυτά τα αποτελέσματα είχαν διατηρηθεί στην εβδομάδα 100.

Μια πρόσθετη βασική έκβαση αποτελεσματικότητας στις μελέτες DME ήταν η μεταβολή στην Κλίμακα Βαρύτητας της Διαβητικής Αμφιβληστροειδοπάθειας της Μελέτης Πρώιμης Θεραπείας Διαβητικής Αμφιβληστροειδοπάθειας (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Diabetic Retinopathy Severity Scale, ETDRS-DRSS) από την αρχική αξιολόγηση έως την εβδομάδα 52. Από τους 1891 ασθενείς που εντάχθηκαν στις μελέτες YOSEMITE και RHINE, 708 και 720 ασθενείς ήταν αξιολογήσιμοι για τα καταληκτικά σημεία DR.

Οι βαθμολογίες ETDRS-DRSS κατά την αρχική αξιολόγηση κυμαίνονταν από 10 έως 71.

Η πλειονότητα των ασθενών, περίπου 60%, είχαν μέτριας έως βαριάς μορφής μη παραγωγική DR (DRSS 43/47/53) κατά την αρχική αξιολόγηση.

Το ποσοστό ασθενών που παρουσίασαν βελτίωση κατά  $\geq 2$  βαθμίδες και  $\geq 3$  βαθμίδες από την αρχική αξιολόγηση στην ETDRS-DRSS κατά την εβδομάδα 52 και την εβδομάδα 96 παρουσιάζονται στον Πίνακα 5 και στον Πίνακα 6 παρακάτω.

**Πίνακας 5: Ποσοστό ασθενών που πέτυχαν βελτίωση κατά  $\geq 2$  βαθμίδες και  $\geq 3$  βαθμίδες στη βαθμολογία ETDRS-DRSS κατά την εβδομάδα 52 και την εβδομάδα 96 σε σχέση με την αρχική αξιολόγηση στη μελέτη YOSEMITE (αξιολογήσιμος πληθυσμός DR)**

	YOSEMITE					
	52 Εβδομάδες			96 Εβδομάδες		
	Φαρισιμάμπη Q8W n = 237	Προσαρμοζόμενη δοσολόγηση φαρισιμάμπης έως Q16W n = 242	Aflibercept Q8W n = 229	Φαρισιμάμπη Q8W n = 220	Προσαρμοζόμενη δοσολόγηση φαρισιμάμπης έως Q16W n = 234	Aflibercept Q8W n = 221
Ποσοστό ασθενών με βελτίωση κατά $\geq 2$	46,0%	42,5%	35,8%	51,4%	42,8%	42,2%

βαθμίδες στην ETDRS-DRSS από την αρχική αξιολόγηση (σταθμισμένο ποσοστό CMH)						
Σταθμισμένη διαφορά (97,5% CI στο έτος 1, 95% στο έτος 2)	10,2% (1,6%, 18,7%)	6,1% (-2,4%, 14,6%)		9,1% (0,0%, 18,2%)	0,0% (-8,9%, 8,9%)	
Ποσοστό ασθενών με βελτίωση κατά $\geq 3$ βαθμίδες στην ETDRS-DRSS από την αρχική αξιολόγηση (σταθμισμένο ποσοστό CMH)	16,8%	15,5%	14,7%	22,4%	14,6%	20,9%
Σταθμισμένη διαφορά (95% CI στο έτος 1 και στο έτος 2)	2,1% (-4,3%, 8,6%)	0,6% (-5,8%, 6,9%)		1,5% (-6,0%, 9,0%)	-6,7% (-13,6%, 0,1%)	

ETDRS-DRSS: Κλίμακα Βαρύτητας Διαβητικής Αμφιβληστροειδοπάθειας της Μελέτης Πρώιμης Θεραπείας Διαβητικής Αμφιβληστροειδοπάθειας

CI: Διάστημα Εμπιστοσύνης

CMH: Μέθοδος Cochran–Mantel–Haenszel. Μια στατιστική δοκιμασία που δημιουργεί μια εκτίμηση της σχέσης με δυαδική έκβαση και χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση των κατηγορικών μεταβλητών.

Σημείωση: Σταθμισμένο CMH % για το σκέλος aflibercept παρουσιασμένο για τη σύγκριση με φαρισιμάμπη Q8W έναντι aflibercept. Ωστόσο, το αντίστοιχο σταθμισμένο CMH % για την προσαρμοσμένη δοσολόγηση φαρισιμάμπης έναντι aflibercept είναι παρόμοιο με αυτό που παρουσιάζεται πιο πάνω.

**Πίνακας 6: Ποσοστό ασθενών που πέτυχαν βελτίωση κατά  $\geq 2$  βαθμίδες και  $\geq 3$  βαθμίδες στη βαθμολογία ETDRS-DRSS κατά την εβδομάδα 52 και την εβδομάδα 96 σε σχέση με την αρχική αξιολόγηση στη μελέτη RHINE (αξιολογήσιμος πληθυσμός DR)**

	RHINE					
	52 Εβδομάδες			96 Εβδομάδες		
	Φαρισιμάμπη Q8W n = 231	Προσαρμοζόμενη δοσολόγηση φαρισιμάμπης έως Q16W n = 251	Aflibercept Q8W n = 238	Φαρισιμάμπη Q8W n = 214	Προσαρμοζόμενη δοσολόγηση φαρισιμάμπης έως Q16W n = 228	Aflibercept Q8W n = 203
Ποσοστό ασθενών με	44,2%	43,7%	46,8%	53,5%	44,3%	43,8%

βελτίωση κατά $\geq 2$ βαθμίδες στην ETDRS-DRSS από την αρχική αξιολόγηση (σταθμισμένο ποσοστό CMH)						
Σταθμισμένη διαφορά (97,5% CI στο έτος 1, 95% στο έτος 2)	-2,6% (-11,3%, 6,2%)	-3,5% (-12,1%, 5,1%)		9,7% (0,4%, 19,1%)	0,3% (-8,9%, 9,5%)	
Ποσοστό ασθενών με βελτίωση κατά $\geq 3$ βαθμίδες στην ETDRS-DRSS από την αρχική αξιολόγηση (σταθμισμένο ποσοστό CMH)	16,7%	18,9%	19,4%	25,1%	19,3%	21,8%
Σταθμισμένη διαφορά (95% CI στο έτος 1 και στο έτος 2)	-0,2% (-5,8%, 5,3%)	-1,1% (-8,0%, 5,9%)		3,3% (-4,6%, 11,3%)	-2,7% (-10,2%, 4,8%)	

ETDRS-DRSS: Κλίμακα Βαρύτητας Διαβητικής Αμφιβληστροειδοπάθειας της Μελέτης Πρώιμης Θεραπείας Διαβητικής Αμφιβληστροειδοπάθειας

CI: Διάστημα Εμπιστοσύνης

CMH: Μέθοδος Cochran–Mantel–Haenszel. Μια στατιστική δοκιμασία που δημιουργεί μια εκτίμηση της σχέσης με δυαδική έκβαση και χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση των κατηγορικών μεταβλητών.

Σημείωση: Σταθμισμένο CMH % για το σκέλος aflibercept παρουσιασμένο για τη σύγκριση με φαρισιμάμπη Q8W έναντι aflibercept. Ωστόσο, το αντίστοιχο σταθμισμένο CMH % για την προσαρμοσμένη δοσολόγηση φαρισιμάμπης έναντι aflibercept είναι παρόμοιο με αυτό που παρουσιάζεται πιο πάνω.

Οι επιδράσεις της θεραπείας στις αξιολογήσιμες υποομάδες (πχ ανά προηγούμενη αντί-VEGF θεραπεία, ηλικία, φύλο, φυλή, HbA1c κατά την αρχική αξιολόγηση και οπτική οξύτητα κατά την αρχική αξιολόγηση) σε κάθε μελέτη ήταν γενικά συνεπείς με τα αποτελέσματα στο συνολικό πληθυσμό.

Οι επιδράσεις της θεραπείας στις υποομάδες ανά βαρύτητα DR κατά την αρχική αξιολόγηση ήταν διαφορετικές και παρουσίασαν τις μεγαλύτερες βελτιώσεις κατά  $\geq 2$  βαθμίδες στην DRSS μεταξύ των ασθενών με μέτριας βαρύτητας και βαριάς μορφής μη παραγωγική DR, με περίπου 90% των ασθενών να επιτυγχάνουν βελτίωση σταθερά σε όλα τα σκέλη θεραπείας και στις δύο μελέτες.

Η συχνότητα των οφθαλμικών ανεπιθύμητων συμβάντων στη μελέτη ήταν 49,7%, 49,2% και 45,4% και τα μη οφθαλμικά ανεπιθύμητα συμβάντα ήταν 73,0%, 74,2% και 75,7% έως την Εβδομάδα 100, στα σκέλη φαρισιμάμπης Q8W, φαρισιμάμπης έως Q16W και aflibercept Q8W, αντίστοιχα (βλ. παράγραφο 4.4 και 4.8).

## Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με τη φαρισιμάμπη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην nAMD και την DME (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Η φαρισιμάμπη χορηγείται ενδοϋαλοειδικά ώστε να ασκήσει τοπικές επιδράσεις στον οφθαλμό.

### Απορρόφηση και κατανομή

Με βάση μια ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού (που περιλάμβανε nAMD και DME, N = 2.246), οι μέγιστες συγκεντρώσεις ελεύθερης (μη δεσμευμένης στον VEGF-A και στην Ang-2) φαρισιμάμπης στο πλάσμα (C<sub>max</sub>) εκτιμάται ότι παρουσιάζονται περίπου 2 ημέρες μετά τη δόση. Η μέση (±SD [τυπική απόκλιση]) C<sub>max</sub> στο πλάσμα εκτιμάται ότι είναι 0,23 (0,07) μg/ml και 0,22 (0,07) μg/ml σε ασθενείς με nAMD και DME, αντίστοιχα. Μετά από επαναλαμβανόμενες χορηγήσεις, οι χαμηλότερες μέσες συγκεντρώσεις ελεύθερης φαρισιμάμπης στο πλάσμα προβλέπεται να είναι 0,002-0,003 μg/ml για τη χορήγηση δόσης Q8W.

Η φαρισιμάμπη παρουσίασε δόσοεξαρτώμενη φαρμακοκινητική (με βάση τη C<sub>max</sub> και το AUC) στο εύρος δόσης από 0,5 mg έως 6 mg. Δεν υπήρξε εμφανής συσσώρευση της φαρισιμάμπης στο υαλοειδές ή στο πλάσμα μετά από μηνιαία χορήγηση δόσης.

Οι μέγιστες συγκεντρώσεις ελεύθερης φαρισιμάμπης στο πλάσμα προβλέπεται να είναι περίπου 600 και 6000 φορές χαμηλότερες από ό,τι στο υδατοειδές υγρό και στο υαλοειδές σώμα, αντίστοιχα. Κατά συνέπεια, είναι απίθανη η εκδήλωση συστηματικών φαρμακοδυναμικών επιδράσεων, γεγονός το οποίο υποστηρίζεται περαιτέρω από την απουσία σημαντικών αλλαγών στις συγκεντρώσεις του ελεύθερου VEGF και Ang-2 στο πλάσμα μετά από θεραπεία με φαρισιμάμπη στις κλινικές μελέτες.

Η ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού έχει καταδείξει μια επίδραση της ηλικίας και του σωματικού βάρους στην οφθαλμική και τη συστηματική φαρμακοκινητική της φαρισιμάμπης αντίστοιχα. Η επίδραση και στις δύο περιπτώσεις θεωρείται ότι δεν έχει κλινική σημασία. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

### Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Η φαρισιμάμπη είναι ένας θεραπευτικός παράγοντας που βασίζεται σε πρωτεΐνη και συνεπώς ο μεταβολισμός και η αποβολή της δεν έχουν πλήρως χαρακτηριστεί. Η φαρισιμάμπη αναμένεται να καταβολίζεται στα λυσοσώματα σε μικρά πεπτιδία και αμινοξέα, τα οποία μπορεί να αποβάλλονται από τους νεφρούς, με τρόπο παρόμοιο με αυτόν της αποβολής της ενδογενούς IgG.

Το προφίλ συγκέντρωσης-χρόνου φαρισιμάμπης στο πλάσμα μειώθηκε παράλληλα με το προφίλ συγκέντρωσης-χρόνου στο υαλοειδές και στο υδατοειδές. Ο εκτιμώμενος μέσος χρόνος ημίσειας ζωής στον οφθαλμό και ο φαινομενικός συστηματικός χρόνος ημίσειας ζωής της φαρισιμάμπης είναι 7,5 ημέρες.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Ηλικιωμένοι*

Στις τέσσερις κλινικές μελέτες Φάσης III, περίπου το 60% (1,149/1,929) των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν θεραπεία με φαρισιμάμπη ήταν ηλικίας  $\geq 65$  ετών. Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού έδειξε κάποια επίδραση της ηλικίας στην οφθαλμική φαρμακοκινητική της φαρισιμάμπης στον οφθαλμό. Η επίδραση θεωρήθηκε μη κλινικά σημαντική. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω (βλέπε παράγραφο 4.2).

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν έχουν διενεργηθεί ειδικές μελέτες με τη φαρισιμάμπη σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Η φαρμακοκινητική ανάλυση των ασθενών στις τέσσερις κλινικές μελέτες Φάσης III, εκ των οποίων το 64% είχε νεφρική δυσλειτουργία (ήπιου βαθμού 38%, μέτριου βαθμού 24% και σοβαρού βαθμού 2%), δεν ανέδειξε διαφορές αναφορικά με τη συστηματική φαρμακοκινητική της φαρισιμάμπης μετά από ενδοϋαλοειδική χορήγηση της φαρισιμάμπης. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2).

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν έχουν διενεργηθεί ειδικές μελέτες με τη φαρισιμάμπη σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Ωστόσο, δεν απαιτούνται ειδικές εκτιμήσεις σε αυτόν τον πληθυσμό, επειδή ο μεταβολισμός πραγματοποιείται μέσω πρωτεόλυσης και δεν εξαρτάται από την ηπατική λειτουργία. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2).

#### Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί.

Η συστηματική φαρμακοκινητική της φαρισιμάμπης δεν επηρεάζεται από τη φυλή. Το φύλο δεν έχει καταδειχθεί ότι έχει σχετική κλινική επίδραση στη συστηματική φαρμακοκινητική της φαρισιμάμπης. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες για την καρκινογόνο ή τη μεταλλαξιογόνο δράση της φαρισιμάμπης.

Σε εγκύους πιθήκους cynomolgus, οι IV ενέσεις φαρισιμάμπης που οδηγούσαν σε έκθεση στον ορό (C<sub>max</sub>) μεγαλύτερη κατά περισσότερες από 500 φορές από τη μέγιστη έκθεση στον άνθρωπο δεν προκάλεσαν τοξικότητα στην ανάπτυξη ή τερατογένεση και δεν είχαν επίδραση στο βάρος ή στη δομή του πλακούντα, παρότι, με βάση τη φαρμακολογική της επίδραση, η φαρισιμάμπη θα πρέπει να θεωρείται δυνητικά τερατογόνα και εμβρυοτοξική.

Η συστηματική έκθεση μετά από οφθαλμική χορήγηση της φαρισιμάμπης είναι πολύ χαμηλή.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

L-ιστιδίνη  
Οξικό οξύ 30% (για ρύθμιση του pH)  
L-μεθειονίνη  
Πολυσορβικό 20  
Νάτριο χλωριούχο  
D-Σακχαρόζη  
Ύδωρ για ενέσιμα

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

30 μήνες

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Πριν από τη χρήση, το μη ανοιγμένο φιαλίδιο μπορεί να διατηρηθεί σε θερμοκρασία δωματίου, στους 20°C έως 25°C, για έως 24 ώρες.

Βεβαιωθείτε ότι η ένεση χορηγείται αμέσως μετά την παρασκευή της δόσης.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

0,24 ml στείρου διαλύματος σε γυάλινο φιαλίδιο με πώμα εισχώρησης επικαλυμμένο με καουτσούκ, σφραγισμένο με πώμα αλουμινίου με πλαστικό κίτρινο αποσπώμενο δίσκο.

Μέγεθος συσκευασίας 1 φιαλιδίου και 1 αμβλείας βελόνας μεταφοράς με φίλτρο (18 gauge x 1½ ίντσες, 1,2 mm x 40 mm, 5µm).

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Μην ανακινείτε.

Το φιαλίδιο περιέχει περισσότερη από τη συνιστώμενη δόση των 6 mg. Ο όγκος πλήρωσης του φιαλιδίου (0,24 ml) δεν πρέπει να χρησιμοποιείται στο σύνολό του. Η περίσσεια του όγκου θα πρέπει να αποβάλλεται πριν από την ένεση. Η ένεση ολόκληρου του όγκου του φιαλιδίου θα προκαλέσει υπερδοσολογία. Η δόση της ένεσης πρέπει να οριστεί στην ένδειξη δόσης 0,05 ml, δηλαδή 6 mg φαρισιμάμπης.

Το Vabysmo θα πρέπει να ελέγχεται οπτικά κατά την αφαίρεση από το ψυγείο και πριν από τη χορήγηση. Εάν υπάρχουν ορατά σωματίδια ή θολρότητα, το φιαλίδιο δεν πρέπει να χρησιμοποιείται.

Το περιεχόμενο του φιαλιδίου και η βελόνα μεταφοράς με φίλτρο είναι στείρα και προορίζονται για μία μόνο χρήση. Μην το χρησιμοποιείτε εάν η συσκευασία, το φιαλίδιο ή/και η βελόνα μεταφοράς με φίλτρο έχουν υποστεί ζημιά ή εάν έχει παρέλθει η ημερομηνία λήξης. Λεπτομερείς οδηγίες χρήσης παρέχονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/22/1683/001

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.



## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ (ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ(ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ)  
ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ  
ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) της(των) βιολογικώς δραστικής(ών) ουσίας(ών)

Roche Diagnostics GmbH  
Nonnenwald 2  
Penzberg  
82377  
Γερμανία

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των  
παρτίδων

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Str 1  
Grenzach-Whylen  
79639  
Γερμανία

**B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I:  
Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

**Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

• **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται  
στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται  
στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης  
επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6  
μήνες από την έγκριση.

**Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ  
ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

• **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και  
παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που  
παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες  
εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν από τη διάθεση του Vabysmo σε κάθε Κράτος Μέλος, ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρέπει να συμφωνήσει σχετικά με το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού προγράμματος, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, των τρόπων διανομής και οποιονδήποτε άλλων πτυχών του προγράμματος, με την Εθνική Αρχή.

Το εκπαιδευτικό πρόγραμμα στοχεύει στην επαρκή πληροφόρηση των ασθενών/φροντιστών για τους κινδύνους του Vabysmo, τα βασικά σημεία και συμπτώματα αυτών των κινδύνων και για το πότε πρέπει να αναζητήσουν επείγουσα εξέταση από το ιατρό τους, με στόχο την ελαχιστοποίηση των κινδύνων και τυχόν επακόλουθων επιπλοκών, ενθαρρύνοντας την έγκαιρη παρέμβαση.

Ο ΚΑΚ θα πρέπει να διασφαλίσει ότι, σε κάθε Κράτος Μέλος στο οποίο κυκλοφορεί το Vabysmo, όλοι οι ασθενείς/φροντιστές που αναμένεται να χρησιμοποιήσουν το Vabysmo έχουν πρόσβαση/λαμβάνουν το ακόλουθο εκπαιδευτικό πακέτο:

- Πακέτο πληροφοριών για τον ασθενή

Το πακέτο πληροφοριών για τον ασθενή αποτελείται από το φύλλο οδηγιών χρήσης για τον ασθενή και τον οδηγό για τον ασθενή/φροντιστή.

Ο οδηγός για τον ασθενή παρέχεται σε γραπτή και ηχητική μορφή και θα περιλαμβάνει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:

- Μια περιγραφή της νεοαγγειακής ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας (nAMD) και του διαβητικού οιδήματος της ωχράς κηλίδας(DME)
- Μια περιγραφή του Vabysmo, του τρόπου δράσης του, καθώς και τι πρέπει να αναμένουν από τη θεραπεία με το Vabysmo
- Μια περιγραφή των βασικών σημείων και συμπτωμάτων των βασικών κινδύνων που σχετίζονται με το Vabysmo, δηλαδή της λοιμώδους ενδοφθαλμίτιδας και της ενδοφθάλμιας φλεγμονής
- Μια περιγραφή για το πότε πρέπει να αναζητήσουν επείγουσα εξέταση από τον πάροχο υγειονομικής περίθαλψης σε περίπτωση που παρουσιαστούν σημεία και συμπτώματα αυτών των κινδύνων
- Συστάσεις για επαρκή φροντίδα μετά την ένεση

- **Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων**

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα παρακάτω μέτρα:

<b>Περιγραφή</b>	<b>Αναμενόμενη ημερομηνία</b>
Μια πολυκεντρική, ανοιχτής επισήμανσης μελέτη επέκτασης για την αξιολόγηση της μακροπρόθεσμης ασφάλειας και ανεκτικότητας της φαρσιμάμπης σε ασθενείς με nAMD	Q1 2025
Μια πολυκεντρική, ανοιχτής επισήμανσης μελέτη επέκτασης για την αξιολόγηση της μακροπρόθεσμης ασφάλειας και ανεκτικότητας της φαρσιμάμπης σε ασθενείς με DME	Q4 2024

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Vabysmo 120 mg/ml ενέσιμο διάλυμα  
φαρισιμάμπη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Ένα ml διαλύματος περιέχει 120 mg φαρισιμάμπης  
Κάθε φιαλίδιο περιέχει 28,8 mg φαρισιμάμπης (120 mg/ml).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Επίσης περιέχονται: L-ιστιδίνη, οξικό οξύ, L-μεθειονίνη, πολυσορβικό 20, νάτριο χλωριούχο, σακχαρόζη, ύδωρ για ενέσιμα.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Ενέσιμο διάλυμα  
1 x 0,24 ml φιαλίδιο  
1 βελόνα με φίλτρο

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Μία μόνο χρήση  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση  
Ενδοϋαλοειδική χρήση  
Εφάπαξ δόση: 6 mg/0,05 ml  
28,8 mg/0,24 ml

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο  
Μην καταψύχετε  
Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/22/1683/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ  
ΕΤΙΚΕΤΑ  
ΦΙΑΛΙΔΙΟ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Vabysmo 120 mg/ml ενέσιμο διάλυμα  
φαρισμάμπη  
Ενδοϋαλοειδική χρήση

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ<, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ>**

Lot

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

28,8 mg/0,24 ml

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**



## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

### Vabysmo 120 mg/ml ενέσιμο διάλυμα φαρισιμάμπη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Vabysmo και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Vabysmo
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Vabysmo
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Vabysmo
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το Vabysmo και ποια είναι η χρήση του

#### Τι είναι το Vabysmo και ποια είναι η χρήση του

Το Vabysmo περιέχει τη δραστική ουσία φαρισιμάμπη, η οποία ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αντινεοαγγειογενετικοί παράγοντες.

Το Vabysmo χορηγείται με ένεση στο μάτι από τον γιατρό σας, για τη θεραπεία διαταραχών του ματιού των ενηλίκων που ονομάζονται:

- νεοαγγειακή (υγρού τύπου) ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας (nAMD),
- διαταραχή της όρασης λόγω διαβητικού οιδήματος της ωχράς κηλίδας (DME).

Αυτές οι διαταραχές προσβάλλουν την ωχρά κηλίδα, το κεντρικό τμήμα του αμφιβληστροειδούς (η φωτοευαίσθητη στιβάδα στο πίσω μέρος του ματιού) που είναι υπεύθυνο για τη λεπτομερή, κεντρική όραση. Η nAMD προκαλείται από την ανάπτυξη παθολογικών αιμοφόρων αγγείων από τα οποία διαφεύγει αίμα και υγρό μέσα στην ωχρά κηλίδα, και η DME προκαλείται από αιμοφόρα αγγεία από τα οποία διαφεύγει υγρό που προκαλεί οίδημα της ωχράς κηλίδας.

#### Πώς δρα το Vabysmo

Το Vabysmo αναγνωρίζει και αναστέλλει ειδικά τη δράση των πρωτεϊνών που ονομάζονται αγγειοποιητίνη-2 και αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας A. Όταν αυτές οι πρωτεΐνες υπάρχουν σε επίπεδα υψηλότερα από το φυσιολογικό, μπορούν να προκαλέσουν την ανάπτυξη παθολογικών αιμοφόρων αγγείων και/ή να προκαλέσουν βλάβη στα φυσιολογικά αγγεία, με αποτέλεσμα διαρροή υγρού στην ωχρά κηλίδα, προκαλώντας έτσι οίδημα ή βλάβη τα οποία μπορεί να επηρεάσουν αρνητικά την όραση του ασθενούς. Συνδεδεμένο με αυτές τις πρωτεΐνες, το Vabysmo μπορεί να αναστείλει τη δράση τους και να αποτρέψει την ανάπτυξη παθολογικών αγγείων, τη διαφυγή και το οίδημα. Το Vabysmo μπορεί να βελτιώσει την ασθένεια και/ή να επιβραδύνει την επιδείνωση της ασθένειας και, συνεπώς, να διατηρήσει ή ακόμα και να βελτιώσει την όρασή σας.

## 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Vabysmo

### Μην χρησιμοποιήσετε το Vabysmo:

- σε περίπτωση αλλεργίας στη φαρισιμάμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν έχετε ενεργή ή πιθανολογούμενη λοίμωξη στο μάτι ή γύρω από αυτό.
- εάν έχετε πόνο ή ερυθρότητα στο μάτι σας (φλεγμονή του ματιού).

Εάν κάποιο από αυτά ισχύει για εσάς, ενημερώστε τον γιατρό σας. Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί το Vabysmo.

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν λάβετε το Vabysmo:

- εάν έχετε γλαύκωμα (μια πάθηση του ματιού που συνήθως προκαλείται από υψηλή πίεση στο μάτι).
- εάν έχετε ιστορικό φωταψιών ή μυοψιών (σκούρα σωματίδια που αιωρούνται στο οπτικό σας πεδίο) και εάν έχετε αιφνίδια αύξηση του μεγέθους ή του αριθμού των σωματιδίων.
- εάν έχετε υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση στο μάτι κατά τις τελευταίες τέσσερις εβδομάδες ή εάν έχετε προγραμματίσει χειρουργική επέμβαση στο μάτι στις επόμενες τέσσερις εβδομάδες.
- εάν είχατε στο παρελθόν οποιαδήποτε πάθηση του ματιού ή είχατε υποβληθεί σε οφθαλμολογικές θεραπείες.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν:

- παρουσιάσετε ξαφνική απώλεια της όρασης.
- παρουσιάσετε σημεία πιθανής λοίμωξης ή φλεγμονής του ματιού, όπως αυξημένη ερυθρότητα του ματιού, πόνο στο μάτι, αυξημένη δυσφορία στο μάτι, θολή ή μειωμένη όραση, αυξημένο αριθμό μικρών σωματιδίων στην όραση σας, αυξημένη ευαισθησία στο φως.

Ακόμα, είναι σημαντικό να γνωρίζετε τα εξής:

- η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Vabysmo όταν χορηγείται ταυτόχρονα και στα δύο μάτια δεν έχουν μελετηθεί και η χρήση με αυτόν τον τρόπο μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης ανεπιθύμητων ενεργειών.
- σε ορισμένους ασθενείς, οι ενέσεις με το Vabysmo μπορεί να προκαλέσουν προσωρινή αύξηση στην πίεση του ματιού (ενδοφθάλμια πίεση) εντός 60 λεπτών από την ένεση. Ο γιατρός σας θα την παρακολουθεί μετά από κάθε ένεση.
- ο γιατρός σας θα ελέγξει εάν έχετε άλλους παράγοντες κινδύνου που μπορεί να αυξήσουν την πιθανότητα ρήξης ή αποκόλλησης μιας από τις στιβάδες στο πίσω μέρος του ματιού (αποκόλληση ή ρήξη του αμφιβληστροειδούς και αποκόλληση ή ρήξη του μελάγχρου επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς), στην οποία περίπτωση το Vabysmo πρέπει να χορηγείται με προσοχή.

Όταν χορηγούνται κάποια φάρμακα που δρουν με τον ίδιο τρόπο όπως το Vabysmo, είναι γνωστό πως υπάρχει κίνδυνος ανάπτυξης θρόμβων αίματος που μπορούν να αποφράξουν τα αιμοφόρα αγγεία (αρτηριακά θρομβοεμβολικά συμβάντα), γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε καρδιακή προσβολή ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Καθώς μικρές ποσότητες του φαρμάκου μπορεί να εισέλθουν στο αίμα, υπάρχει ο θεωρητικός κίνδυνος να προκύψουν τέτοια συμβάντα μετά την ένεση του Vabysmo στο μάτι.

Υπάρχει μόνο περιορισμένη εμπειρία στη θεραπεία:

- ασθενών με ενεργές λοιμώξεις.
- ασθενών με nAMD 85 ετών και άνω.
- ασθενών με DME λόγω διαβήτη τύπου I.
- διαβητικών με υψηλές μέσες τιμές σακχάρου στο αίμα (Hb1c πάνω από 10%).

- διαβητικών με οφθαλμική νόσο που προκαλείται από διαβήτη που ονομάζεται παραγωγική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια.
- διαβητικών με υψηλή αρτηριακή πίεση μεγαλύτερη από 140/90 mmHg και νόσο των αιμοφόρων αγγείων.
- ασθενών με DME που λαμβάνουν ενέσεις σε διαστήματα μικρότερα από κάθε 8 εβδομάδες για μεγάλο χρονικό διάστημα.

Υπάρχει μόνο περιορισμένη εμπειρία στη θεραπεία ασθενών που λαμβάνουν ενέσεις σε διαστήματα μικρότερα από κάθε 8 εβδομάδες για μεγάλο χρονικό διάστημα και αυτοί οι ασθενείς μπορεί να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών.

Δεν υπάρχει εμπειρία στη θεραπεία:

- διαβητικών με μη ελεγχόμενη υψηλή αρτηριακή πίεση.

Εάν οτιδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για εσάς, ο γιατρός σας θα λάβει υπόψη του αυτήν την έλλειψη πληροφοριών κατά τη θεραπεία σας με Vabysmo.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Η χρήση του Vabysmo σε παιδιά και εφήβους δεν έχει μελετηθεί, επειδή η nAMD και το DME παρουσιάζονται κυρίως σε ενήλικες.

### **Άλλα φάρμακα και Vabysmo**

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν χρησιμοποιείτε, έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε άλλα φάρμακα.

### **Κόηση και θηλασμός**

Το Vabysmo δεν έχει μελετηθεί σε έγκυες γυναίκες. Το Vabysmo δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν το πιθανό όφελος για την ασθενή υπερτερεί του πιθανού κινδύνου για το αγέννητο μωρό.

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο.

Ο θηλασμός δε συνιστάται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Vabysmo, καθώς δεν είναι γνωστό εάν το Vabysmo περνάει στο ανθρώπινο γάλα.

Οι γυναίκες οι οποίες μπορούν να μείνουν έγκυες πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον τρεις μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας με Vabysmo. Εάν μείνετε έγκυος ή νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Μετά την ένεση με το Vabysmo, μπορεί να παρουσιάσετε προσωρινά προβλήματα όρασης (για παράδειγμα θολή όραση). Μην οδηγείτε και μη χρησιμοποιείτε μηχανήματα για όσο διάστημα διαρκούν αυτά τα προβλήματα.

### **Το Vabysmo περιέχει νάτριο**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

### **3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Vabysmo**

## Πως δίνεται το Vabysmo

Η συνιστώμενη δόση είναι 6 mg φαρισιμάμπης.

Νεοαγγειακή (υγρού τύπου) ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας (nAMD)

- Θα λαμβάνετε θεραπεία με μία ένεση κάθε μήνα για τους πρώτους 4 μήνες.
- Από το σημείο αυτό και έπειτα, μπορεί να κάνετε ενέσεις έως κάθε 4 μήνες. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει τη συχνότητα των ενέσεων με βάση την κατάσταση του ματιού σας.

Διαταραχή της όρασης λόγω διαβητικού οιδήματος της ωχράς κηλίδας (DME)

- Θα λαμβάνετε θεραπεία με μία ένεση κάθε μήνα για τους πρώτους 4 μήνες.
- Από το σημείο αυτό και έπειτα, μπορεί να κάνετε ενέσεις έως κάθε 4 μήνες. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει τη συχνότητα των ενέσεων με βάση την κατάσταση του ματιού σας.

## Τρόπος χορήγησης

Το Vabysmo χορηγείται με ένεση στο μάτι (ενδοϋαλοειδική ένεση) από γιατρό με εμπειρία στη διενέργεια ενέσεων στο μάτι.

Πριν από την ένεση, ο γιατρός σας θα χρησιμοποιήσει ένα αντισηπτικό οφθαλμικό διάλυμα για να καθαρίσει προσεκτικά το μάτι σας, με σκοπό την αποτροπή λοίμωξης. Ο γιατρός σας θα σας χορηγήσει οφθαλμικές σταγόνες (τοπικό αναισθητικό) για να μουδιάσει το μάτι σας έτσι ώστε να μειώσει ή να αποτρέψει τον πόνο από την ένεση.

## Για πόσο διάστημα διαρκεί η θεραπεία με το Vabysmo

Αυτή είναι μια μακροχρόνια θεραπεία, η οποία πιθανόν θα συνεχίζεται για μήνες ή έτη. Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί τακτικά την κατάστασή σας για να ελέγχει ότι η θεραπεία έχει το επιθυμητό αποτέλεσμα. Ανάλογα με την ανταπόκρισή σας στη θεραπεία με το Vabysmo, ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να αλλάξετε σε πιο συχνή ή σε λιγότερο συχνή χορήγηση δόσης.

## Εάν παραλείψετε μια δόση του Vabysmo

Εάν παραλείψετε μια δόση, προγραμματίστε ένα νέο ραντεβού με τον γιατρό σας όσο το δυνατόν συντομότερα.

## Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Vabysmo

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας προτού διακόψετε τη θεραπεία. Η διακοπή της θεραπείας μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο απώλειας της όρασης και η όρασή σας μπορεί να επιδεινωθεί.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό σας.

### 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από την ένεση με Vabysmo προέρχονται είτε από το φάρμακο, είτε από τη διαδικασία της ένεσης και επηρεάζουν κυρίως το μάτι.

**Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές**

Επικοινωνήστε **αμέσως** με τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω, τα οποία αποτελούν σημεία αλλεργικής αντίδρασης, φλεγμονής ή λοίμωξης:

- πόνος στο μάτι, αυξημένη δυσφορία, αυξημένη ερυθρότητα του ματιού, θολή ή μειωμένη όραση, αυξημένο αριθμό μικρών σωματιδίων στην όραση ή αυξημένη ευαισθησία στο φως. Αυτά είναι σημεία πιθανής λοίμωξης, φλεγμονής του ματιού ή αλλεργικής αντίδρασης.
- αιφνίδια μείωση ή αλλαγή της όρασης.

### **Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να παρουσιαστούν μετά τη θεραπεία με Vabysmo περιλαμβάνουν αυτές που αναφέρονται πιο κάτω.

Οι περισσότερες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ήπιες έως μέτριας βαρύτητας και γενικά εξαφανίζονται εντός μίας εβδομάδας μετά από κάθε ένεση.

Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας εάν κάποια από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες γίνει πιο σοβαρή.

**Πολύ συχνές** (ενδέχεται να επηρεάζουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- Θολός φακός στο μάτι (καταρράκτης)

**Συχνές** (ενδέχεται να επηρεάζουν έως και 1 στα 10 άτομα):

- Ρήξη του αμφιβληστροειδούς (της στιβάδας στο πίσω μέρος του ματιού που ανιχνεύει το φως) ή ενός από τα πέταλά του
- Αύξηση της πίεσης μέσα στο μάτι (αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση)
- Αιμορραγία από τα μικρά αιμοφόρα αγγεία στην εξωτερική στιβάδα του ματιού (αιμορραγία του επιπεφυκότα)
- Μετακινούμενα σωματίδια ή σκούρα σχήματα στην όραση σας (εξιδρώματα του υαλοειδούς σώματος)
- Πόνος στο μάτι
- Αυξημένη παραγωγή δακρύων (δακρύρροια αυξημένη)

**Όχι συχνές** (ενδέχεται να επηρεάζουν έως 1 στα 100 άτομα):

- Σοβαρή φλεγμονή ή λοίμωξη εντός του οφθαλμού (ενδοφθαλμίτιδα)
- Φλεγμονή της ουσίας που μοιάζει με γέλη μέσα στο μάτι/κόκκινο μάτι (υαλίτιδα)
- Φλεγμονή της ίριδας και των γειτονικών της ιστών μέσα στο μάτι (ιρίτιδα, ιριδοκυκλίτιδα, ραγοειδίτιδα)
- Αιμορραγία μέσα στο μάτι (αιμορραγία στο υαλοειδές σώμα)
- Χαραγή του κερατοειδούς, βλάβη στη διάφανη στιβάδα του βολβού του ματιού που καλύπτει την ίριδα (εκδορά του κερατοειδούς)
- Ερεθισμός του ματιού
- Δυσφορία στο μάτι
- Φαγούρα (κνησμός του ματιού)
- Κόκκινο μάτι (υπεραιμία του οφθαλμού/ επιπεφυκότα)
- Αίσθημα ξένου σώματος στο μάτι
- Θαμπή όραση
- Μειωμένη οξύτητα όρασης (μειωμένη οπτική οξύτητα)

**Σπάνιες** (ενδέχεται να επηρεάζουν έως 1 στα 1.000 άτομα):

- Αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς
- Προσωρινά μειωμένη οξύτητα της όρασης (η οπτική οξύτητα μειώνεται παροδικά)

Όταν χορηγούνται ορισμένα φάρμακα που δρουν με παρόμοιο τρόπο με το Vabysmo, είναι γνωστό ότι υπάρχει κίνδυνος θρόμβων του αίματος οι οποίοι φράζουν τα αιμοφόρα αγγεία (αρτηριακά θρομβοεμβολικά συμβάντα), τα οποία μπορεί να οδηγήσουν σε καρδιακή προσβολή ή εγκεφαλικό. Καθώς μικρές ποσότητες του φαρμάκου εισέρχονται στο αίμα, υπάρχει ένας θεωρητικός κίνδυνος τέτοιων συμβάντων μετά την ένεση του Vabysmo στο μάτι.

## Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).<sup>\*</sup> Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

### 5. Πώς να φυλάσσετε το Vabysmo

Ο γιατρός, ο φαρμακοποιός ή ο νοσοκόμος σας είναι υπεύθυνοι για τη σωστή αποθήκευση αυτού του φαρμάκου και τη σωστή απόρριψη οποιουδήποτε αχρησιμοποίητου προϊόντος. Οι ακόλουθες πληροφορίες προορίζονται για επαγγελματίες υγείας.

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρος που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην ετικέτα μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Πριν από τη χρήση, το μη ανοιγμένο φιαλίδιο μπορεί να διατηρείται σε θερμοκρασία δωματίου, στους 20°C έως 25°C, για έως 24 ώρες.

### 6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### Τι περιέχει το Vabysmo

- Η δραστική ουσία είναι η φαρισιμάμπη. Ένα ml ενέσιμου διαλύματος περιέχει 120 mg φαρισιμάμπης. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 28,8 mg φαρισιμάμπης σε 0,24 ml διαλύματος. Αυτό παρέχει μια χρησιμοποιήσιμη ποσότητα για τη χορήγηση μίας εφάπαξ δόσης 0,05 ml διαλύματος που περιέχει 6 mg φαρισιμάμπης.
- Τα άλλα συστατικά είναι: L-ιστιδίνη, οξικό οξύ 30%, L-μεθειονίνη, νάτριο χλωριούχο, σακχαρόζη, πολυσορβικό 20, ύδωρ για ενέσιμα

#### Εμφάνιση του Vabysmo και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Vabysmo είναι ένα διαυγές έως οπαλίζον, άχρωμο έως ανοικτό καφέ-κίτρινο διάλυμα.

Μέγεθος συσκευασίας ενός γυάλινου φιαλιδίου και μίας στείρας αμβλείας βελόνα μεταφοράς με φίλτρο των 5 μm (18 gauge x 1½ ίντσες, 1,2 mm x 40 mm) για μία μόνο χρήση.

#### Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Γερμανία

## Παρασκευαστής

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Str 1  
Grenzach-Whylen  
79639  
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 23 446 800

### **Danmark**

Roche a/s  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

### **Malta**

(See Ireland)

### **Deutschland**

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

### **Nederland**

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

### **Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

### **Norge**

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

### **Ελλάδα**

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

### **Österreich**

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

### **España**

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

### **Polska**

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

### **France**

Roche  
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

### **Portugal**

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

### **Hrvatska**

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

### **România**

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

### **Ireland**

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

### **Slovenija**

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

### **Ísland**

Roche a/s  
c/o Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

### **Slovenská republika**

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



**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

<----->

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Προτού ξεκινήσετε:

- Διαβάστε προσεκτικά όλες τις οδηγίες προτού χρησιμοποιήσετε το Vabysmo.
- Το κιτ του Vabysmo περιλαμβάνει ένα γυάλινο φιαλίδιο και μια βελόνα μεταφοράς με φίλτρο. Το γυάλινο φιαλίδιο προορίζεται για μία μόνο δόση. Η βελόνα με φίλτρο προορίζεται για μία μόνο χρήση.
- Το Vabysmo θα πρέπει να φυλάσσεται σε ψυγείο, σε θερμοκρασίες μεταξύ 2°C έως 8°C.

**Μην** καταψύχετε.

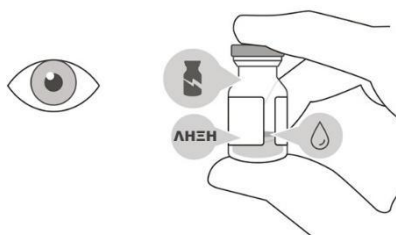
**Μην** ανακινείτε.

- Αφήστε το Vabysmo να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου, στους 20°C έως 25°C, προτού προχωρήσετε με τη χορήγηση. Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο αρχικό κουτί για να προστατευτεί από το φως.
- Το φιαλίδιο του Vabysmo μπορεί να διατηρηθεί σε θερμοκρασία δωματίου για έως 24 ώρες.
- Το φιαλίδιο του Vabysmo θα πρέπει να επιθεωρείται οπτικά πριν από τη χορήγηση. Το Vabysmo είναι ένα διαφανές έως οπαλίζον και άχρωμο έως ανοικτό καφέ-κίτρινο υγρό διάλυμα.

**Μην** το χρησιμοποιείτε εάν υπάρχουν ορατά σωματίδια, θολερότητα ή αποχρωματισμός.

**Μην** το χρησιμοποιείτε εάν η συσκευασία, το φιαλίδιο και/ή η βελόνα μεταφοράς με φίλτρο έχουν λήξει, έχουν υποστεί ζημιά ή έχουν παραβιαστεί (βλ. **Εικόνα Α**).

- Χρησιμοποιήστε άσηπτη τεχνική για να προετοιμάσετε την ενδοϋαλοειδική ένεση.



Εικόνα Α

Οδηγίες για τη χρήση του φιαλιδίου:

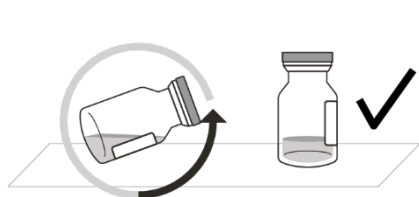
**1.** Συγκεντρώστε τα ακόλουθα εφόδια:

- Ένα φιαλίδιο του Vabysmo (περιλαμβάνεται)
- Μία στείρα, αμβλεία βελόνα μεταφοράς με φίλτρο των 5 μικρών, μεγέθους 18 gauge x 1½ ίντσες, 1,2 mm x 40 mm (περιλαμβάνεται)
- Μία στείρα σύριγγα Luer lock του 1 ml με ένδειξη δόσης 0,05 ml (**δεν περιλαμβάνεται**)
- Μία στείρα βελόνα ένεσης των 30 gauge x ½ ίντσα (**δεν περιλαμβάνεται**)

**Σημειώνεται** ότι η βελόνα ένεσης των 30 gauge συνιστάται για την αποφυγή αυξημένων πιέσεων κατά την ένεση που μπορεί να συναντήσετε με τις βελόνες μικρότερης διαμέτρου.

- Τολύπιο οινόπνεύματος (**δεν περιλαμβάνεται**).

2. Αφού το αφαιρέσετε από τη συσκευασία, τοποθετήστε το φιαλίδιο όρθιο σε μια επίπεδη επιφάνεια (για περίπου 1 λεπτό), ώστε να διασφαλιστεί ότι όλο το υγρό συγκεντρώνεται στον πυθμένα του φιαλιδίου (βλ. **Εικόνα Β**). Χτυπήστε απαλά το φιαλίδιο με το δάχτυλό σας (βλ. **Εικόνα Γ**), καθώς υγρό μπορεί να έχει κολλήσει στην κορυφή του φιαλιδίου.



Εικόνα Β

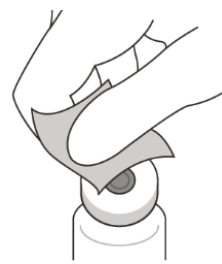


Εικόνα Γ

3. Αφαιρέστε το αποσπώμενο πώμα από το φιαλίδιο (βλ. **Εικόνα Δ**) και σκουπίστε το διάφραγμα του φιαλιδίου με ένα τούλιπο οιοπνεύματος (βλ. **Εικόνα Ε**).

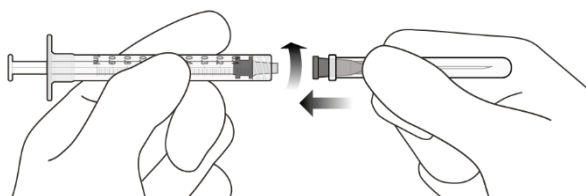


Εικόνα Δ



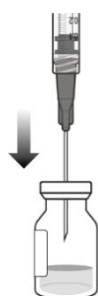
Εικόνα Ε

4. Συνδέστε με άσηπτο και σταθερό τρόπο τη βελόνα μεταφοράς με φίλτρο 18 gauge x 1½ ίντσα που περιλαμβάνεται, σε μία σύριγγα Luer lock του 1 ml (βλ. **Εικόνα ΣΤ**).

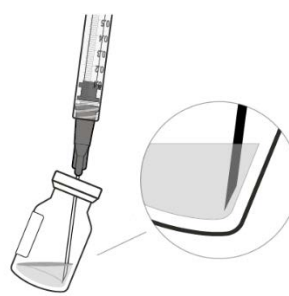


Εικόνα ΣΤ

5. Χρησιμοποιώντας άσηπτη τεχνική, πιέστε τη βελόνα μεταφοράς με φίλτρο στο κέντρο του διαφράγματος του φιαλιδίου (βλ. **Εικόνα Ζ**), σπρώξτε την εντελώς προς τα μέσα και έπειτα γείρετε το φιαλίδιο ελαφρά, έτσι ώστε η βελόνα να ακουμπά το όριο του πυθμένα του φιαλιδίου (βλ. **Εικόνα Η**).

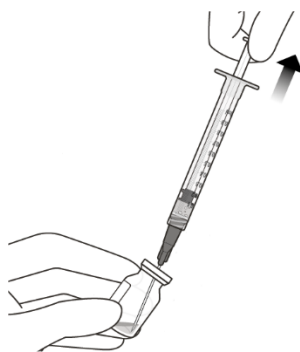


Εικόνα Ζ



Εικόνα Η

6. Κρατήστε το φιαλίδιο σε ελαφρά κλίση και αναρροφήστε **αργά** όλο το υγρό από το φιαλίδιο (βλ. **Εικόνα Θ**). Κρατήστε τη μύτη της βελόνας μεταφοράς με φίλτρο βυθισμένη στο υγρό, ώστε να αποφύγετε την είσοδο αέρα.

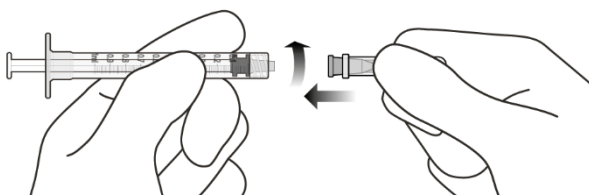


Εικόνα Θ

7. Βεβαιωθείτε ότι έχετε τραβήξει το έμβολο επαρκώς προς τα πίσω κατά την κένωση του φιαλιδίου, έτσι ώστε να αδειάσετε πλήρως τη βελόνα μεταφοράς με φίλτρο (βλ. **Εικόνα Θ**).
8. Αποσυνδέστε τη βελόνα μεταφοράς με φίλτρο από τη σύριγγα και απορρίψτε την σύμφωνα με τους τοπικούς κανονισμούς.

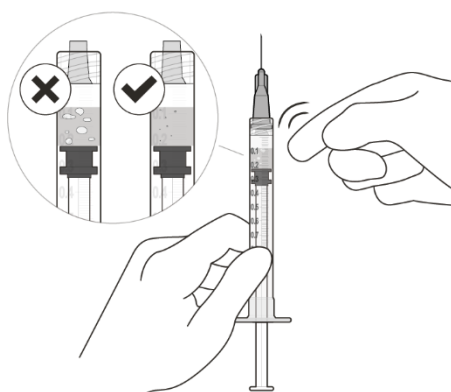
**Μη χρησιμοποιείτε τη βελόνα μεταφοράς με φίλτρο για την ενδοϋαλοειδική ένεση.**

9. Συνδέστε με άσηπτο και σταθερό τρόπο μια βελόνα ένεσης 30 gauge x ½ ίντσα στη σύριγγα Luer lock (βλ. **Εικόνα Ι**).



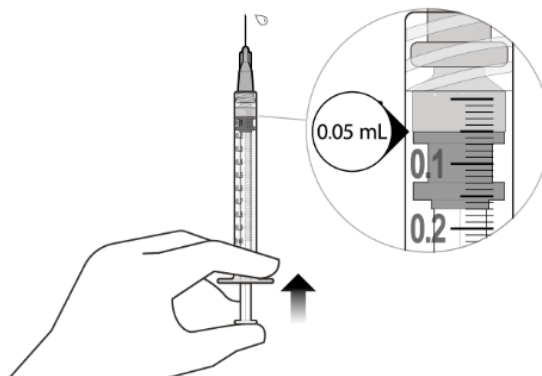
Εικόνα Ι

10. Αφαιρέστε προσεκτικά το πλαστικό προστατευτικό από τη βελόνα, τραβώντας το ευθεία.
11. Για να ελέγξετε για φυσαλίδες αέρα, κρατήστε τη σύριγγα με τη βελόνα στραμμένη προς τα πάνω. Εάν υπάρχουν φυσαλίδες αέρα, χτυπήστε ελαφρά τη σύριγγα με το δάχτυλό σας έως ότου οι φυσαλίδες ανέβουν στην κορυφή (βλ. **Εικόνα ΙΑ**).



Εικόνα ΙΑ

12. Αποβάλετε προσεκτικά τον αέρα από τη σύριγγα και τη βελόνα και πιέστε **αργά** το έμβολο έτσι ώστε να ευθυγραμμίσετε το ελαστικό άκρο του πώματος εισχώρησης με την ένδειξη δόσης 0,05 ml. Η σύριγγα είναι έτοιμη για την ένεση (βλ. **Εικόνα IB**). Βεβαιωθείτε ότι η ένεση χορηγείται **αμέσως** μετά την παρασκευή της δόσης.



Εικόνα IB

13. Διενεργήστε την ένεση αργά, έως ότου το ελαστικό πώμα εισχώρησης φθάσει στο τέλος της σύριγγας, έτσι ώστε να χορηγήσετε τον όγκο 0,05 ml. Επιβεβαιώστε τη χορήγηση της πλήρους δόσης, ελέγχοντας ότι το ελαστικό πώμα εισχώρησης έχει φθάσει στο τέλος του κυλίνδρου της σύριγγας.

**Ο υπερβολικός όγκος θα πρέπει να αποβάλλεται πριν από την ένεση. Η δόση της ένεσης πρέπει να ρυθμιστεί στην ένδειξη δόσης των 0,05 ml για να αποφευχθεί η υπερδοσολογία.**

Κάθε υπόλειμμα ή αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.