ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vabysmo 120 mg/mL soluzione iniettabile
Vabysmo 120 mg/mL soluzione iniettabile in siringa preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un mL di soluzione contiene 120 mg di faricimab.

Siringa preriempita

Ogni siringa preriempita contiene 21 mg di faricimab in 0,175 mL di soluzione. Ciò fornisce una quantità utile alla somministrazione di una singola dose di soluzione da 0,05 mL, contenente 6 mg di faricimab.

Flaconcino

Ogni flaconcino contiene 28,8 mg di faricimab in 0,24 mL di soluzione. Ciò fornisce una quantità utile alla somministrazione di una singola dose di soluzione da 0,05 mL, contenente 6 mg di faricimab.

Faricimab è un anticorpo umanizzato prodotto in coltura cellulare di mammifero (cellule ovariche di criceto cinese - CHO), con l'uso della tecnologia del DNA ricombinante.

Eccipienti con effetto noto

Ogni soluzione da 0,05 mL contiene 0,02 mg di polisorbato e 0,07 mg di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniezione)

Soluzione da limpida a opalescente, da incolore a giallo-brunastra, con pH di 5,5 e osmolalità di 270-370 mOsm/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Vabysmo è indicato per il trattamento di pazienti adulti con:
- degenerazione maculare di tipo neovascolare (umida) correlata all'età (*neovascular Age-related Macular Degeneration* - nAMD);
- compromissione della visione causata da edema maculare diabetico (*Diabetic Macular Oedema* - DME);
- compromissione della visione causata da edema maculare secondario a occlusione della vena retinica (*Retinal Vein Occlusion* - RVO; RVO di ramo o RVO centrale).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Questo medicinale deve essere somministrato da un medico qualificato esperto in iniezioni intravitreali.

Posologia

Degenerazione maculare neovascolare (umida) correlata all'età (nAMD)

La dose raccomandata è di 6 mg (0,05 mL di soluzione), somministrati attraverso iniezione intravitreale ogni 4 settimane (una volta al mese) per le prime 3 dosi.

Successivamente, si raccomanda una valutazione dell'attività della malattia basata sugli esiti anatomici e/o visivi del paziente a 16 e/o 20 settimane dall'inizio del trattamento, in modo tale che il trattamento possa essere personalizzato. Nei pazienti senza attività della malattia deve essere presa in considerazione la somministrazione di faricimab ogni 16 settimane (4 mesi). Nei pazienti con attività di malattia deve essere preso in considerazione il trattamento ogni 8 settimane (2 mesi) o 12 settimane (3 mesi). Se gli esiti anatomici e/o visivi cambiano, l'intervallo di trattamento deve essere adeguato di conseguenza e si deve procedere alla riduzione dell'intervallo se gli esiti anatomici e/o visivi peggiorano (vedere paragrafo 5.1). Esistono dati limitati sulla sicurezza di intervalli di trattamento pari o inferiori alle 8 settimane tra le iniezioni (vedere paragrafo 4.4). Le visite di monitoraggio tra le somministrazioni devono essere pianificate sulla base dello stato del paziente e a discrezione del medico; tuttavia, non vi è obbligo di monitoraggio mensile tra le iniezioni.

Compromissione della visione causata da edema maculare diabetico (DME) ed edema maculare secondario a occlusione della vena retinica (RVO)

La dose raccomandata è di 6 mg (0,05 mL di soluzione) somministrata attraverso iniezione intravitreale ogni 4 settimane (una volta al mese). Possono essere necessarie 3 o più iniezioni mensili consecutive.

Successivamente, il trattamento viene personalizzato secondo l'approccio "trattare ed estendere" (*treat-and-extend*). Sulla base della valutazione clinica degli esiti anatomici e/o visivi del paziente, l'intervallo di somministrazione può essere esteso fino a 4 settimane. Se gli esiti anatomici e/o visivi cambiano, l'intervallo di trattamento deve essere, di conseguenza, adeguato e, se gli esiti anatomici e/o visivi peggiorano, si deve procedere alla riduzione dell'intervallo (vedere paragrafo 5.1). Non sono stati studiati intervalli di trattamento tra le somministrazioni inferiori a 4 settimane e maggiori di 4 mesi. Le visite di monitoraggio tra le somministrazioni devono essere pianificate sulla base dello stato del paziente e a discrezione del medico; tuttavia, non vi è obbligo di monitoraggio mensile tra le somministrazioni.

Durata del trattamento

Questo medicinale deve essere considerato per il trattamento a lungo termine. Se gli esiti visivi e/o anatomici indicano che il paziente non sta ottenendo beneficio dalla prosecuzione del trattamento, la terapia deve essere interrotta.

Dose ritardata o saltata

Se una dose viene ritardata o saltata, il paziente deve essere valutato dal medico alla prima visita utile successiva e proseguire la somministrazione a discrezione del medico stesso.

Popolazioni speciali

Anziani
Nei pazienti di età uguale o superiore a 65 anni, non è necessaria alcuna correzione della dose (vedere paragrafo 5.2). Nei pazienti con nAMD e RVO di età uguale o superiore a 85 anni, i dati sulla sicurezza sono limitati (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione renale
Nei pazienti con compromissione renale, non è necessaria alcuna correzione della dose (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica
Nei pazienti con compromissione epatica, non è necessaria alcuna correzione della dose (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica
Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di questo medicinale nella popolazione pediatrica per le indicazioni di nAMD, DME e RVO.

Modo di somministrazione

Solo per uso intravitreale. Ogni siringa preriempita o flaconcino deve essere usato solo per il trattamento di un singolo occhio.

Prima della somministrazione, Vabysmo deve essere visivamente ispezionato per escludere la presenza di particelle e alterazioni del colore. Se presenti, la siringa preriempita o il flaconcino non devono essere utilizzati.

La procedura di iniezione intravitreale deve essere effettuata in condizioni asettiche che comprendono la disinfezione chirurgica delle mani, telo e blefarostato (o equivalente) sterili. Prima di eseguire la procedura intravitreale è necessario valutare attentamente l'anamnesi del paziente per stabilire se in passato si siano manifestate reazioni da ipersensibilità (vedere paragrafo 4.8). Prima dell'iniezione occorre somministrare un'adeguata anestesia e applicare un microbicida topico ad ampio spettro per disinfettare la cute perioculare, la palpebra e la superficie oculare.

Siringa preriempita
La siringa preriempita contiene un eccesso di volume. Il volume in eccesso deve essere espulso prima dell'iniezione della dose raccomandata. L'iniezione dell'intero volume della siringa preriempita potrebbe risultare in un sovradosaggio.

Per espellere le bolle d'aria e il medicinale in eccesso, premere lentamente l'asta dello stantuffo fino a quando l'estremità inferiore della cupola del tappo in gomma è allineata con il segno graduato che indica la dose di 0,05 mL (vedere paragrafi 4.9 e 6.6).

L'ago-filtro per l'iniezione (incluso nella confezione) deve essere inserito da 3,5 a 4,0 mm nella cavità vitrea, posteriormente al limbus, evitando il meridiano orizzontale e mirando verso il centro del bulbo. Si procede quindi a iniettare lentamente il volume dell'iniezione di 0,05 mL. Per le iniezioni successive deve essere usato un punto diverso della sclera.

Flaconcino
L'ago per l'iniezione (30 gauge x 0,5 pollici, non incluso nella confezione) deve essere inserito nella cavità vitrea 3,5-4,0 mm, posteriormente al limbus, evitando il meridiano orizzontale e mirando verso il centro del bulbo. Si procede quindi a iniettare lentamente il volume dell'iniezione di 0,05 mL. Per le iniezioni successive deve essere usato un punto diverso della sclera.

Monitoraggio post-iniezione

Dopo l'iniezione, il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Subito dopo l'iniezione intravitreale, i pazienti devono essere monitorati per rilevare un eventuale innalzamento della pressione intraoculare. Un monitoraggio adeguato può consistere nel controllo della perfusione della testa del nervo ottico o nella tonometria. Se necessario, devono essere disponibili apparecchiature sterili per la paracentesi.

Dopo l'iniezione intravitreale, ai pazienti deve essere raccomandato di segnalare immediatamente eventuali sintomi indicativi di endoftalmite (per es., perdita della vista, dolore oculare, arrossamento oculare, fotofobia, annebbiamento della vista).

Per istruzioni sulla manipolazione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 CONTROINDICAZIONI

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Infezioni oculari o perioculari attive o sospette.

Infiammazione intraoculare attiva.

4.4 AVVERTENZE SPECIALI E PRECAUZIONI D'IMPIEGO

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Reazioni correlate all'iniezione intravitreale

Le iniezioni intravitreali, comprese quelle di faricimab, sono state associate a endoftalmite, infiammazione intraoculare, distacco regmatogeno della retina, lacerazione retinica e cataratta traumatica iatrogena (vedere paragrafo 4.8). Quando si somministra Vabysmo, bisogna sempre utilizzare opportune tecniche asettiche di iniezione. Ai pazienti deve essere raccomandato di segnalare immediatamente eventuali sintomi indicativi di endoftalmite, quali dolore, perdita della visione, fotofobia, visione annebbiata, mosche volanti o arrossamento, o una qualsiasi delle suddette reazioni avverse per consentire, senza ritardi, una gestione tempestiva e adeguata. I pazienti, che con maggiore frequenza vengono sottoposti a iniezioni, possono essere maggiormente esposti al rischio di complicazioni da procedura.

Aumenti della pressione intraoculare

Entro 60 minuti dalle iniezioni intravitreali, incluse quelle di faricimab, sono stati osservati aumenti transitori della pressione intraoculare (Intraocular pressure - IOP) (vedere paragrafo 4.8). Nei pazienti con glaucoma scarsamente controllato è necessario adottare precauzioni particolari (non iniettare Vabysmo mentre la IOP è $\geq$ 30 mmHg). In tutti i casi, sia la IOP, sia la perfusione della testa del nervo ottico devono essere monitorate e gestite adeguatamente.

Effetti sistemici

Dopo l'iniezione intravitreale di inibitori del fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF), sono stati segnalati eventi avversi sistemici, inclusi eventi tromboembolici arteriosi e sussiste il rischio teorico che questi eventi possano essere correlati all'inibizione del VEGF. Nelle sperimentazioni cliniche con faricimab, condotte su pazienti con nAMD, DME e RVO, è stato registrato un basso tasso

di incidenza di eventi tromboembolici arteriosi, in linea con quanto osservato in altri studi clinici i cui pazienti sono stati trattati con inibitori anti-VEGF.. Nei pazienti con DME con pressione sanguigna alta (≥ 140/90 mmHg) e malattia vascolare e nei pazienti con nAMD e RVO di età ≥ 85 anni, esistono dati limitati sulla sicurezza del trattamento con faricimab.

Immunogenicità

Poiché si tratta di una proteina ad uso terapeutico, esiste un potenziale di immunogenicità con faricimab (vedere paragrafo 4.8). Ai pazienti deve essere raccomandato di riferire al medico eventuali segni o sintomi di infiammazione intraoculare, quali perdita della visione, dolore oculare, aumento della sensibilità alla luce, mosche volanti o peggioramento dell'arrossamento oculare, che possono essere un segno clinico attribuibile a ipersensibilità a faricimab (vedere paragrafo 4.8).

Trattamento bilaterale

La sicurezza e l'efficacia di faricimab, somministrato in entrambi gli occhi, contemporaneamente, non sono state studiate. Il trattamento bilaterale potrebbe causare reazioni avverse oculari bilaterali e/o potenzialmente portare ad un aumento dell'esposizione sistemica, che potrebbe incrementare il rischio di reazioni avverse sistemiche. Fino a quando non saranno disponibili i dati relativi all'utilizzo bilaterale, quanto detto costituisce un rischio teorico associato a faricimab.

Uso concomitante di altri anti-VEGF

Non ci sono dati disponibili sull'uso concomitante, nello stesso occhio, di faricimab con medicinali anti-VEGF. Faricimab non deve essere somministrato contemporaneamente ad altri medicinali anti-VEGF (sistemici od oculari).

Uso di altri aghi per iniezione con la siringa pre-riempita
Utilizzare la siringa pre-riempita solo con l'ago filtrante per iniezione co-pacchettato. Non sono disponibili dati clinici sull'uso di altri aghi per iniezione con la siringa pre-riempita."

Sospensione del trattamento

Il trattamento deve essere sospeso nei pazienti con:
- distacco regmatogeno della retina, fori maculari allo stadio 3 o 4, rottura della retina; il trattamento non deve essere ripreso fino a quando non si sia istaurata un'adeguata riparazione;
- riduzione, correlata al trattamento, dell'acuità visiva al massimo della correzione (*Best Corrected Visual* Acuity - BCVA) ≥ 30 lettere, rispetto all'ultima valutazione dell'acuità visiva; il trattamento non deve essere ripreso prima del successivo trattamento programmato;
- pressione intraoculare ≥ 30 mmHg;
- emorragia sottoretinica che coinvolge il centro della fovea o, se l'entità dell'emorragia è ≥ 50%, dell'area totale della lesione;
- intervento chirurgico intraoculare eseguito o programmato nei 28 giorni precedenti o successivi; il trattamento non deve essere ripreso prima del successivo trattamento programmato.

Lacerazione epiteliale del pigmento retinico

La lacerazione epiteliale del pigmento retinico (EPR) è una complicazione del distacco epiteliale del pigmento (*Pigment Epithelial Detachment* - PED) nei pazienti con nAMD. I fattori di rischio associati allo sviluppo di una lacerazione dell'epitelio pigmentato retinico, dopo una terapia anti-VEGF per la nAMD, includono un ampio e/o elevato distacco dell'epitelio pigmentato. Quando si inizia la terapia con faricimab, è necessario prestare cautela nei pazienti che presentano questi fattori di rischio per lacerazioni dell'epitelio pigmentato retinico. Le lacerazioni dell'EPR sono comuni nei pazienti affetti da nAMD con PED che vengono trattati con agenti anti-VEGF intravitreali, incluso faricimab. Nel gruppo trattato con faricimab si è osservato un tasso più elevato (2,9%) di lacerazione dell'EPR,

rispetto al gruppo trattato con aflibercept (1,5%). La maggior parte degli eventi, con intensità da lieve a moderata, si è manifestata durante la fase di carico e senza effetti sulla vista.

Popolazioni con dati limitati

Esiste solamente una limitata esperienza nel trattamento di pazienti affetti da nAMD e RVO, di età ≥ 85 anni, e di pazienti affetti da DME con diabete di tipo I, pazienti con valori dell'emoglobina glicata (HbA1c) superiori al 10%, pazienti ad alto rischio per retinopatia diabetica proliferativa (RD), ipertensione (≥ 140/90 mmHg) e malattia vascolare, pazienti con intervalli di somministrazione inferiori a 8 settimane (Q8W) per un lungo periodo o pazienti affetti da nAMD, DME e RVO con infezioni sistemiche in fase attiva.
Esistono limitate informazioni di sicurezza relative agli intervalli prolungati di somministrazione pari a 8 settimane o inferiori e questi possono essere associati a un rischio più elevato di reazioni avverse oculari e sistemiche, incluse reazioni avverse gravi. Inoltre, non vi è esperienza di trattamento con faricimab in pazienti diabetici o con RVO con ipertensione non controllata, nonché in pazienti con RVO che non hanno risposto ad una precedente terapia. Questa mancanza di informazioni dovrebbe essere presa in considerazione dal medico durante il trattamento di tali pazienti.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè è essenzialmente "senza sodio".

Contenuto di polisorbato

Questo medicinale contiene 0,02 mg di polisorbato per 0,05 mL di dose. I pazienti che presentano ipersensibilità al polisorbato non devono assumere questo medicinale.

Materiale educazionale

I prescrittori devono acquisire familiarità con la guida per il paziente/ o chi lo assiste *(caregiver)*, realizzata per aumentare la consapevolezza su segni e sintomi dell'infiammazione intraoculare e dell'endoftalmite, e fornirla al paziente/o chi lo assiste *(caregiver)*, illustrando tali eventi.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione. Sulla base della biotrasformazione e dell'eliminazione di faricimab (vedere paragrafo 5.2), non sono previste interazioni. Faricimab, tuttavia, non deve essere somministrato in concomitanza con altri medicinali anti-VEGF sistemici od oculari (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile, durante il trattamento e per almeno 3 mesi dopo l'ultima iniezione intravitreale di faricimab, devono utilizzare metodi contraccettivi efficaci.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di faricimab in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Dopo somministrazione oculare, l'esposizione sistemica a faricimab è bassa. Tuttavia, a causa del suo meccanismo d'azione (ossia, l'inibizione del VEGF), faricimab deve essere considerato potenzialmente teratogeno ed embrio-/fetotossico (vedere paragrafo 5.3).

Faricimab non deve essere usato durante la gravidanza a meno che il beneficio potenziale non superi il rischio potenziale per il feto.

Allattamento

Non è noto se faricimab sia escreto nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti, allattati con latte materno, non può essere escluso. Vabysmo non deve essere usato durante l'allattamento. Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con faricimab, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

In uno studio di 6 mesi condotto con faricimab su scimmie Cynomolgus non sono stati osservati effetti sugli organi riproduttivi né sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Vabysmo altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. A seguito dell'iniezione intravitreale e dell'esame oculare associato, possono manifestarsi disturbi temporanei della vista. I pazienti non devono guidare veicoli né usare macchinari fino a quando non hanno recuperato a sufficienza la funzione visiva.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza sono state cataratta (10%), emorragia della congiuntiva (7%), distacco vitreale (4%), IOP aumentata (4%), mosche volanti nel vitreo (4%), dolore oculare (3%) e lacerazione epiteliale del pigmento retinico (solo nAMD) (3%).

Le reazioni avverse più gravi sono state uveite (0,5%), endoftalmite (0,4%), vitreite (0,4%), lacerazione retinica (0,2%), distacco regmatogeno della retina (0,1%) e cataratta traumatica (< 0,1%) (vedere paragrafo 4.4).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse segnalate negli studi clinici o in fase di vigilanza successivamente all'immissione in commercio, sono riportate in funzione della classificazione per sistemi e organi secondo il *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) e suddivise per frequenza in base alla seguente convenzione: molto comune (≥ 1/10), comune (≥ 1/100, < 1/10), non comune (≥ 1/1 000, < 1/100), rara (≥ 1/10 000, < 1/1 000) o non nota (la frequenza non può essere stimata sulla base dei dati disponibili). All'interno di ogni classe di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1. Frequenze delle reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Categoria di frequenza**
Patologie dell'occhio	
Cataratta	Comune
Emorragia della congiuntiva	Comune
Distacco vitreale	Comune

Pressione endooculare aumentata	Comune

Mosche volanti nel vitreo	Comune
Lacerazione epiteliale del pigmento retinico (solo nAMD)	Comune
Dolore oculare	Comune
Abrasione corneale	Non comune
Irritazione oculare	Non comune

Lacrimazione aumentata	Non comune
Visione annebbiata	Non comune

Prurito oculare	Non comune

Fastidio oculare	Non comune

Iperemia oculare	Non comune
Irite	Non comune

Acuità visiva ridotta	Non comune

Uveite	Non comune

Endoftalmite	Non comune
Sensazione di corpo estraneo	Non comune
Emorragia vitreale	Non comune
Vitreite	Non comune

Iridociclite	Non comune
Iperemia congiuntivale	Non comune
Dolore procedurale	Non comune

Lacerazione retinica	Non comune

Distacco regmatogeno della retina	Non comune
Acuità visiva ridotta transitoriamente	Rara
Cataratta traumatica	Rara
Vasculite retinica*	Non nota
Vasculite occlusiva retinica *	Non nota

*Si tratta di reazioni avverse che sono state identificate sulla base di segnalazioni spontanee post-marketing. Poiché queste reazioni vengono segnalate volontariamente da una popolazione di dimensioni incerte, non è sempre possibile stimare in modo attendibile la loro frequenza.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Vasculite retinica e vasculite retinica occlusiva

Rari casi di vasculite retinica e/o vasculite retinica occlusiva sono stati segnalati spontaneamente nel contesto post-marketing (vedere paragrafo 4.4). Casi di vasculite retinica e vasculite retinica occlusiva sono stati riportati anche in pazienti trattati con terapie IVT (intravitreali).

Reazioni avverse correlate alla classe di prodotto

Esiste un rischio teorico di eventi tromboembolici arteriosi, inclusi ictus e infarto miocardico, a seguito dell'uso intravitreale di inibitori del VEGF. Negli studi clinici con faricimab, in pazienti con nAMD, DME e RVO, è stato osservato un basso tasso di incidenza di eventi tromboembolici arteriosi (vedere paragrafo 4.4). Per tutte le indicazioni, non sono state osservate differenze rilevanti tra i gruppi trattati con faricimab e con il farmaco di confronto.

Immunogenicità

Nei pazienti trattati con faricimab, esiste la possibilità che si sviluppi una risposta immunitaria (vedere paragrafo 4.4). Dopo la somministrazione di faricimab per un massimo di 112 (nAMD), 100 (DME) e 72 (RVO) settimane, sono stati rilevati anticorpi anti-faricimab emergenti con il trattamento nel 13,8% dei pazienti con nAMD, 9,6% dei pazienti con DME e 14,4% dei pazienti con RVO, randomizzati a faricimab. Ai fini della sicurezza, al momento non è chiaro il significato clinico degli anticorpi anti-faricimab.
Nei pazienti positivi agli anticorpi anti-faricimab, l'incidenza dell'infiammazione intraoculare era 12/98 (12,2%; nAMD), 15/128 (11,7%; DME) e 9/95 (9,5%; RVO), e nei pazienti negativi agli anticorpi anti-faricimab era 8/562 (1,4%; nAMD), 5/1124 (0,4%; DME) e 10/543 (1,8%; RVO). Nei pazienti positivi agli anticorpi anti-faricimab, l'incidenza di reazioni avverse oculari gravi è stata di 6/98 (6,1%; nAMD), 14/128 (10,9%; DME) e 7/95 (7,4%; RVO), e nei pazienti negativi agli anticorpi anti-faricimab è stata di 23/562 (4,1%; nAMD), 45/1124 (4,0%; DME) e 34/543 (6,3%; RVO).
Gli anticorpi anti-faricimab non sono stati associati ad un impatto sull'efficacia clinica o sulla farmacocinetica sistemica.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio con un volume iniettato superiore a quello raccomandato può determinare un aumento della pressione intraoculare. In caso di sovradosaggio, occorre monitorare la IOP e, se ritenuto necessario dal medico curante, iniziare un trattamento adeguato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: oftalmologici, agenti anti-neovascolarizzazione, codice ATC: S01LA09

Meccanismo d'azione

Faricimab è un anticorpo umanizzato bispecifico costituito da un'immunoglobulina G1 (IgG1) che agisce inibendo due distinte vie, attraverso la neutralizzazione sia dell'angiopoietina 2 (Ang-2), sia del fattore di crescita endoteliale vascolare A (VEGF-A).

Ang-2 provoca instabilità vascolare favorendo la destabilizzazione endoteliale, la perdita di periciti e l'angiogenesi patologica, con conseguente potenziamento della perdita (*leakage*) vascolare e dell'infiammazione. Inoltre, l'Ang-2 sensibilizza i vasi sanguigni all'attività di VEGF-A, causando una ulteriore destabilizzazione vascolare. Ang-2 e VEGF-A aumentano in modo sinergico la permeabilità vascolare e stimolano la neovascolarizzazione.

Attraverso la duplice inibizione di Ang-2 e VEGF-A, faricimab riduce la permeabilità vascolare e l'infiammazione, inibisce l'angiogenesi patologica e ripristina la stabilità vascolare.

Effetti farmacodinamici

Nei sei studi di fase III descritti di seguito, a partire dal 7° giorno è stata osservata una soppressione della mediana delle concentrazioni oculari libere da Ang-2 e VEGF-A, rispetto al basale.

Degenerazione maculare neovascolare (umida) correlata all'età (nAMD)

Negli studi TENAYA e LUCERNE, sono stati usati criteri visivi e anatomici oggettivi prestabiliti, nonché la valutazione clinica del medico, al fine di orientare le decisioni terapeutiche nei momenti di valutazione dell'attività di malattia (20ª settimana e 24ª settimana).

La riduzione media dello spessore del sottocampo centrale (*central subfield thickness - CST*), dal basale alle visite di valutazione dell'obiettivo primario (*primary endpoint*) (media alla 40ª-48ª settimana), è stata paragonabile a quella osservata con aflibercept: -137 µm e -137 µm nei pazienti trattati con faricimab somministrato fino a ogni 16 settimane (Q16W) rispetto a -129 µm e -131 µm con aflibercept, rispettivamente negli studi TENAYA e LUCERNE. Queste riduzioni medie del CST sono rimaste stabili per tutto il secondo anno.

In entrambi gli studi, alla 48ª settimana, faricimab e aflibercept hanno prodotto un effetto sovrapponibile nella riduzione di liquido intraretinico (*intraretinal fluid - IRF*), liquido sottoretinico (*subretinal fluid - SRF*) e PED. Questi effetti su IRF, SRF e PED si sono mantenuti anche al secondo anno. Nei pazienti dei bracci di trattamento faricimab e aflibercept, sono state inoltre riscontrate variazioni sovrapponibili dell'area totale della lesione da neovascolarizzazione coroidale (*choroidal neovascularization - CNV*) e riduzioni dell'area di perdita della CNV, rispetto al basale.

Edema maculare diabetico (DME)

Negli studi YOSEMITE e RHINE, i parametri anatomici correlati all'edema maculare costituivano parte integrante dell'attività di valutazione della malattia, volta a orientare le decisioni terapeutiche.

Nello studio YOSEMITE, la riduzione media del CST, alle visite di valutazione dell'obiettivo primario (*primary endpoint*) (media alla 48ª-56ª settimana), rispetto al basale, è stata numericamente superiore a quella osservata con aflibercept, pari a -207 µm e -197 µm nei pazienti trattati con faricimab Q8W e faricimab somministrato a un regime posologico regolabile fino a Q16W, contro -170 µm nei pazienti trattati con aflibercept Q8W. Nello studio RHINE, i risultati sono stati, rispettivamente, 196 µm, 188 µm e 170 µm. Sono state osservate riduzioni costanti del CST fino al 2° anno. Rispetto a quanto registrato con aflibercept, in tutti e due gli studi, in entrambi i bracci trattati con faricimab, percentuali maggiori di pazienti hanno ottenuto assenza di IRF e assenza di DME (da intendersi come il raggiungimento di un CST inferiore a 325 µm) nel tempo, fino al 2° anno.

Occlusione venosa retinica (RVO)

Negli studi di fase III in pazienti con occlusione di ramo venoso retinico (*Branch Retinal Vein Occlusion* – studio BRVO; BALATON) e occlusione venosa centrale/emiretinica

(*Central/HemiRetinal Vein Occlusion* – studio C/HRVO; COMINO), trattati con faricimab Q4W, sono state osservate riduzioni del CST medio dal basale alla 24ª settimana, paragonabili a quelle osservate con aflibercept Q4W. La riduzione media del CST, dal basale alla 24ª settimana, è stata, rispettivamente, di 311,4 µm per faricimab Q4W verso 304,4 µm per aflibercept Q4W nello studio BALATON e di 461,6 µm verso 448,8 µm nello studio COMINO, rispettivamente, per faricimab e aflibercept. Quando i pazienti sono passati a un regime posologico regolabile di faricimab fino a Q16W, le riduzioni di CST sono state mantenute fino alla 72ª settimana.

Nei bracci faricimab Q4W e aflibercept Q4W, percentuali comparabili di pazienti hanno raggiunto, nel tempo, in entrambi gli studi, l'assenza di IRF, SRF e DME (da intendersi come il raggiungimento di un CST inferiore a 325 µm), fino alla 24ª settimana. Questi risultati sono stati mantenuti fino alla 72ª settimana, quando i pazienti sono passati a un regime posologico regolabile di faricimab fino a Q16W.

Efficacia e sicurezza clinica

Degenerazione maculare neovascolare (umida) correlata all'età (nAMD)

Su pazienti con nAMD, la sicurezza e l'efficacia di faricimab sono state valutate in due studi di non inferiorità, randomizzati, multicentrici, in doppio cieco e controllati con comparatore attivo, della durata di 2 anni: TENAYA e LUCERNE. In questi studi sono stati complessivamente arruolati 1 329 pazienti di cui 1 135 (85%) hanno completato gli studi fino alla settimana 112. Un totale di 1 326 pazienti ha ricevuto almeno una dose (664 sono stati trattati con faricimab). I pazienti avevano un'età compresa tra 50 e 99 anni [deviazione standard; DS] di 75,9 [8,6] anni.

In entrambi gli studi, i pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 per uno dei due bracci di trattamento:

- faricimab 6 mg fino a Q16W, dopo quattro dosi mensili iniziali;
- aflibercept 2 mg Q8W, dopo tre dosi mensili iniziali.

Dopo le prime quattro dosi mensili (0, 4ª, 8ª e 12ª settimana), i pazienti randomizzati del braccio faricimab sono stati trattati con somministrazione Q16W, ogni 12 settimane (Q12W) o Q8W, sulla base di una valutazione dell'attività della malattia alla 20ª e 24ª settimana. La valutazione dell'attività della malattia è stata effettuata secondo criteri oggettivi prestabiliti di tipo visivo (BCVA) e anatomico (CST) così come la valutazione clinica circa la presenza di emorragia maculare o attività della malattia nAMD che richiedono trattamento (solo alla 24ª settimana). I pazienti sono rimasti in trattamento con questi intervalli fissi di somministrazione fino alla 60ª settimana senza terapia supplementare. Dalla settimana 60 in poi, i pazienti nel braccio faricimab sono passati a un regime posologico regolabile, in cui l'intervallo di trattamento poteva essere modificato con estensione fino a 4 settimane di intervallo (fino a Q16W) o ridotto con decrementi a 8 settimane di intervallo (fino a Q8W), sulla base di una valutazione obiettiva automatizzata di criteri di attività di malattia pre-specificati, visivi (BCVA) e anatomici (CST ed emorragia maculare). I pazienti nel braccio aflibercept hanno mantenuto il dosaggio Q8W per tutto il periodo dello studio. Entrambi gli studi hanno avuto una durata di 112 settimane.

Risultati

Entrambi gli studi hanno dimostrato l'efficacia in termini di obiettivo primario (*primary endpoint*), da intendersi come la variazione media della BCVA, dal basale alla media delle visite alla 40ª, 44ª e 48ª settimana, misurata con il punteggio in lettera dello studio del trattamento precoce della retinopatia diabetica (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study -ETDRS*) (Tabella 2 e Tabella 3). In entrambi gli studi, i pazienti trattati con faricimab fino a Q16W hanno registrato una variazione media della BCVA, dal basale, non inferiore rispetto ai pazienti trattati con aflibercept Q8W al primo anno. In entrambi i bracci di trattamento sono stati osservati miglioramenti visivi significativi rispetto al basale fino alla settimana 112. Nella Figura 1 sono riportati i miglioramenti della BCVA dal basale alla 112ª settimana.

Le percentuali di pazienti in ciascuno dei diversi intervalli di trattamento alla settimana 112 negli studi TENAYA e LUCERNE erano rispettivamente:

• Q16W: 59% e 67%

• Q12W: 15% e 14%

• Q8W: 26% e 19%.

Tabella 2. Studio TENAYA: risultati di efficacia (*efficacy outcome*) alle visite di valutazione dell'obiettivo primario (*primary endpoint*) del 1° anno[a] e del 2° anno[b]

Risultati di efficacia (*efficacy outcome*)	**TENAYA**			
	1° anno		**2° anno**	
	Faricimab fino a Q16W N = 334	Aflibercept Q8W N = 337	Faricimab fino a Q16W N = 334	Aflibercept Q8W N = 337

Variazione media della BCVA misurata con il punteggio in lettera della tavola ETDRS rispetto al basale (IC al 95%)	5,8 (4,6; 7,1)	5,1 (3,9; 6,4)	3,7 (2,1; 5,4)	3,3 (1,7; 4,9)
Differenza in termini di media LS (IC al 95%)	0,7 (-1,1; 2,5)		0,4 (-1,9; 2,8)	
Percentuale di pazienti che hanno guadagnato ≥ 15 lettere, rispetto al basale (percentuale media ponderata CMH, IC al 95%)	20,0% (15,6%; 24,4%)	15,7% (11,9%; 19,6%)	22,5% (17,8%; 27,2%)	16,9% (12,7%; 21,1%)
Differenza in termini di % media ponderata CMH (IC al 95%)	4,3% (-1,6%; 10,1%)		5,6% (-0,7%; 11,9%)	
Percentuale di pazienti che hanno evitato la perdita di ≥ 15 lettere, rispetto al basale (percentuale media ponderata CMH, IC al 95%)	95,4% (93,0%; 97,7%)	94,1% (91,5%; 96,7%)	92,1% (89,1%; 95,1%)	88,6% (85,1%; 92,2%)
Differenza in termini di % media ponderata CMH (IC al 95%)	1,3% (-2,2%; 4,8%)		3,4% (-1,2%; 8,1%)	

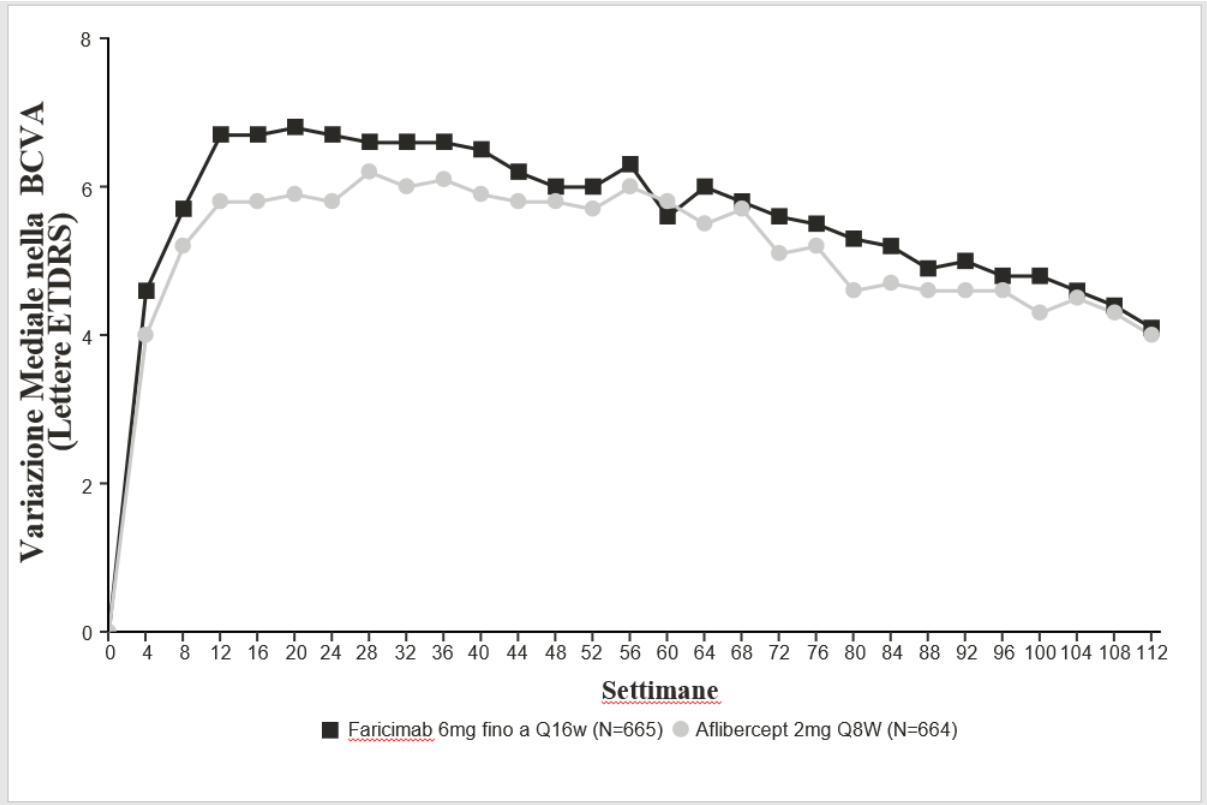
[a]Media della 40[a], 44[a] e 48[a] settimana; [b] media della 104[a], 108[a], 112[a] settimana
BCVA: migliore acuità visiva corretta
ETDRS: studio del trattamento precoce della retinopatia diabetica (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*)
IC: intervallo di confidenza
LS: minimi quadrati
CMH: metodo di Cochran-Mantel-Haenszel; test statistico che genera una stima dell'associazione con un risultato binario (*binary outcome*) e viene usato per la valutazione delle variabili categoriche.

Tabella 3. Studio LUCERNE: risultati di efficacia (*efficacy outcome*) alle visite di valutazione dell'obiettivo primario (*primary endpoint*) del 1° anno[a] e del 2° anno[b]

Risultati di efficacia (*efficacy outcome*)	**LUCERNE**			
	1° anno		**2° anno**	
	Faricimab fino a Q16W N = 331	Aflibercept Q8W N = 327	Faricimab fino a Q16W N = 331	Aflibercept Q8W N = 327
Variazione media della BCVA misurata con il punteggio in lettera della tavola ETDRS rispetto al basale (IC al 95%)	6,6 (5,3; 7,8)	6,6 (5,3; 7,8)	5,0 (3,4; 6,6)	5,2 (3,6; 6,8)
Differenza in termini di media LS (IC al 95%)	0,0 (-1,7; 1,8)		-0,2 (-2,4; 2,1)	
Percentuale di pazienti che hanno guadagnato ≥ 15 lettere, rispetto al basale (percentuale media ponderata CMH, IC al 95%)	20,2% (15,9%; 24,6%)	22,2% (17,7%; 26,8%)	22,4% (17,8%; 27,1%)	21,3% (16,8%; 25,9%)
Differenza in termini di % media ponderata CMH (IC al 95%)	-2,0% (-8,3%; 4,3%)		1,1% (-5,4%; 7,6%)	
Percentuale di pazienti che hanno evitato la perdita di ≥ 15 lettere, rispetto al basale (percentuale media ponderata CMH, IC al 95%)	95,8% (93,6%; 98,0%)	97,3% (95,5%; 99,1%)	92,9% (90,1%; 95,8%)	93,2% (90,2%; 96,2%)
Differenza in termini di % media ponderata CMH (IC al 95%)	-1,5% (-4,4%; 1,3%)		-0,2% (-4,4%; 3,9%)	

[a]Media della 40[a], 44[a] e 48[a] settimana; [b] media della 104[a], 108[a], 112[a] settimana
BCVA: migliore acuità visiva corretta
ETDRS: studio del trattamento precoce della retinopatia diabetica (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*)
IC: intervallo di confidenza
LS: minimi quadrati
CMH: metodo di Cochran-Mantel-Haenszel; test statistico che genera una stima dell'associazione con un risultato binario (*binary outcome*) e viene usato per la valutazione delle variabili categoriche.

Figura 1. Dati combinati degli studi TENAYA e LUCERNE: variazione media dell'acuità visiva dal basale al secondo anno (112ª settimana)



In entrambi gli studi, TENAYA e LUCERNE, i miglioramenti della BCVA e del CST, dal basale alla 60ª settimana, sono risultati sovrapponibili tra i due bracci di trattamento e in linea con quelli osservati alla 48ª settimana.

Alla 60ª settimana, il 46% dei pazienti di entrambi gli studi, TENAYA e LUCERNE, era in un intervallo Q16W. Di questi, il 69% in entrambi gli studi ha mantenuto l'intervallo Q16W fino alla 112ª settimana senza riduzione dell'intervallo.

Alla 60a settimana, l'80% dei pazienti dello studio TENAYA e il 78% dei pazienti dello studio LUCERNE erano in un intervallo ≥ Q12W (Q16W o Q12W). Di questi, il 67% nello studio TENAYA e il 75% nello studio LUCERNE hanno mantenuto un intervallo ≥ Q12W fino alla 112ª settimana senza che l'intervallo diminuisse al di sotto di Q12W.

Alla 60ª settimana, il 33% dei pazienti degli studi TENAYA e LUCERNE era in un intervallo Q12W. Di questi, il 3,2% nello studio TENAYA e lo 0% nello studio LUCERNE hanno mantenuto l'intervallo Q12W fino alla 112ª settimana.

Alla 60ª settimana, il 20% dei pazienti dello studio TENAYA e il 22% dei pazienti dello studio LUCERNE era in un intervallo di Q8W. Di questi il 34% nello studio TENAYA e il 30% nello studio LUCERNE hanno mantenuto l'intervallo Q8W fino alla 112ª settimana.

In tutti i sottogruppi valutabili (per es., età, sesso, etnia, acuità visiva basale, tipo di lesione, dimensioni della lesione), i risultati di efficacia, in ciascuno studio e nell'analisi aggregata, erano in linea con i risultati nelle popolazioni complessive.

Negli studi, faricimab fino a Q16W ha evidenziato un miglioramento dell'obiettivo predefinito di efficacia (*pre-specified efficacy endpoint*) della variazione media del punteggio composito ottenuto nel *National Eye Institute Visual Function Questionnaire* (NEI VFQ-25), dal basale alla 48ª settimana,

che è risultato sovrapponibile a quanto osservato con aflibercept Q8W e ha superato la soglia di 4 punti. L'entità di queste variazioni corrisponde a un guadagno di 15 lettere nella BCVA.

Nei bracci faricimab e aflibercept, l'incidenza degli eventi avversi oculari nell'occhio in esame è stata, fino alla 112ª settimana, rispettivamente del 53,9% e del 52,1%, e per gli eventi avversi non oculari è stata rispettivamente del 73,3% e del 74,3% (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Edema maculare diabetico (DME)

Su pazienti con DME, la sicurezza e l'efficacia di faricimab sono state valutate in due studi di non inferiorità, randomizzati, multicentrici, in doppio cieco e controllati con comparatore attivo, della durata di 2 anni (YOSEMITE e RHINE). Nei due studi sono stati complessivamente arruolati 1 891 pazienti, di cui 1 622 (86%) hanno completato gli studi fino alla 100ª settimana. In totale, 1 887 pazienti sono stati trattati con almeno una dose fino alla 56ª settimana (1 262 sono stati trattati con faricimab). I pazienti avevano un'età compresa tra 24 e 91 anni con una media [DS] di 62,2 [9,9] anni. La popolazione complessiva includeva sia pazienti non precedentemente trattati con anti-VEGF (78%), sia pazienti precedentemente trattati con un inibitore del VEGF, prima della partecipazione allo studio (22%). In entrambi gli studi, i pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1:1 per uno dei tre regimi di trattamento:

- faricimab 6 mg Q8W, dopo le prime 6 dosi mensili;
- faricimab 6 mg, somministrato a un regime posologico regolabile fino a Q16W, ossia a intervalli di 4, 8, 12 o 16 settimane dopo le prime 4 dosi mensili;
- aflibercept 2 mg Q8W, dopo le prime 5 dosi mensili.

Nel braccio trattato con il regime posologico regolabile Q16W, la somministrazione ha seguito un approccio "trattare ed estendere" (*treat-and-extend*) standardizzato. L'intervallo poteva essere aumentato con incrementi di 4 settimane oppure ridotto con decrementi di 4 o 8 settimane sulla base degli esiti anatomici e/o visivi, usando solo i dati ottenuti alle visite di somministrazione del farmaco in studio.

Risultati

Entrambi gli studi hanno mostrato efficacia in termini di obiettivo primario (*primary endpoint*), definito come la variazione media della BCVA, dal basale al 1° anno (media delle visite alla 48ª, 52ª e 56ª settimana), misurata con punteggio in lettere ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*). In entrambi gli studi, i pazienti trattati con faricimab fino a Q16W hanno registrato una variazione media della BCVA, rispetto al basale, non inferiore rispetto ai pazienti trattati con aflibercept Q8W al 1° anno, e questi miglioramenti della vista si sono mantenuti fino al secondo anno.

Dopo le 4 dosi mensili iniziali, i pazienti del braccio faricimab, somministrato a un regime posologico regolabile fino a Q16W, fino alla 96ª settimana, potevano aver ricevuto tra un minimo di 6 e un massimo di 21 iniezioni totali. Alla 52ª settimana, il 74% e il 71% dei pazienti del braccio faricimab, somministrato a un regime posologico regolabile fino a Q16W, hanno raggiunto un intervallo di somministrazione Q16W o Q12W, rispettivamente, negli studi YOSEMITE e RHINE (53% e 51% Q16W, 21% e 20% Q12W). Il 75% e l'84% di questi pazienti ha mantenuto, fino alla 96a settimana, una somministrazione ≥ Q12W, senza una riduzione dell′intervallo al di sotto di Q12W; negli studi YOSEMITE e RHINE, rispettivamente, il 70% e l′82% dei pazienti in trattamento Q16W, , ha mantenuto, alla 52ª settimana, la somministrazione Q16W senza riduzioni dell'intervallo fino alla 96ª settimana. Alla 96ª settimana, il 78% dei pazienti del braccio faricimab, somministrato a un regime posologico regolabile fino a Q16W, in entrambi gli studi, ha raggiunto un intervallo di somministrazione Q16W o Q12W (60% e 64% Q16W, 18% e 14% Q12W). Il 4% e il 6% dei pazienti sono stati estesi all'intervallo Q8W e sono rimasti in trattamento con intervalli di somministrazione ≤ Q8W fino alla 96ª settimana; negli studi YOSEMITE e RHINE, rispettivamente, il 3% e il 5% sono stati trattati solo Q4W fino alla 96ª settimana.

I risultati dettagliati delle analisi degli studi YOSEMITE e RHINE, sono riportati di seguito nella Tabella 4, nella Tabella 5 e nella Figura 2.

Tabella 4. Studio YOSEMITE: risultati di efficacia (*efficacy outcome*) alle visite di valutazione dell'obiettivo primario (*primary endpoint*) del 1° anno[a] e del 2° anno[b]

Risultati di efficacia (*efficacy outcome*)	**YOSEMITE**					
	1° anno			**2° anno**		
	Faricimab Q8W N = 315	Faricimab somministrato a un regime posologico regolabile fino a Q16W N = 313	Aflibercept Q8W N = 312	Faricimab Q8W N = 315	Faricimab somministrato a un regime posologico regolabile fino a Q16W N = 313	Aflibercept Q8W N = 312
Variazione media della BCVA misurata in lettere ETDRS rispetto al basale (IC al 97,5% 1° anno e IC al 95% 2° anno)	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)
Differenza in termini di media LS (IC al 97,5% 1° anno, IC al 95% 2° anno)	-0,2 (-2,0; 1,6)	0,7 (-1,1; 2,5)		-0,7 (-2,6; 1,2)	-0,7 (-2,5; 1,2)	
Percentuale di pazienti che hanno guadagnato almeno 15 lettere nella BCVA, rispetto al basale (percentuale media ponderata CMH, IC al 95% 1° anno e 2° anno)	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%)
Differenza nella % media ponderata CMH (IC al 95% 1° anno e 2° anno)	-2,6% (-10,0%; 4,9%)	3,5% (-4,0%; 11,1%)		-0,2% (-8,2%; 7,8%)	0,2% (-7,6%; 8,1%)	
Percentuale di pazienti che hanno evitato la perdita di almeno 15 lettere nella BCVA, rispetto al basale (percentuale media ponderata CMH, IC al 95% 1° anno e 2° anno)	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%)

Risultati di efficacia (*efficacy outcome*)	**YOSEMITE**					
	1° anno			**2° anno**		
	Faricimab Q8W N = 315	Faricimab somministrato a un regime posologico regolabile fino a Q16W N = 313	Aflibercept Q8W N = 312	Faricimab Q8W N = 315	Faricimab somministrato a un regime posologico regolabile fino a Q16W N = 313	Aflibercept Q8W N = 312
Differenza nella % media ponderata CMH (IC al 95% 1° anno e 2° anno)	-0,8% (-2,8%; 1,3%)	-0,3% (-2,2%; 1,5%)		-0,4% (-2,9%; 2,2%)	-0,2% (-2,6%; 2,2%)	

[a]Media alla 48[a], 52[a], e 56[a] settimana; [b]media alla 92[a], 96[a], e 100[a] settimana
BCVA: migliore acuità visiva corretta
ETDRS: studio del trattamento precoce della retinopatia diabetica (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*)
LS: minimi quadrati
IC: intervallo di confidenza
CMH: metodo di Cochran-Mantel-Haenszel; un test statistico che genera una stima dell'associazione con un risultato binario (*binary outcome*) e viene usato per la valutazione delle variabili categoriche.
N.B.: % media ponderata CMH del braccio aflibercept presentata per il confronto faricimab Q8W versus aflibercept; tuttavia, la % media ponderata CMH corrispondente per il confronto faricimab corretto versus aflibercept è simile a quella sopra indicata.

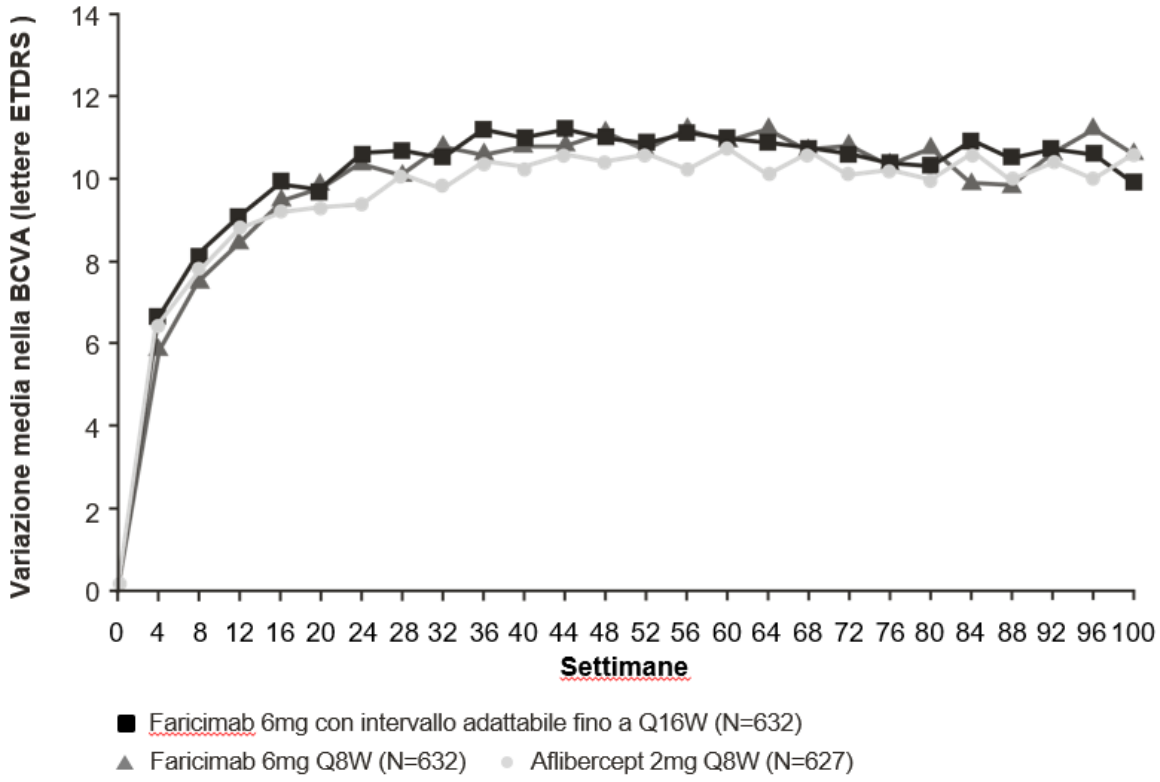
Tabella 5. Studio RHINE: risultati di efficacia (*efficacy outcome*) alle visite di valutazione dell'obiettivo primario (*primary endpoint*) del 1° anno[a] e del 2° anno[b]

Risultati di efficacia (*efficacy outcome*)	**RHINE**					
	1° anno			**2° anno**		
	Faricimab Q8W N = 317	Faricimab somministrato a un regime posologico regolabile fino a Q16W N = 319	Aflibercept Q8W N = 315	Faricimab Q8W N = 317	Faricimab somministrato a un regime posologico regolabile fino a Q16W N = 319	Aflibercept Q8W N = 315
Variazione media della BCVA misurata in lettere ETDRS, rispetto al basale (IC al 97,5% 1° anno e IC al 95% 2° anno)	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)
Differenza in termini di media LS (IC al 97,5% 1° anno, IC al 95% 2° anno)	1,5 (-0,1; 3,2)	0,5 (-1,1; 2,1)		1,5 (-0,5; 3,6)	0,7 (-1,3; 2,7)	
Percentuale di pazienti che hanno guadagnato almeno 15 lettere nella BCVA, rispetto al basale (percentuale media ponderata CMH, IC al 95% 1° anno e 2° anno)	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%)
Differenza nella % media ponderata CMH (IC al 95% 1° anno e 2° anno)	3,5% (-4,0%; 11,1%)	-2,0% (-9,1%; 5,2%)		0,8% (-7,4%; 9,0%)	-8% (-15,7%; -0,3%)	
Percentuale di pazienti che hanno evitato la perdita di almeno 15 lettere nella BCVA, rispetto al basale (percentuale media ponderata CMH, IC al 95% 1° anno e 2° anno)	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%)

Risultati di efficacia (*efficacy outcome*)	**RHINE**					
	1° anno			**2° anno**		
	Faricimab Q8W N = 317	Faricimab somministrato a un regime posologico regolabile fino a Q16W N = 319	Aflibercept Q8W N = 315	Faricimab Q8W N = 317	Faricimab somministrato a un regime posologico regolabile fino a Q16W N = 319	Aflibercept Q8W N = 315
Differenza nella % media ponderata CMH (IC al 95% 1° anno e 2° anno)	0,3% (-1,6%; 2,1%)	0,0% (-1,8%; 1,9%)		-1,0% (-3,9%; 1,9%)	-0,7% (-3,5%; 2,0%)	

[a]Media alla 48[a], 52[a], e 56[a] settimana; [b]media alla 92[a], 96[a], e 100[a] settimana
BCVA: migliore acuità visiva corretta
ETDRS: studio del trattamento precoce della retinopatia diabetica (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*)
LS: minimi quadrati
IC: intervallo di confidenza
CMH: metodo di Cochran-Mantel-Haenszel; un test statistico che genera una stima dell'associazione con un risultato binario (*binary outcome*) e viene usato per la valutazione delle variabili categoriche.
N.B.: % media ponderata CMH del braccio aflibercept presentata per il confronto faricimab Q8W versus aflibercept; tuttavia, la % media ponderata CMH corrispondente per il confronto faricimab corretto versus aflibercept è simile a quella sopra indicata.

Figura 2. Dati combinati degli studi YOSEMITE e RHINE: variazione media dell'acuità visiva dal basale al 2° anno (100ª settimana)



Nei pazienti non precedentemente trattati con anti-VEGF prima della partecipazione allo studio e in tutti gli altri sottogruppi valutabili (per es., definiti per età, sesso, etnia, HbA1c basale, acuità visiva basale), i risultati di efficacia in ciascuno studio erano in linea con i risultati nelle popolazioni globali.

Negli studi, faricimab Q8W e faricimab somministrato a un regime posologico regolabile fino a Q16W hanno evidenziato miglioramenti dell'obiettivo di efficacia predefinito (*pre-specified efficacy endpoint*) di variazione media del punteggio composito NEI VFQ-25, dal basale alla 52ª settimana, che è risultato sovrapponibile a quanto osservato con aflibercept Q8W e ha superato la soglia di 4 punti. Faricimab Q8W e faricimab somministrato a un regime posologico regolabile fino a Q16W hanno anche dimostrato miglioramenti clinicamente significativi, dal basale alla 52ª settimana, nei punteggi composti NEI VFQ-25 relativi ad attività che richiedono una visione da vicino, una visione da lontano e guida, che sono risultati sovrapponibili a quanto osservato con aflibercept Q8W. L′entità di queste variazioni corrisponde a un guadagno di 15 lettere nella BCVA. Percentuali comparabili di pazienti trattati con faricimab Q8W, faricimab somministrato a un regime posologico regolabile fino a Q16W e aflibercept Q8W hanno registrato un miglioramento clinicamente significativo del punteggio composito NEI VFQ-25 ≥ 4 punti, dal basale alla 52ª settimana, un obiettivo di efficacia predefinito (*pre-specified efficacy endpoint*). Questi risultati si sono mantenuti alla 100ª settimana.

Un altro dei principali risultati di efficacia (*efficacy outcome*) degli studi DME era la variazione nella Scala della severità dello studio del trattamento precoce della retinopatia diabetica (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Diabetic Retinopathy Severity Scale - ETDRS-DRSS*) dal basale alla 52ª settimana. Negli studi YOSEMITE e RHINE, dei 1 891 pazienti arruolati, rispettivamente 708 e 720 erano valutabili per gli obiettivi (*endpoint*) relativi alla RD.

Al basale, i punteggi ETDRS-DRSS erano compresi tra 10 e 71.

Al basale, la maggior parte dei pazienti, circa il 60%, presentava una RD non proliferativa, da moderata a severa (DRSS 43/47/53).

Dal basale alla 52ª settimana e alla 96ª settimana, le percentuali di pazienti che hanno ottenuto un miglioramento nella ETDRS-DRSS ≥ 2 stadi e ≥ 3 stadi, sono di seguito riportate, nella Tabella 6 e nella Tabella 7.

Tabella 6. Studio YOSEMITE: percentuale di pazienti che hanno ottenuto un miglioramento del punteggio ETDRS-DRSS ≥ 2 stadi e ≥ 3 stadi, dal basale alla 52ª settimana e alla 96ª settimana (popolazione valutabile per la RD)

	YOSEMITE					
	52 settimane			**96 settimane**		
	Faricimab Q8W n = 237	Faricimab somministrato a un regime posologico regolabile fino a Q16W n = 242	Aflibercept Q8W n = 229	Faricimab Q8W n = 220	Faricimab somministrato a un regime posologico regolabile fino a Q16W n = 234	Aflibercept Q8W n = 221
Percentuale di pazienti con un miglioramento nella ETDRS-DRSS ≥ 2 stadi, rispetto al basale (percentuale media ponderata CMH)	46,0%	42,5%	35,8%	51,4%	42,8%	42,2%
Differenza media ponderata (IC al 97,5% 1° anno, IC al 95% 2° anno)	10,2% (0,3%; 20,0%)	6,1% (-3,6%; 15,8%)		9,1% (0,0%; 18,2%)	0,0% (-8,9%; 8,9%)	
Percentuale di pazienti con un miglioramento della ETDRS-DRSS ≥ 3 stadi, rispetto al basale (percentuale media ponderata CMH)	16,8%	15,5%	14,7%	22,4%	14,6%	20,9%
Differenza media ponderata (IC al 95% 1° anno e 2° anno)	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: Scala della severità dello studio del trattamento precoce della retinopatia diabetica (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Diabetic Retinopathy Severity Scale*)
IC: intervallo di confidenza
CMH: metodo di Cochran-Mantel-Haenszel; un test statistico che genera una stima dell'associazione con un risultato binario (*binary outcome*) e viene usato per la valutazione delle variabili categoriche.
N.B.: % media ponderata CMH del braccio aflibercept, presentata per il confronto faricimab Q8W versus aflibercept; tuttavia, la % media ponderata CMH corrispondente per il confronto faricimab corretto versus aflibercept è simile a quella sopra indicata.

Tabella 7. Studio RHINE: percentuale di pazienti che hanno ottenuto un miglioramento del punteggio ETDRS-DRSS ≥ 2 stadi e ≥ 3 stadi, dal basale alla 52ª settimana e alla 96ª settimana (popolazione valutabile per la RD)

	RHINE					
	52 settimane			**96 settimane**		
	Faricimab Q8W n = 231	Faricimab somministrato a un regime posologico regolabile fino a Q16W n = 251	Aflibercept Q8W n = 238	Faricimab Q8W n = 214	Faricimab somministrato a un regime posologico regolabile fino a Q16W n = 228	Aflibercept Q8W n = 203
Percentuale di pazienti con un miglioramento della ETDRS-DRSS ≥ 2 stadi, rispetto al basale (percentuale media ponderata CMH)	44,2%	43,7%	46,8%	53,5%	44,3%	43,8%
Differenza media ponderata (IC al 97,5% 1° anno, IC al 95% 2° anno)	-2,6% (-12,6%; 7,4%)	-3,5% (-13,4%; 6,3%)		9,7% (0,4%; 19,1%)	0,3% (-8,9%; 9,5%)	
Percentuale di pazienti con un miglioramento della ETDRS-DRSS ≥ 3 stadi, rispetto al basale (percentuale media ponderata CMH)	16,7%	18,9%	19,4%	25,1%	19,3%	21,8%
Differenza media ponderata (IC al 95% 1° anno e 2° anno)	-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: Scala della severità dello studio del trattamento precoce della retinopatia diabetica (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Diabetic Retinopathy Severity Scale*)
IC: intervallo di confidenza
CMH: metodo di Cochran-Mantel-Haenszel; un test statistico che genera una stima dell'associazione con un risultato binario (*binary outcome*) e viene usato per la valutazione delle variabili categoriche.
N.B.: % media ponderata CMH del braccio aflibercept presentata per il confronto faricimab Q8W versus aflibercept; tuttavia, la % media ponderata CMH corrispondente per il confronto faricimab corretto versus aflibercept è simile a quella sopra indicata.

Gli effetti del trattamento nei sottogruppi valutabili (per es., definiti per precedente trattamento con anti-VEGF, età, sesso, etnia, HbA1c basale e acuità visiva basale), in ciascuno studio, erano generalmente in linea con i risultati nella popolazione complessiva.

Nei sottogruppi, gli effetti del trattamento, definiti per severità della RD, al basale, sono risultati diversi e hanno evidenziato i massimi miglioramenti nella DRSS ≥ 2 stadi, tra i pazienti con RD non

proliferativa, moderatamente severa e severa, con il 90% circa dei pazienti che hanno ottenuto, in entrambi gli studi, dei miglioramenti costanti in tutti i bracci di trattamento.

Nei bracci faricimab Q8W, faricimab fino al Q16W e aflibercept Q8W, l'incidenza degli eventi avversi oculari nell'occhio in esame è stata, fino alla 100ª settimana, rispettivamente del 49,7%, 49,2% e 45,4%, e per gli eventi avversi non oculari è stata, rispettivamente, del 73,0%, 74,2% e 75,7% (vedere paragrafo 4.4 e 4.8).

1 474 pazienti che avevano precedentemente completato YOSEMITE o RHINE sono stati inclusi nello studio RHONE-X, uno studio di estensione a lungo termine, multicentrico, della durata di 2 anni, disegnato per valutare sicurezza e tollerabilità a lungo termine di faricimab 6 mg intravitreale, somministrato ad un intervallo di trattamento personalizzato.

Il profilo di sicurezza a lungo termine di faricimab, osservato con lo studio RHONE-X, è stato coerente con quanto osservato negli studi YOSEMITE e RHINE.

Occlusione venosa retinica (RVO)

La sicurezza e l'efficacia di faricimab sono state valutate in due studi randomizzati, multicentrici, in doppio cieco, della durata di 72 settimane, in pazienti con edema maculare secondario a BRVO (BALATON) o CRVO/HRVO (COMINO). Sono disponibili dati controllati con comparatore attivo fino al 6° mese.

Un totale di 1 282 pazienti (553 in BALATON e 729 in COMINO) sono stati arruolati nei due studi, con 1 276 pazienti trattati con almeno una dose fino alla 24ª settimana (641 con faricimab). L'età dei pazienti variava in un intervallo da 28 a 93 anni, nello studio BALATON, con una media [DS] di 64 [10,7] anni e da 22 a 100 anni, nello studio COMINO, con una media [DS] di 65 [13,2] anni.

Nello studio BALATON, un totale di 489 dei 553 pazienti randomizzati ha completato lo studio alla 72ª settimana; 263 pazienti inizialmente randomizzati a faricimab ("precedentemente faricimab") e 267 pazienti inizialmente randomizzati ad aflibercept ("precedentemente aflibercept"), hanno ricevuto almeno una dose di faricimab durante la somministrazione del regime posologico regolabile di faricimab.

Nello studio COMINO, un totale di 656 dei 729 pazienti randomizzati ha completato lo studio alla 72ª settimana; 353 pazienti "precedentemente faricimab" e 342 pazienti "precedentemente aflibercept" hanno ricevuto almeno una dose di faricimab durante la somministrazione del regime posologico regolabile di faricimab.

In entrambi gli studi, i pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 ad uno dei due regimi di trattamento fino alla 24ª settimana:
- Faricimab 6 mg Q4W per 6 dosi mensili consecutive
- Aflibercept 2 mg Q4W per 6 dosi mensili consecutive.

Al termine delle 6 dosi mensili iniziali, i pazienti inizialmente randomizzati al braccio aflibercept 2 mg sono transitati a faricimab 6 mg e potevano ricevere faricimab 6 mg al regime posologico regolabile fino a Q16W. L'intervallo poteva essere aumentato con incrementi di 4 settimane oppure ridotto di 4, 8 o 12 settimane sulla base di una valutazione obiettiva automatizzata di criteri di attività di malattia pre-specificati, visivi e anatomici.

Risultati

Entrambi gli studi hanno mostrato efficacia in termini di obiettivo primario (*primary endpoint*), definito come la variazione della BCVA, dal basale alla 24ª settimana, misurata con punteggio in lettere ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*). In entrambi gli studi, i pazienti trattati con faricimab Q4W hanno registrato una variazione media della BCVA, rispetto al basale, non inferiore rispetto ai pazienti trattati con aflibercept Q4W, e questi miglioramenti della visione si sono

mantenuti fino alla 72ª settimana, quando i pazienti sono transitati ad un regime posologico regolabile di faricimab fino a Q16W.

Negli studi BALATON e COMINO, rispettivamente, l'81,5% e il 74,0% dei pazienti che hanno ricevuto il regime posologico regolabile di faricimab fino a Q16W, tra la 24ª settimana e la 68ª settimana, hanno raggiunto un intervallo posologico ≥ Q12W (Q16W o Q12W). Di questi pazienti, rispettivamente, in BALATON e COMINO, il 72,1% e il 61,6% hanno completato almeno un ciclo di Q12W e hanno mantenuto il dosaggio ≥ Q12W senza una riduzione dell'intervallo al di sotto di Q12W, fino alla 68ª settimana; inoltre, in BALATON e COMINO, rispettivamente, l'1,2% e il 2,5% dei pazienti ha ricevuto solo il dosaggio Q4W fino alla 68ª settimana.

In tutti gli studi, alla 24ª settimana, i pazienti nel braccio faricimab Q4W hanno mostrato un miglioramento nell'obiettivo di efficacia predefinito (*pre-specified efficacy endpoint*) di variazione del punteggio composito NEI VFQ-25, dal basale alla 24ª settimana, che è risultato sovrapponibile a quanto osservato con aflibercept Q4W. Faricimab Q4W ha anche evidenziato un miglioramento dell'obiettivo di efficacia predefinito (*pre-specified efficacy endpoint*), ossia la variazione del punteggio NEI VFQ-25, dal basale alla 24ª settimana, relativo ad attività che richiedono una visione da vicino e una visione da lontano, comparabile con quanto osservato con aflibercept Q4W. Questi risultati sono stati mantenuti fino alla 72ª settimana, quando tutti i pazienti hanno assunto faricimab somministrato a un regime posologico regolabile fino a Q16W.

Tabella 8: Studio BALATON: risultati di efficacia (*efficacy outcome*) alle visite di valutazione dell'obiettivo primario (*primary endpoint*) alla 24ª settimana e alla fine dello studio[a]

Risultati di efficacia (*efficacy outcome*)	**BALATON**			
	24 settimane		**72 settimane[a]**	
	Faricimab Q4W N = 276	Aflibercept Q4W N = 277	Da Faricimab Q4W a Faricimab somministrato a un regime posologico regolabile N = 276	Da Aflibercept Q4W a Faricimab somministrato a un regime posologico regolabile N = 277
Variazione media della BCVA misurata in lettere ETDRS, rispetto al basale (IC al 95%)	16,9 (15,7; 18,1)	17,5 (16,3; 18,6)	18,1 (16,9; 19,4)	18,8 (17,5; 20,0)
Differenza in termini di media LS (IC al 95%)	-0,6 (-2,2; 1,1)			
Percentuale di pazienti che hanno guadagnato ≥ 15 lettere, rispetto al basale (percentuale media ponderata CMH, IC al 95%)	56,1% (50,4%; 61,9%)	60,4% (54,7%; 66,0%)	61,5% (56,0%; 67,0%)	65,8% (60,3%; 71,2%)
Differenza nella % media ponderata CMH (IC al 95%)	-4,3% (-12,3%; 3,8%)			

[a]Media alla 64ª, 68ª, 72ª settimana
BCVA: migliore acuità visiva corretta

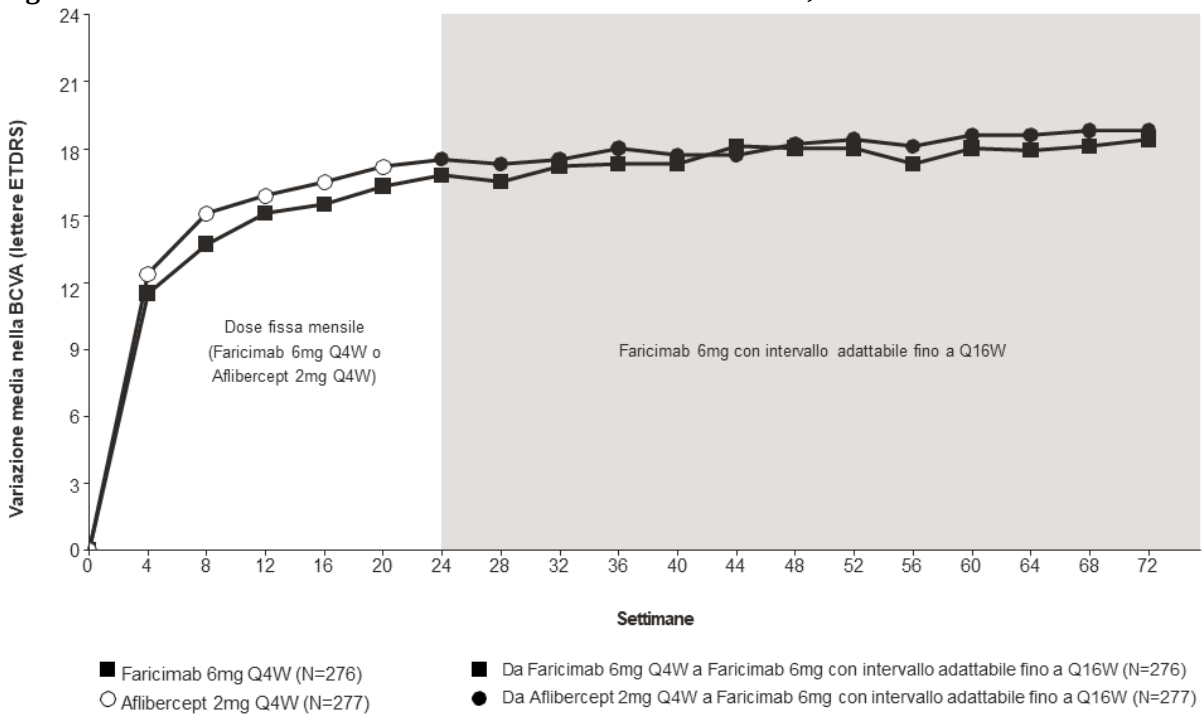
ETDRS: studio del trattamento precoce della retinopatia diabetica (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*)
LS: minimi quadrati
IC: intervallo di confidenza
CMH: metodo di Cochran-Mantel-Haenszel; un test statistico che genera una stima dell'associazione con un risultato binario (*binary outcome*) e viene usato per la valutazione delle variabili categoriche.

Tabella 9: Studio COMINO: risultati di efficacia (*efficacy outcome*) alle visite di valutazione dell'obiettivo primario (*primary endpoint*) alla 24[a] settimana e alla fine dello studio[a]

Risultati di efficacia (*efficacy outcome*)	**COMINO**			
	24 settimane		**72 settimane[a]**	
	Faricimab Q4W N = 366	Aflibercept Q4W N = 363	Da Faricimab Q4W a Faricimab somministrato a un regime posologico regolabile N = 366	Da Aflibercept Q4W a Faricimab somministrato a un regime posologico regolabile N = 363
Variazione media della BCVA misurata in lettere ETDRS rispetto al basale (IC al 95%)	16,9 (15,4; 18,3)	17,3 (15,9; 18,8)	16,9 (15,2; 18,6)	17,1 (15,4; 18,8)
Differenza in termini di media LS (IC al 95%)	-0,4 (-2,5; 1,6)			
Percentuale di pazienti che hanno guadagnato ≥ 15 lettere, rispetto al basale (percentuale media ponderata CMH, IC al 95%)	56,6% (51,7%; 61,5%)	58,1% (53,3%; 62,9%)	57,6% (52,8%; 62,5%)	59,5% (54,7%; 64,3%)
Differenza nella % media ponderata CMH (IC al 95%)	-1,5% (-8,4%; 5,3%)			

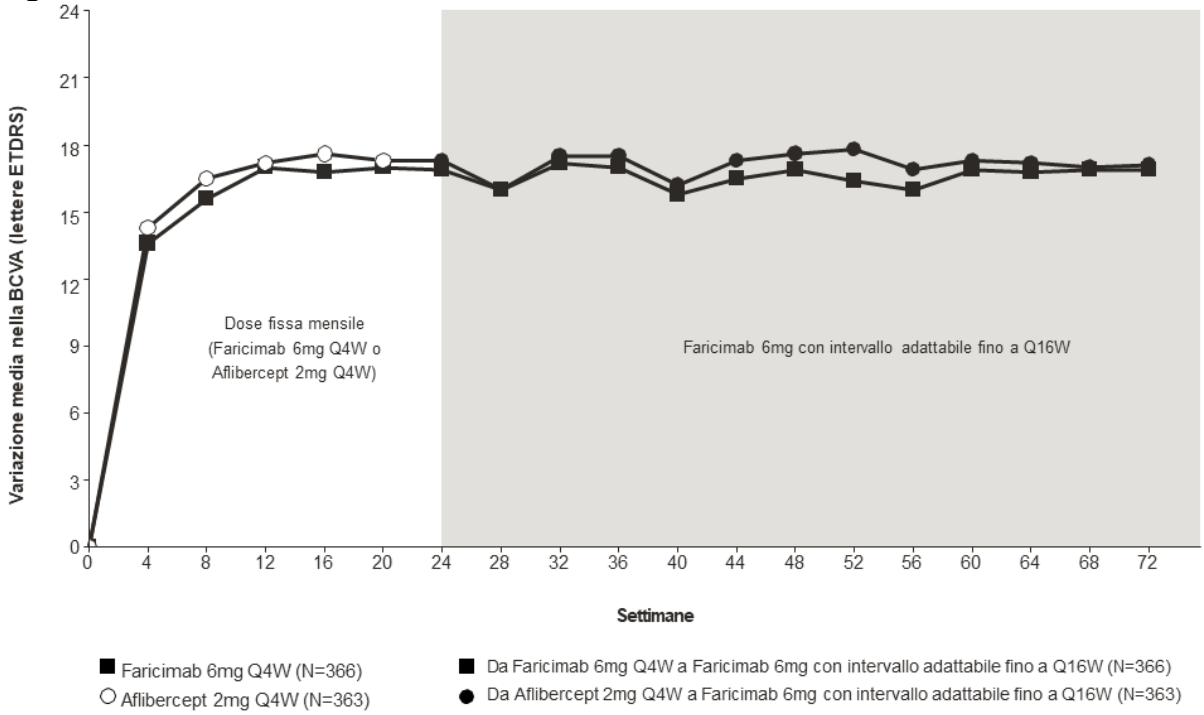
[a]Media alla 64[a], 68[a], 72[a] settimana
BCVA: migliore acuità visiva corretta
ETDRS: studio del trattamento precoce della retinopatia diabetica (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*)
LS: minimi quadrati
IC: intervallo di confidenza
CMH: metodo di Cochran-Mantel-Haenszel; un test statistico che genera una stima dell'associazione con un risultato binario (*binary outcome*) e viene usato per la valutazione delle variabili categoriche.

Figura 3: Studio BALATON: variazione media dell'acuità visiva, dal basale alla 72ª settimana



La somministrazione di faricimab 6 mg in regime posologico regolabile fino a Q16W è iniziata alla 24ª settimana, ma non tutti i pazienti hanno ricevuto faricimab alla 24ª settimana.

Figura 4: Studio COMINO: variazione media dell'acuità visiva, dal basale alla 72ª settimana



La somministrazione di faricimab 6 mg in regime posologico regolabile fino a Q16W è iniziata alla 24ª settimana, ma non tutti i pazienti hanno ricevuto faricimab alla 24ª settimana.

Nei bracci faricimab Q4W e aflibercept Q4W, l'incidenza degli eventi avversi oculari nell'occhio in esame è stata, fino alla 24ª settimana, rispettivamente del 20,1% e del 24,6%, e per gli eventi avversi non oculari è stata rispettivamente del 32,9% e del 36,4% (vedere paragrafo 4.8).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con faricimab, in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per nAMD, DME e RVO (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Faricimab viene somministrato per via intravitreale, per esercitare effetti locali nell'occhio.

Assorbimento e distribuzione

Sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione (comprendente nAMD e DME, N = 2 246), si stima che le massime concentrazioni plasmatiche (C_{max}) di faricimab libero (non legato a VEGF-A e Ang-2) vengano raggiunte circa 2 giorni dopo la dose. La C_{max} plasmatica media (± DS [deviazione standard]) stimata è pari a 0,23 (0,07) µg/mL e 0,22 (0,07) µg/mL, rispettivamente, nei pazienti con nAMD e DME. Dopo somministrazioni ripetute, si prevede che, per somministrazione Q8W, le concentrazioni plasmatiche medie di faricimab libero siano pari a 0,002-0,003 µg/mL.

Faricimab mostra una farmacocinetica proporzionale alla dose nell'intervallo di dosi 0,5-6 mg (sulla base di C_{max} e AUC). Dopo la somministrazione mensile non è stato evidenziato alcun accumulo di faricimab nel vitreo o nel plasma.

Si prevede che le massime concentrazioni plasmatiche di faricimab libero siano circa 600 e 6 000 volte inferiori, rispettivamente, a quelle nell'umore acqueo e nel vitreo. Sono pertanto improbabili effetti farmacodinamici sistemici e ciò è ulteriormente supportato dall'assenza di variazioni significative della concentrazione plasmatica di VEGF e Ang-2 liberi, negli studi clinici, durante il trattamento con faricimab.

L'analisi farmacocinetica di popolazione ha evidenziato un effetto dell'età e del peso corporeo sulla farmacocinetica, rispettivamente, oculare e sistemica di faricimab. Entrambi gli effetti sono considerati non clinicamente significativi; non è necessaria alcuna correzione della dose.

Biotrasformazione ed eliminazione

Poiché faricimab è un agente terapeutico costituito da una proteina, il suo metabolismo e la sua eliminazione non sono stati completamente caratterizzati. Si prevede che faricimab venga catabolizzato, all'interno dei lisosomi, in piccoli peptidi e amminoacidi, che possono essere escreti per via renale, in modo simile all'eliminazione delle IgG endogene.

Il profilo concentrazione plasmatica-tempo di faricimab si è ridotto parallelamente ai profili concentrazione-tempo nell'umore vitreo e acqueo. L'emivita media oculare e l'emivita sistemica apparente di faricimab sono stimate in circa 7,5 giorni.

L'analisi farmacocinetica dei pazienti con nAMD, DME e RVO (N=2 977) ha evidenziato che la farmacocinetica di faricimab è sovrapponibile nelle tre popolazioni di pazienti.

Popolazioni speciali

Anziani
Nei sei studi clinici di fase III, circa il 58% (1 496/2 571) dei pazienti randomizzati al trattamento con faricimab aveva un′età ≥ 65 anni. L′analisi farmacocinetica di popolazione ha evidenziato un effetto dell′età sulla farmacocinetica oculare di faricimab. L′effetto è stato considerato non clinicamente significativo. Nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni, non è necessaria alcuna correzione della dose (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione renale
Nei pazienti con compromissione renale, faricimab non è stato oggetto di studi specifici. In tutti gli studi clinici, dall'analisi farmacocinetica dei pazienti, il 63% presentava compromissione renale (lieve 38%, moderata 23% e severa 2%), ma, dopo la somministrazione intravitreale di faricimab, non sono emerse differenze nella farmacocinetica sistemica di faricimab. Nei pazienti con compromissione renale non è necessaria alcuna correzione della dose (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica
Nei pazienti con compromissione epatica, faricimab non è stato oggetto di studi specifici. In questa popolazione non sono tuttavia necessarie precauzioni particolari poiché il metabolismo avviene attraverso proteolisi e non dipende dalla funzionalità epatica. Nei pazienti con compromissione epatica non è necessaria alcuna correzione della dose (vedere paragrafo 4.2).

Altre popolazioni speciali

La farmacocinetica sistemica di faricimab non viene condizionata dall'etnia. Il sesso non ha dimostrato di avere un'influenza clinicamente rilevante sulla farmacocinetica sistemica di faricimab. Non è necessaria alcuna correzione della dose.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati condotti studi in grado di definire il potenziale carcinogenico o mutageno di faricimab.

Nelle scimmie Cynomolgus gravide, iniezioni endovenose (e.v.) di faricimab che inducono un'esposizione sierica (C_{max}) 500 volte superiore alla massima esposizione nell'uomo, non hanno provocato tossicità per lo sviluppo o teratogenicità e non hanno avuto effetti sul peso o sulla struttura della placenta. Ciononostante, dato il suo effetto farmacologico, faricimab deve essere considerato potenzialmente teratogeno ed embrio-/fetotossico.

Dopo la somministrazione oculare di faricimab, l'esposizione sistemica è molto bassa.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

L-istidina
Acido acetico al 30% (per la correzione del pH) (E 260)
L-metionina
Polisorbato 20 (E 432)
Sodio cloruro
D-saccarosio
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Siringa preriempita: 2 anni
Flaconcino: 30 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C-8 °C).
Non congelare.

Conservare il flaconcino nella confezione esterna per proteggere il medicinale dalla luce.
Conservare la siringa preriempita nel vassoio sigillato all'interno della confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
Prima dell'uso, la siringa preriempita chiusa o il flaconcino chiuso possono essere conservati a temperatura ambiente, a una temperatura compresa tra 20 °C e 25 °C, nella confezione originale, per un massimo di 24 ore.
Accertarsi che l'iniezione sia effettuata subito dopo la preparazione della dose.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Siringa preriempita

Soluzione iniettabile in una siringa preriempita costituita da una canna di vetro (tipo I) con un segno graduato che indica la dose, un tappo in gomma butilica e un cappuccio di chiusura antimanomissione (comprendente un cappuccio rigido, un cappuccio in gomma butilica e un adattatore Luer Lock). Il contenitore è dotato di un'asta per lo stantuffo e di una presa per il dito estesa. Ogni siringa preriempita contiene 21 mg di faricimab in 0,175 mL di soluzione.

Confezione da un ago-filtro sterile per iniezione a parete extra sottile (30 gauge x 0,5 pollici, 0,30 mm x 12,7 mm, 5 µm), confezionato con una siringa preriempita.

Il cappuccio in gomma, il tappo in gomma, la canna di vetro e l'ago-filtro per l'iniezione sono a contatto con il medicinale.

Flaconcino

0,24 mL di soluzione sterile in flaconcino di vetro con chiusura in gomma rivestita e sigillato con capsula in alluminio, dotata di disco in plastica a strappo di colore giallo.

Confezione da un flaconcino e un ago Blunt Filter di trasferimento (18 gauge x 1,5 pollici, 1,2 mm x 40 mm, 5 µm).

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Non agitare.

Vabysmo deve essere visivamente ispezionato quando viene prelevato dal frigorifero e prima della somministrazione. Se Vabysmo presenta delle particelle o risulta torbido, non deve essere utilizzato.

Siringa preriempita
La siringa preriempita è esclusivamente monouso e deve essere utilizzata per un solo occhio. Aprire la siringa preriempita sterile solo in condizioni asettiche. La soluzione deve essere visivamente ispezionata prima della somministrazione. Se il medicinale presenta delle particelle o risulta torbido, la siringa preriempita non deve essere utilizzata.

La siringa preriempita contiene una quantità maggiore della dose raccomandata di 6 mg di faricimab (corrispondente a 0,05 mL). La siringa preriempita contiene 21 mg di faricimab in 0,175 mL di soluzione. Il volume in eccesso deve essere espulso prima dell'iniezione.

Non usare se la confezione, la siringa preriempita e/o l'ago-filtro per l'iniezione sono danneggiati o scaduti. Nel foglio illustrativo vengono fornite istruzioni dettagliate per l'uso.

Flaconcino
Il flaconcino contiene una quantità maggiore della dose raccomandata di 6 mg. Il volume di riempimento del flaconcino (0,24 mL) non deve essere totalmente usato. Il volume in eccesso deve essere espulso prima dell'iniezione. Iniettando l'intero volume del flaconcino si incorre in un

sovradosaggio. La dose dell'iniezione deve corrispondere al segno graduato che indica la dose di 0,05 mL, ossia 6 mg di faricimab.

Il contenuto del flaconcino e l'ago-filtro di trasferimento vengono forniti in condizioni sterili e sono esclusivamente monouso. Non usare se la confezione, il flaconcino e/o l'ago-filtro di trasferimento sono danneggiati o scaduti. Nel foglio illustrativo vengono fornite istruzioni per l'uso dettagliate.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Istruzioni per l'uso della siringa preriempita:

La rimozione della siringa dal vassoio (fase 1) e tutte le fasi successive devono essere eseguite con tecnica asettica.

Nota: la dose deve corrispondere al segno graduato che indica la dose di 0,05 mL.

Apertura del vassoio e rimozione del cappuccio della siringa

1 Rimuovere il coperchio dal vassoio della siringa e, mantenendo le condizioni asettiche, rimuovere la siringa preriempita.

2 Tenere la siringa per l'anello bianco; staccare il cappuccio della siringa (**vedere Figura C**).

Non svitare il cappuccio.

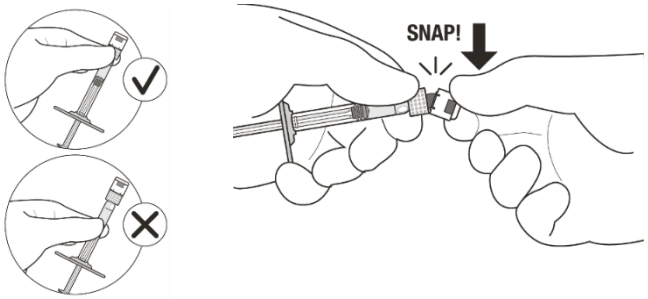
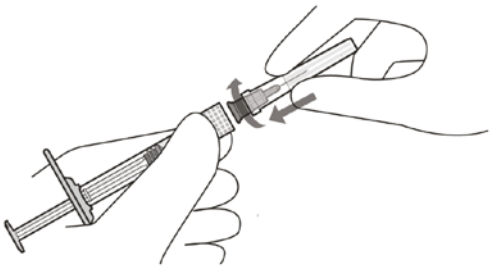


Figura C

Attacco dell'ago-filtro per l'iniezione

3 Mantenendo le condizioni asettiche, rimuovere l'ago-filtro per l'iniezione dalla confezione.

4 Mantenendo le condizioni asettiche, attaccare saldamente l'ago-filtro per l'iniezione alla siringa Luer Lock (**vedere Figura D**).



Per la somministrazione

Figura D

utilizzare solo l’ago-filtro per l’iniezione fornito

5 Rimuovere con cautela il cappuccio dall’ago tirandolo direttamente.

Eliminazione delle bolle d’aria

6 Tenere la siringa con l’ago-filtro per l’iniezione rivolto verso l’alto. Controllare che la siringa non contenga bolle d’aria.

7 In presenza di bolle d’aria, picchiettare delicatamente la siringa con un dito fino a quando le bolle non salgono in cima (**vedere Figura E**).

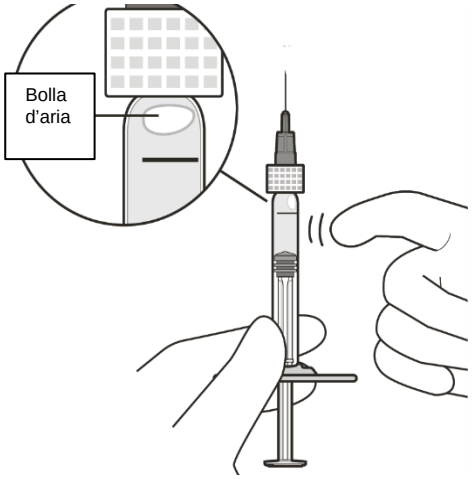


Figura E

Adeguamento della dose del medicinale ed eliminazione dell’aria

8 Tenere la siringa all’altezza degli occhi e premere **lentamente** l’asta dello stantuffo fino a quando **l’estremità inferiore della cupola del tappo in gomma** è allineata con il segno graduato che indica la dose di 0,05 mL (**vedere Figura F**). In questo modo verranno eliminate l’aria e la soluzione in eccesso e la dose corrisponderà a 0,05 mL.

Accertarsi che l’iniezione venga somministrata **subito** dopo la preparazione della dose.

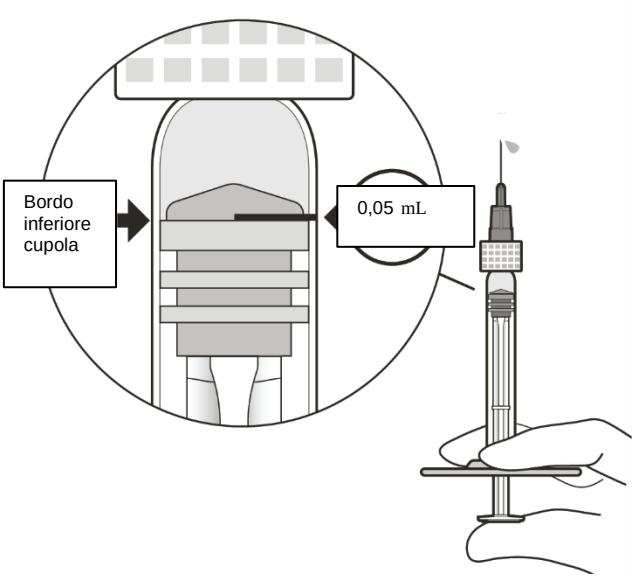


Figura F

Procedura di iniezione

9 La procedura di iniezione deve essere condotta in condizioni asettiche.

Iniettare **lentamente** fino a quando il tappo in gomma non raggiunge l'estremità inferiore della siringa per somministrare il volume di 0,05 mL.

Non ricoprire né staccare l'ago-filtro per l'iniezione dalla siringa.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 settembre 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu..

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
Germania

F.Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124
4058 Basel
Svizzera

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:
- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio commerciale di Vabysmo in ogni Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare, con l'autorità nazionale competente, il contenuto e il formato del programma educazionale, inclusi mezzi di comunicazione, modalità di distribuzione e ogni altro aspetto del programma.

Il programma educazionale si propone di informare adeguatamente i pazienti/o chi li assiste (*caregiver*) sui rischi di Vabysmo, sui principali segni e sintomi di tali rischi e su quando contattare urgentemente il medico, al fine di minimizzare i rischi ed eventuali complicanze che ne derivino, sollecitando un intervento tempestivo.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve accertarsi che, in ogni Stato membro in cui viene commercializzato Vabysmo, tutti i pazienti/o chi li assiste (*caregiver*) che devono usare Vabysmo abbiano accesso al/ricevano il seguente pacchetto educazionale:

- pacchetto informativo per il paziente.

Il pacchetto informativo per il paziente è costituito dal foglio illustrativo e da una guida per il paziente/o chi lo assiste (*caregiver*). La guida per il paziente viene fornita sia nella versione scritta che in quella audio e include i seguenti elementi principali:

- una descrizione della degenerazione maculare neovascolare legata all'età (*neovascular Age-related Macular Degeneration*, nAMD), dell'edema maculare diabetico (*Diabetic Macular Oedema*, DME) e della occlusione venosa retinica (*Retinal Vein Occlusion*, RVO);
- una descrizione di Vabysmo, del suo meccanismo d'azione e di cosa aspettarsi dal trattamento con questo medicinale;
- una descrizione dei principali segni e sintomi, dei rischi fondamentali associati a Vabysmo, ossia endoftalmite infettiva e infiammazione intraoculare;
- una descrizione di quando contattare urgentemente l'operatore sanitario, nel caso in cui si presentino segni e sintomi di questi rischi;
- raccomandazioni per cure adeguate dopo l'iniezione.

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO
SCATOLA DI CARTONE
SIRINGA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vabysmo 120 mg/mL soluzione iniettabile in siringa preriempita
faricimab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un mL di soluzione contiene 120 mg di faricimab.
Ogni siringa preriempita contiene 21 mg di faricimab in 0,175 mL di soluzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche: L-istidina, acido acetico, L-metionina, polisorbato 20, cloruro di sodio, saccarosio, acqua per preparazioni iniettabili.
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
21 mg/0,175 mL
Per somministrare 1 dose singola di 6 mg/0,05 mL

1 siringa preriempita
1 ago-filtro per iniezione

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intravitreale
Monouso
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
All'apertura del vassoio sigillato, procedere in condizioni asettiche

Attenzione:
Per la somministrazione usare solo l'ago-filtro per l'iniezione fornito
La dose deve corrispondere al segno graduato che indica la dose di 0,05 mL

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero
Non congelare
Conservare il vassoio sigillato nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1683/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SULLA LAMINA DEL BLISTER
SIRINGA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vabysmo 120 mg/mL soluzione iniettabile
faricimab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

21 mg/0,175 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Esclusivamente monouso
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Uso intravitreale
Per la somministrazione usare solo l'ago-filtro per l'iniezione fornito

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero
Non congelare
Proteggere il medicinale dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1683/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI
SIRINGA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Vabysmo 120 mg/mL soluzione iniettabile
faricimab
uso intravitreale

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

21 mg/0,175 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO
SCATOLA DI CARTONE
FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vabysmo 120 mg/mL soluzione iniettabile
faricimab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un mL di soluzione contiene 120 mg di faricimab.
Ogni flaconcino contiene 28,8 mg di faricimab (120 mg/mL).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche: L-istidina, acido acetico, L-metionina, polisorbato 20, sodio cloruro, saccarosio, acqua per preparazioni iniettabili.
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
1 flaconcino da 0,24 mL
1 ago-filtro

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Esclusivamente monouso
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Uso intravitreale
Monodose: 6 mg/0,05 mL
28,8 mg/0,24 mL

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Conservare il flaconcino nella confezione esterna per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1683/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI
FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Vabysmo 120 mg/mL soluzione iniettabile
faricimab
uso intravitreale

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP.

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

28,8 mg/0,24 mL

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Vabysmo 120 mg/mL soluzione iniettabile in siringa preriempita
faricimab

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

Oltre al foglietto illustrativo, il medico le fornirà una guida per il paziente/o chi lo assiste *(caregiver)* che fornisce importanti informazioni sulla sicurezza per aiutarla a comprendere i benefici e i rischi associati a Vabysmo e le azioni da intraprendere in caso di sintomi specifici.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Vabysmo e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di ricevere Vabysmo
3. Come usare Vabysmo
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Vabysmo
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Vabysmo e a cosa serve

Cos'è Vabysmo e a cosa serve

Vabysmo contiene il principio attivo faricimab, appartenente a un gruppo di medicinali chiamati agenti di antineovascolarizzazione.

Vabysmo viene iniettato nell'occhio dal medico, per trattare le seguenti patologie dell'occhio negli adulti:
- degenerazione maculare neovascolare (umida) correlata all'età (*neovascular Age-related Macular Degeneration*, nAMD);
- compromissione della visione causata da edema maculare diabetico (*Diabetic Macular Oedema*, DME);
- compromissione della visione causata da edema maculare secondario a occlusione della vena retinica (*Retinal Vein Occlusion*, RVO; RVO di ramo o RVO centrale).

Queste malattie colpiscono la macula, la parte centrale della retina (lo strato sensibile alla luce, situato nella parte posteriore dell'occhio), responsabile della visione nitida centrale. La nAMD è causata dalla crescita di vasi sanguigni anomali dai quali fuoriescono sangue e liquido nella macula, mentre il DME è causato da vasi sanguigni permeabili che causano gonfiore della macula. La RVO centrale è causata dall'ostruzione del vaso sanguigno principale (vena) che trasporta il sangue lontano dalla retina, mentre la RVO di ramo è causata dall'ostruzione di uno dei rami più piccoli della vena principale. A causa dell'aumento della pressione all'interno di questi vasi sanguigni, si produce una perdita di fluido nella retina, che provoca un rigonfiamento della macula (edema maculare).

Come funziona Vabysmo

Vabysmo riconosce e blocca specificatamente l'attività delle proteine chiamate angiopoietina 2 e fattore di crescita endoteliale vascolare A. Quando sono presenti in quantità superiori al normale, queste proteine possono causare la crescita di vasi sanguigni anomali e/o danneggiare i vasi sani, con perdite di liquido nella macula. Ne conseguono gonfiore o danno che possono colpire negativamente la vista. Legandosi a queste proteine, Vabysmo può bloccarne le azioni e prevenire la crescita di vasi anomali, le perdite di liquido e il gonfiore. Vabysmo può apportare dei miglioramenti alla malattia e/o rallentarne il peggioramento e di conseguenza può mantenere o persino migliorare la vista.

2. Cosa deve sapere prima di ricevere Vabysmo

Non deve ricevere Vabysmo:

- se è allergico a faricimab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se ha un'infezione attiva o sospetta, all'interno dell'occhio o intorno all'occhio;
- se manifesta dolore o arrossamento nell'occhio (infiammazione oculare).

Se si trova in una di queste situazioni, informi il medico. Non deve esserle somministrato Vabysmo.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima che le venga somministrato Vabysmo:
- se soffre di glaucoma (una condizione dell'occhio solitamente causata da pressione elevata all'interno dell'occhio);
- se in passato le è capitato di percepire lampi di luce o mosche volanti (macchie nere galleggianti) o se nota un aumento improvviso delle dimensioni e del numero delle mosche volanti;
- se si è sottoposto a un intervento chirurgico agli occhi nelle ultime 4 settimane o se è programmato un intervento chirurgico agli occhi nelle prossime quattro settimane;
- se in passato ha sofferto di malattie dell'occhio o si è sottoposto a trattamenti per gli occhi.

Informi subito il medico:
- se sviluppa una improvvisa perdita della vista;
- se sviluppa segni di una possibile infezione o infiammazione oculare, come aumento dell'arrossamento oculare, dolore oculare, aumentato fastidio all'occhio, visione annebbiata o ridotta, aumento del numero di piccole particelle nel campo visivo, aumento della sensibilità alla luce.

È inoltre importante che lei sappia quanto segue:
- la sicurezza e l'efficacia di Vabysmo, quando somministrato in entrambi gli occhi contemporaneamente, non sono state studiate e questo tipo di utilizzo può comportare un aumento del rischio di effetti indesiderati;
- in alcuni pazienti, le iniezioni di Vabysmo possono causare un temporaneo aumento della pressione dell'occhio (pressione intraoculare) entro 60 minuti dall'iniezione. Il medico controllerà questa condizione dopo ogni iniezione;
- il medico controllerà se lei presenta altri fattori di rischio che potrebbero aumentare le probabilità di lacerazione o distacco di uno degli strati situati nella parte posteriore dell'occhio (distacco o lacerazione della retina e distacco o lacerazione dell'epitelio pigmentato retinico), nel qual caso Vabysmo deve essere somministrato con cautela.

Quando vengono somministrati alcuni medicinali che agiscono in modo simile a Vabysmo, è noto il rischio di formazione di coaguli di sangue che bloccano i vasi sanguigni (eventi tromboembolici arteriosi) e possono, di conseguenza, causare attacco cardiaco o ictus. Poiché piccole quantità del

medicinale entrano nel sangue, dopo l'iniezione di Vabysmo nell'occhio, sussiste il rischio teorico di sviluppare tali eventi.

Esiste un'esperienza limitata nel trattamento di:
- pazienti con infezioni attive
- pazienti con nAMD e RVO di età pari o superiore a 85 anni
- pazienti con DME da diabete di tipo I
- diabetici con elevati valori medi di zucchero nel sangue (Hb1Ac oltre il 10%)
- diabetici con una malattia oculare causata dal diabete chiamata retinopatia diabetica proliferativa
- diabetici con pressione del sangue alta, superiore a 140/90 mmHg, e malattia dei vasi sanguigni
- pazienti con DME che ricevono somministrazioni con frequenza inferiore alle 8 settimane tra le iniezioni, per un lungo periodo di tempo.

Vi è solo una limitata esperienza nel trattamento di pazienti che ricevono somministrazioni con frequenza inferiore alle 8 settimane tra le iniezioni, per un lungo periodo di tempo e questi pazienti possono essere maggiormente a rischio di sviluppare effetti indesiderati.

Non vi è esperienza nel trattamento di:
- pazienti diabetici o con RVO e affetti da ipertensione non controllata.

Se una delle precedenti condizioni la riguarda, durante il trattamento con Vabysmo, il medico terrà conto della mancanza di informazioni in merito.

Bambini e adolescenti

L'uso di Vabysmo nei bambini e negli adolescenti non è stato studiato in quanto la nAMD, il DME e la RVO si manifestano principalmente negli adulti.

Altri medicinali e Vabysmo

Informi il medico se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza e allattamento

Vabysmo non è stato studiato nelle donne in gravidanza. Vabysmo non deve essere usato durante la gravidanza a meno che il beneficio potenziale per la paziente superi il rischio potenziale per il feto.

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno, chieda consiglio al medico prima che le venga somministrato questo medicinale.

Non è raccomandato l'allattamento durante il trattamento con Vabysmo, in quanto non è noto se questo medicinale passi nel latte materno.

Le donne che potrebbero iniziare una gravidanza devono adottare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e per almeno tre mesi dopo l'interruzione del trattamento con Vabysmo. Se inizia o sospetta una gravidanza durante il trattamento, informi subito il medico.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Dopo l'iniezione di Vabysmo potrebbe manifestare temporanei problemi alla vista (per esempio, visione annebbiata). Non guidi veicoli e non utilizzi macchinari finché si protraggono questi problemi.

Vabysmo contiene sodio

Il medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente "senza sodio".

Vabysmo contiene polisorbato

Questo medicinale contiene 0,02 mg di polisorbato per ogni dose da 0,05 mL. Il polisorbato può provocare reazioni allergiche. Informi il medico se soffre di allergie.

3. Come usare Vabysmo

Come viene somministrato Vabysmo

La dose raccomandata è pari a 6 mg di faricimab.

Degenerazione maculare di tipo neovascolare (umida) correlata all'età (nAMD)
- Sarà trattato con un'iniezione al mese, per i primi 4 mesi.
- Successivamente potrà ricevere iniezioni fino a una ogni 4 mesi. Sulla base delle condizioni dell'occhio, il medico deciderà la frequenza delle iniezioni.

Compromissione della vista causata da edema maculare diabetico (DME)
- Sarà trattato con un'iniezione al mese, per i primi 4 mesi.
- Successivamente potrà ricevere iniezioni fino a una ogni 4 mesi. Sulla base delle condizioni dell'occhio, il medico deciderà la frequenza delle iniezioni.

Compromissione della visione causata da edema maculare secondario a occlusione venosa retinica (RVO di ramo o RVO centrale)
- Sarà trattato con un'iniezione al mese, per un minimo di 3 mesi.
- Successivamente, le iniezioni potranno essere effettuate con minore frequenza. Sulla base delle condizioni dell'occhio, il medico deciderà la frequenza delle iniezioni.

Modo di somministrazione

Vabysmo viene iniettato nell'occhio (iniezione intravitreale) da un medico esperto nella somministrazione di iniezioni di questo tipo.

Prima dell'iniezione, il medico userà un bagno oculare disinfettante per pulire attentamente l'occhio, al fine di prevenire una infezione. Il medico applicherà inoltre un collirio (anestetico locale) per desensibilizzare l'occhio in modo da ridurre o prevenire il dolore provocato dall'iniezione.

Durata del trattamento con Vabysmo

Si tratta di un trattamento a lungo termine che, potenzialmente, può proseguire per mesi o anni. Il medico controllerà regolarmente la sua condizione per verificare che il trattamento stia funzionando. A seconda della sua risposta al trattamento con Vabysmo, il medico potrebbe chiederle di aumentare o ridurre la frequenza di somministrazione.

Se salta una dose di Vabysmo

Se salta una dose, fissi un nuovo appuntamento con il medico il prima possibile.

Se interrompe il trattamento con Vabysmo

Parli con il medico prima di interrompere il trattamento. L'interruzione del trattamento può comportare un aumento del rischio di perdita della vista e la vista potrebbe peggiorare.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati dell'iniezione di Vabysmo sono dovuti al medicinale o alla procedura di iniezione e colpiscono principalmente l'occhio.

Alcuni effetti indesiderati potrebbero essere gravi

Contatti **immediatamente** il medico se manifesta uno dei seguenti effetti indesiderati, che rappresentano segni di reazioni allergiche, infiammazione o infezioni:
- dolore all'occhio, aumento del fastidio, aumento dell'arrossamento dell'occhio, visione annebbiata o ridotta, aumento del numero di piccole particelle nel campo visivo o aumento della sensibilità alla luce – sono segni di una possibile infezione o infiammazione dell'occhio o di una reazione allergica;
- improvvisa riduzione o alterazione della vista.

Altri possibili effetti indesiderati

Tra gli altri effetti indesiderati che possono manifestarsi dopo il trattamento con Vabysmo sono inclusi gli effetti riportati di seguito.

La maggior parte degli effetti indesiderati è di intensità da lieve a moderata e scomparirà, generalmente, entro una settimana dopo ogni iniezione.

Contatti il medico se uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati si aggrava.

Molto comuni (possono manifestarsi in più di 1 persona su 10):
- Nessuno

Comuni (possono manifestarsi in fino a 1 persona su 10):
- appannamento del cristallino nell'occhio (cataratta)
- lacerazione di uno degli strati situati nella parte posteriore dell'occhio (lacerazione epiteliale del pigmento retinico – solo nAMD)
- distacco della sostanza gelatinosa all'interno dell'occhio (distacco del vitreo)
- aumento della pressione all'interno dell'occhio (pressione intraoculare aumentata)
- sanguinamento dai piccoli vasi sanguigni situati nello strato esterno dell'occhio (emorragia della congiuntiva)
- macchie mobili o forme scure nel campo visivo (mosche volanti nel vitreo)
- dolore all'occhio

Non comuni (possono manifestarsi fino a 1 persona su 100):
- grave infiammazione o infezione all'interno dell'occhio (endoftalmite)
- infiammazione della sostanza gelatinosa all'interno dell'occhio/occhio rosso (vitrite)
- infiammazione dell'iride e del tessuto adiacente nell'occhio (irite, iridociclite, uveite)
- sanguinamento all'interno dell'occhio (emorragia vitreale)
- fastidio all'occhio
- prurito (prurito oculare)
- lacerazione della retina (parte posteriore dell'occhio sensibile alla luce)
- occhio rosso (iperemia oculare/della congiuntiva)
- sensazione di corpo estraneo nell'occhio
- visione annebbiata
- riduzione dell'acutezza visiva (acuità visiva ridotta)
- dolore durante la procedura (dolore procedurale)
- distacco della retina
- produzione di lacrime aumentata (lacrimazione aumentata)

- graffio della cornea, danno allo strato trasparente del bulbo oculare che riveste l'iride (abrasione corneale)
- irritazione dell'occhio

Rari (possono manifestarsi fino a 1 persona su 1 000):
- riduzione temporanea dell'acutezza visiva (acuità visiva ridotta transitoriamente)
- opacità del cristallino a causa di lesioni (cataratta traumatica)

Non nota
- vasculite retinica (infiammazione dei vasi sanguigni nella parte posteriore dell'occhio)
- vasculite retinica occlusiva (occlusione dei vasi sanguigni nella parte posteriore dell'occhio, tipicamente in presenza di infiammazione)

Quando vengono somministrati medicinali che agiscono in modo simile a Vabysmo, è noto il rischio che i coaguli di sangue ostruiscano i vasi sanguigni (eventi tromboembolici arteriosi), i quali possono portare a infarto o ictus. Poiché piccole quantità di medicinale entrano nel sangue, esiste un rischio teorico circa il verificarsi di tali eventi dopo l'iniezione di Vabysmo nell'occhio.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Vabysmo

Il medico, il farmacista o l'infermiere è responsabile della conservazione di questo medicinale e dell'eliminazione corretta del prodotto inutilizzato. Le seguenti informazioni sono destinate agli operatori sanitari.

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta dopo Scad/EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C-8 °C).

Non congelare.

Conservare il vassoio sigillato nella confezione originale per proteggere la siringa preriempita dalla luce.

La siringa preriempita può essere conservata a temperatura ambiente, a una temperatura compresa tra 20 °C e 25 °C, nella confezione originale per un massino di 24 ore.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Vabysmo

- Il principio attivo è faricimab. 1 mL di soluzione iniettabile contiene 120 mg di faricimab. Ogni siringa preriempita contiene 21 mg di faricimab in 0,175 mL di soluzione. Ciò fornisce una quantità utile alla somministrazione di una singola dose di soluzione da 0,05 mL contenente 6 mg di faricimab.

- Gli altri componenti sono: L-istidina, acido acetico al 30% (E 260), L-metionina, sodio cloruro, saccarosio, polisorbato 20 (E 432), acqua per preparazioni iniettabili (vedere paragrafo 2 “Vabysmo contiene sodio e “Vabysmo contiene polisorbato”).

Descrizione dell’aspetto di Vabysmo e contenuto della confezione

Vabysmo 120 mg/mL soluzione iniettabile (iniezione) in una siringa preriempita è una soluzione da limpida a opalescente, da incolore a giallo-brunastra.

Confezione da un ago-filtro per l’iniezione sterile, a parete extra sottile (30 gauge x 0,5 pollici, 0,30 mm x 12,7 mm, 5 µm), confezionato con una siringa preriempita esclusivamente monouso.

Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien N.V. Roche S.A. Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11	**Lietuva** UAB “Roche Lietuva” Tel: +370 5 2546799
България Рош България ЕООД Тел: +359 2 474 5444	**Luxembourg/Luxemburg** (Voir/siehe Belgique/Belgien
Česká republika Roche s. r. o. Tel: +420 - 2 20382111	**Magyarország** Roche (Magyarország) Kft. Tel: +36 - 1 279 4500
Danmark Roche Pharmaceuticals A/S Tlf: +45 - 36 39 99 99	**Malta** (See Ireland)
Deutschland Roche Pharma AG Tel: +49 (0) 7624 140	**Nederland** Roche Nederland B.V. Tel: +31 (0) 348 438050
Eesti Roche Eesti OÜ Tel: + 372 - 6 177 380	**Norge** Roche Norge AS Tlf: +47 - 22 78 90 00

Ελλάδα Roche (Hellas) A.E. Τηλ: +30 210 61 66 100	**Österreich** Roche Austria GmbH Tel: +43 (0) 1 27739
España Roche Farma S.A. Tel: +34 - 91 324 81 00	**Polska** Roche Polska Sp.z o.o. Tel: +48 - 22 345 18 88.
France Roche Tél: +33 (0)1 47 61 40 00	**Portugal** Roche Farmacêutica Química, Lda Tel: +351 - 21 425 70 00
Hrvatska Roche d.o.o. Tel: + 385 1 47 22 333	**România** Roche România S.R.L. Tel: +40 21 206 47 01
Ireland Roche Products (Ireland) Ltd. Tel: +353 (0) 1 469 0700	**Slovenija** Roche farmacevtska družba d.o.o. Tel: +386 - 1 360 26 00
Ísland Roche Pharmaceuticals A/S c/o Icepharma hf Sími: +354 540 8000	**Slovenská republika** Roche Slovensko, s.r.o. Tel: +421 - 2 52638201
Italia Roche S.p.A. Tel: +39 - 039 2471	**Suomi/Finland** Roche Oy Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500
Κύπρος Roche (Hellas) A.E. Τηλ: +30 210 61 66 100	**Sverige** Roche AB Tel: +46 (0) 8 726 1200
Latvija Roche Latvija SIA Tel: +371 - 6 7039831	**United Kingdom (Northern Ireland)** Roche Products (Ireland) Ltd. Tel: +44 (0) 1707 366000

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti di informazione

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: https://www.ema.europa.eu.

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

Le seguenti informazioni sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Istruzioni per l'uso della siringa preriempita:

Prima di iniziare

Leggere attentamente tutte le istruzioni prima di usare Vabysmo.

La scatola di cartone di Vabysmo contiene:

Una siringa preriempita sterile in un vassoio sigillato. La siringa preriempita è esclusivamente monouso.

Un ago-filtro per iniezione sterile, a parete extra sottile, 30 gauge x 0,5 pollici, con un filtro integrato. L'ago-filtro per l'iniezione è esclusivamente monouso.

Per la somministrazione usare solo l'ago-filtro per l'iniezione fornito, essendo stato progettato per garantire la sicurezza dell'uso oftalmico del medicinale.

Vabysmo deve essere conservato in frigorifero a temperature comprese tra 2ºC e 8ºC.

Non congelare.

Prima di procedere alla somministrazione, attendere che Vabysmo raggiunga la temperatura ambiente (20 °C-25 °C).

Prima della somministrazione conservare il vassoio sigillato nella confezione originale per **proteggere la siringa preriempita dalla luce**. La siringa preriempita può essere conservata a temperatura ambiente nella confezione originale per un massino di **24 ore**.

Prima della somministrazione, Vabysmo deve essere visivamente ispezionato.

Non utilizzare se i sigilli della scatola di cartone sono stati manomessi.

Non utilizzare se la confezione, la siringa preriempita, l'ago-filtro per l'iniezione sono scaduti, danneggiati o sono stati manomessi.

Non utilizzare se manca l'ago-filtro per l'iniezione.

Non rimuovere l'impugnatura dalla siringa.

Non utilizzare se il cappuccio della siringa è staccato dal Luer Lock.

Non utilizzare se sono visibili particelle, intorbidimenti o scolorimento. Vabysmo è una soluzione da limpida a opalescente, da incolore a giallo-brunastra.

La scatola di cartone contiene

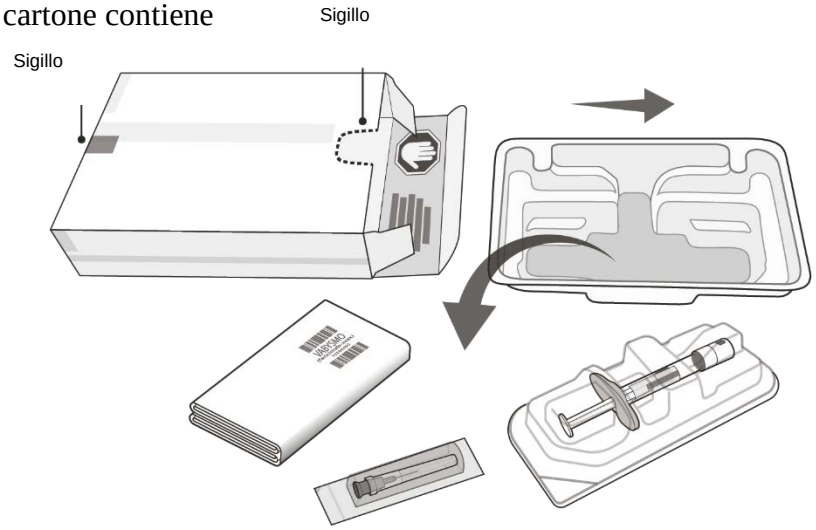


Figura A

Descrizione del dispositivo

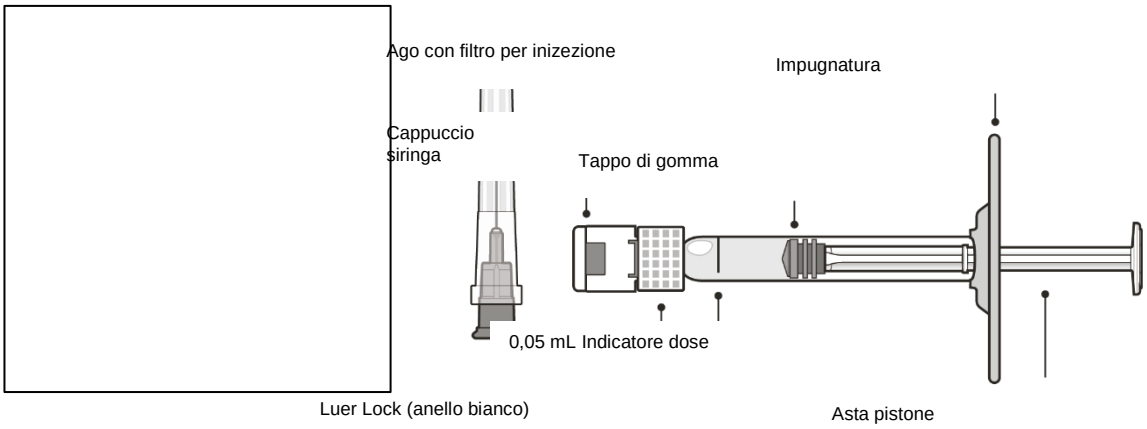


Figura B

La rimozione della siringa dal vassoio (fase 1) e tutte le fasi successive devono essere eseguite con tecnica asettica.

Apertura del vassoio e rimozione del cappuccio della siringa

1 Rimuovere il coperchio dal vassoio della siringa e, mantenendo le condizioni asettiche, rimuovere la siringa preriempita.

2 Tenere la siringa per l’anello bianco; staccarerimuovere il cappuccio della siringa (**vedere Figura C**).

Non svitare il cappuccio.

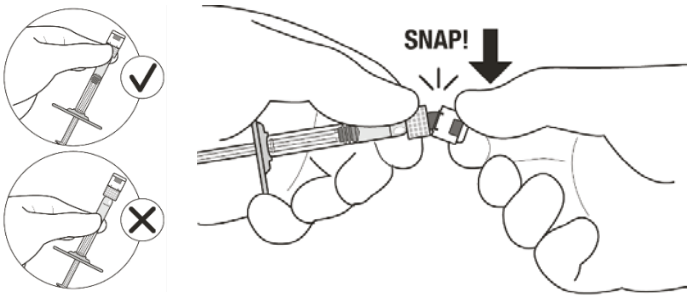
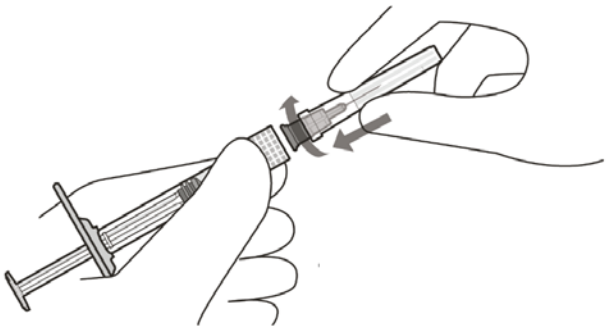


Figura C

Attacco dell’ago-filtro per l’iniezione

3 Mantenendo le condizioni asettiche, rimuovere l’ago-filtro per l’iniezione dalla confezione.

4 Mantenendo le condizioni asettiche, attaccare saldamente l’ago-filtro per l’iniezione alla siringa Luer Lock (**vedere Figura D**).



Per la somministrazione utilizzare solo l’ago-filtro per l’iniezione fornito

Figura D

5 Rimuovere con cautela il cappuccio dall’ago tirandolo direttamenteestraendolo con decisione.

Eliminazione delle bolle d’aria

6 Tenere la siringa con l’ago-filtro per l’iniezione rivolto verso l’alto. Controllare che la siringa non contenga bolle d’aria.

7 In presenza di bolle d’aria, picchiettare delicatamente la siringa con un dito fino a quando le bolle non salgono in cima (**vedere Figura E**).

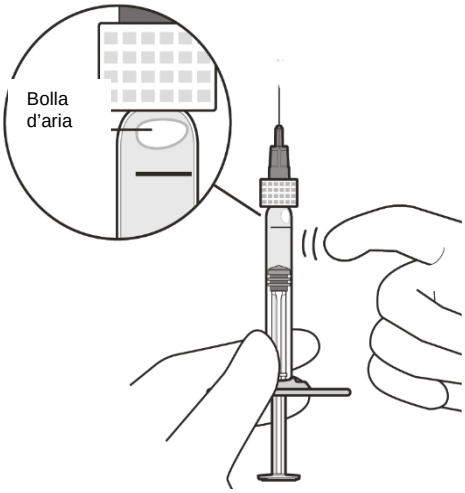


Figura E

Adeguamento della dose del medicinale ed eliminazione dell'aria

8 Tenere la siringa all'altezza degli occhi e premere **lentamente** l'asta dello stantuffo fino a quando **l'estremità inferiore della cupola del tappo in gomma** è allineata con il segno graduato che indica la dose di 0,05 mL (**vedere Figura F**). In questo modo verranno eliminate l'aria e la soluzione in eccesso e la dose corrisponderà a 0,05 mL.

Accertarsi che l'iniezione venga somministrata **subito** dopo la preparazione della dose.

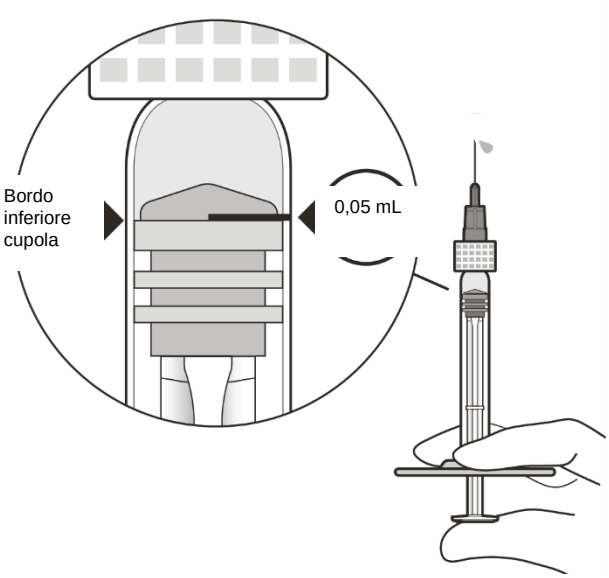


Figura F

Procedura di iniezione

9 La procedura di iniezione deve essere condotta in condizioni asettiche.

Iniettare **lentamente** fino a quando il tappo in gomma non raggiunge l’estremità inferiore della siringa per somministrare il volume di 0,05 mL.

Non ricoprire né staccarerimuovere l’ago-filtro per l’iniezione dalla siringa.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Vabysmo 120 mg/mL soluzione iniettabile
faricimab

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Vabysmo e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di ricevere Vabysmo
3. Come usare Vabysmo
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Vabysmo
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Vabysmo e a cosa serve

Cos'è Vabysmo e a cosa serve

Vabysmo contiene il principio attivo faricimab, appartenente a un gruppo di medicinali chiamati agenti di antineovascolarizzazione.

Vabysmo viene iniettato nell'occhio dal medico, per trattare le seguenti patologie dell'occhio negli adulti:
- degenerazione maculare neovascolare (umida) correlata all'età (*neovascular Age-related Macular Degeneration*, nAMD);
- compromissione della visione causata da edema maculare diabetico (*Diabetic Macular Oedema*, DME);
- compromissione della visione causata da edema maculare secondario a occlusione della vena retinica (*Retinal Vein Occlusion*, RVO; RVO di ramo o RVO centrale).

Queste malattie colpiscono la macula, la parte centrale della retina (lo strato sensibile alla luce, situato nella parte posteriore dell'occhio), responsabile della visione nitida centrale. La nAMD è causata dalla crescita di vasi sanguigni anomali dai quali fuoriescono sangue e liquido nella macula, mentre il DME è causato da vasi sanguigni permeabili che causano gonfiore della macula. La RVO centrale è causata dall'ostruzione del vaso sanguigno principale (vena) che trasporta il sangue lontano dalla retina, mentre la RVO di ramo è causata dall'ostruzione di uno dei rami più piccoli della vena principale. A causa dell'aumento della pressione all'interno di questi vasi sanguigni, si produce una perdita di fluido nella retina, che provoca un rigonfiamento della macula (edema maculare).

Come funziona Vabysmo

Vabysmo riconosce e blocca specificatamente l'attività delle proteine chiamate angiopoietina 2 e fattore di crescita endoteliale vascolare A. Quando sono presenti in quantità superiori al normale,

queste proteine possono causare la crescita di vasi sanguigni anomali e/o danneggiare i vasi sani, con perdite di liquido nella macula. Ne conseguono gonfiore o danno che possono colpire negativamente la vista. Legandosi a queste proteine, Vabysmo può bloccarne le azioni e prevenire la crescita di vasi anomali, le perdite di liquido e il gonfiore. Vabysmo può apportare dei miglioramenti alla malattia e/o rallentarne il peggioramento e di conseguenza può mantenere o persino migliorare la vista.

2. Cosa deve sapere prima di ricevere Vabysmo

Non deve ricevere Vabysmo:

- se è allergico a faricimab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se ha un'infezione attiva o sospetta, all'interno dell'occhio o intorno all'occhio;
- se manifesta dolore o arrossamento nell'occhio (infiammazione oculare).

Se si trova in una di queste situazioni, informi il medico. Non deve esserle somministrato Vabysmo.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima che le venga somministrato Vabysmo:
- se soffre di glaucoma (una condizione dell'occhio solitamente causata da pressione elevata all'interno dell'occhio);
- se in passato le è capitato di percepire lampi di luce o mosche volanti (macchie nere galleggianti) o se nota un aumento improvviso delle dimensioni e del numero delle mosche volanti;
- se si è sottoposto a un intervento chirurgico agli occhi nelle ultime 4 settimane o se è programmato un intervento chirurgico agli occhi nelle prossime quattro settimane;
- se in passato ha sofferto di malattie dell'occhio o si è sottoposto a trattamenti per gli occhi.

Informi subito il medico:
- se sviluppa una improvvisa perdita della vista;
- se sviluppa segni di una possibile infezione o infiammazione oculare, come aumento dell'arrossamento oculare, dolore oculare, aumentato fastidio all'occhio, visione annebbiata o ridotta, aumento del numero di piccole particelle nel campo visivo, aumento della sensibilità alla luce.

È inoltre importante che lei sappia quanto segue:
- la sicurezza e l'efficacia di Vabysmo, quando somministrato in entrambi gli occhi contemporaneamente, non sono state studiate e questo tipo di utilizzo può comportare un aumento del rischio di effetti indesiderati;
- in alcuni pazienti, le iniezioni di Vabysmo possono causare un temporaneo aumento della pressione dell'occhio (pressione intraoculare) entro 60 minuti dall'iniezione. Il medico controllerà la pressione intraoculare dopo ogni iniezione;
- il medico controllerà se lei presenta altri fattori di rischio che potrebbero aumentare le probabilità di lacerazione o distacco di uno degli strati situati nella parte posteriore dell'occhio (distacco o lacerazione della retina e distacco o lacerazione dell'epitelio pigmentato retinico), nel qual caso Vabysmo deve essere somministrato con cautela.

Quando vengono somministrati alcuni medicinali che agiscono in modo simile a Vabysmo, è noto il rischio di formazione di coaguli di sangue che bloccano i vasi sanguigni (eventi tromboembolici arteriosi) e possono, di conseguenza, causare attacco cardiaco o ictus. Poiché piccole quantità del medicinale entrano nel sangue, dopo l'iniezione di Vabysmo nell'occhio, sussiste il rischio teorico di sviluppare tali eventi.

Esiste un'esperienza limitata nel trattamento di:
- pazienti con infezioni attive
- pazienti con nAMD e RVO di età pari o superiore a 85 anni
- pazienti con DME da diabete di tipo I
- diabetici con elevati valori medi di zucchero nel sangue (Hb1Ac oltre il 10%)
- diabetici con una malattia oculare causata dal diabete chiamata retinopatia diabetica proliferativa
- diabetici con pressione del sangue alta, superiore a 140/90 mmHg, e malattia dei vasi sanguigni
- pazienti con DME che ricevono somministrazioni con frequenza inferiore alle 8 settimane tra le iniezioni, per un lungo periodo di tempo.

Vi è solo una limitata esperienza nel trattamento di pazienti che ricevono somministrazioni con frequenza inferiore alle 8 settimane tra le iniezioni, per un lungo periodo di tempo e questi pazienti possono essere maggiormente a rischio di sviluppare effetti indesiderati.

Non vi è esperienza nel trattamento di:
- pazienti diabetici o con RVO affetti da ipertensione non controllata.

Se una delle precedenti condizioni la riguarda, durante il trattamento con Vabysmo, il medico terrà conto della mancanza di informazioni in merito.

Bambini e adolescenti

L'uso di Vabysmo nei bambini e negli adolescenti non è stato studiato in quanto la nAMD, il DME e la RVO si manifestano principalmente negli adulti.

Altri medicinali e Vabysmo

Informi il medico se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza e allattamento

Vabysmo non è stato studiato nelle donne in gravidanza. Vabysmo non deve essere usato durante la gravidanza a meno che il beneficio potenziale per la paziente superi il rischio potenziale per il feto.

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno, chieda consiglio al medico prima che le venga somministrato questo medicinale.

L'allattamento è sconsigliato durante il trattamento con Vabysmo, in quanto non è noto se questo medicinale passi nel latte materno.

Le donne che potrebbero iniziare una gravidanza devono adottare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e per almeno tre mesi dopo l'interruzione del trattamento con Vabysmo. Se inizia o sospetta una gravidanza durante il trattamento, informi subito il medico.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Dopo l'iniezione di Vabysmo potrebbe manifestare temporanei problemi alla vista (per esempio, visione annebbiata). Non guidi veicoli e non utilizzi macchinari finché si protraggono questi problemi.

Vabysmo contiene sodio

Il medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente "senza sodio".

Vabysmo contiene polisorbato

Questo medicinale contiene 0,02 mg di polisorbato per ogni dose da 0,05 mL. Il polisorbato può provocare reazioni allergiche. Informi il medico se soffre di allergie.

3. Come usare Vabysmo

Come viene somministrato Vabysmo

La dose raccomandata è pari a 6 mg di faricimab.

Degenerazione maculare di tipo neovascolare (umida) correlata all'età (nAMD)
- Sarà trattato con un'iniezione al mese, per i primi 3 mesi.
- Successivamente potrà ricevere iniezioni fino a una ogni 4 mesi. Sulla base delle condizioni dell'occhio, il medico deciderà la frequenza delle iniezioni.

Compromissione della vista causata da edema maculare diabetico (DME) e da edema maculare secondario a occlusione venosa retinica (RVO)
- Sarà trattato con un'iniezione al mese, per un minimo di 3 mesi.
- Successivamente, le iniezioni potranno essere effettuate con minore frequenza. Sulla base delle condizioni dell'occhio, il medico deciderà la frequenza delle iniezioni.

Modo di somministrazione

Vabysmo viene iniettato nell'occhio (iniezione intravitreale) da un medico esperto nella somministrazione di iniezioni di questo tipo.

Prima dell'iniezione, il medico userà un bagno oculare disinfettante per pulire attentamente l'occhio, al fine di prevenire una infezione. Il medico applicherà inoltre un collirio (anestetico locale) per desensibilizzare l'occhio in modo da ridurre o prevenire il dolore provocato dall'iniezione.

Durata del trattamento con Vabysmo

Si tratta di un trattamento a lungo termine che, potenzialmente, può proseguire per mesi o anni. Il medico controllerà regolarmente la sua condizione per verificare che il trattamento stia funzionando. A seconda della sua risposta al trattamento con Vabysmo, il medico potrebbe chiederle di aumentare o ridurre la frequenza di somministrazione.

Se salta una dose di Vabysmo

Se salta una dose, fissi un nuovo appuntamento con il medico il prima possibile.

Se interrompe il trattamento con Vabysmo

Parli con il medico prima di interrompere il trattamento. L'interruzione del trattamento può comportare un aumento del rischio di perdita della vista e la vista potrebbe peggiorare.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati dell'iniezione di Vabysmo sono dovuti al medicinale o alla procedura di iniezione e colpiscono principalmente l'occhio.

Alcuni effetti indesiderati potrebbero essere gravi

Contatti **immediatamente** il medico se manifesta uno dei seguenti effetti indesiderati, che rappresentano segni di reazioni allergiche, infiammazione o infezioni:
- dolore all'occhio, aumento del fastidio, aumento dell'arrossamento dell'occhio, visione annebbiata o ridotta, aumento del numero di piccole particelle nel campo visivo o aumento della sensibilità alla luce – sono segni di una possibile infezione o infiammazione dell'occhio o di una reazione allergica;
- improvvisa riduzione o alterazione della vista.

Altri possibili effetti indesiderati

Tra gli altri effetti indesiderati che possono manifestarsi dopo il trattamento con Vabysmo, sono inclusi gli effetti riportati di seguito.

La maggior parte degli effetti indesiderati è di intensità da lieve a moderata e scomparirà, generalmente, entro una settimana dopo ogni iniezione.

Contatti il medico se uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati si aggrava.

Molto comuni (possono manifestarsi in più di 1 persona su 10):
- Nessuno

Comuni (possono manifestarsi fino a 1 persona su 10):
- appannamento del cristallino nell'occhio (cataratta)
- lacerazione di uno degli strati situati nella parte posteriore dell'occhio (lacerazione epiteliale del pigmento retinico – solo nAMD)
- distacco della sostanza gelatinosa all'interno dell'occhio (distacco del vitreo)
- aumento della pressione all'interno dell'occhio (pressione intraoculare aumentata)
- sanguinamento dai piccoli vasi sanguigni situati nello strato esterno dell'occhio (emorragia della congiuntiva)
- macchie mobili o forme scure nel campo visivo (mosche volanti nel vitreo)
- dolore all'occhio

Non comuni (possono manifestarsi in fino a 1 persona su 100):
- grave infiammazione o infezione all'interno dell'occhio (endoftalmite)
- infiammazione della sostanza gelatinosa all'interno dell'occhio/occhio rosso (vitrite)
- infiammazione dell'iride e del tessuto adiacente nell'occhio (irite, iridociclite, uveite)
- sanguinamento all'interno dell'occhio (emorragia vitreale)
- fastidio all'occhio
- prurito (prurito oculare)
- lacerazione della retina (parte posteriore dell'occhio sensibile alla luce)
- occhio rosso (iperemia oculare/della congiuntiva)
- sensazione di corpo estraneo nell'occhio
- visione annebbiata
- riduzione dell'acutezza visiva (acuità visiva ridotta)
- dolore durante la procedura (dolore procedurale)
- distacco della retina
- produzione di lacrime aumentata (lacrimazione aumentata)
- graffio della cornea, danno allo strato trasparente del bulbo oculare che riveste l'iride (abrasione corneale)
- irritazione dell'occhio

Rari (possono manifestarsi in fino a 1 persona su 1 000):
- riduzione temporanea dell'acutezza visiva (acuità visiva ridotta transitoriamente)
- opacità del cristallino a causa di lesioni (cataratta traumatica)

Non nota
- vasculite retinica (infiammazione dei vasi sanguigni nella parte posteriore dell'occhio)
- vasculite retinica occlusiva (occlusione dei vasi sanguigni nella parte posteriore dell'occhio, tipicamente in presenza di infiammazione)

Quando vengono somministrati medicinali che agiscono in modo simile a Vabysmo, è noto il rischio che i coaguli di sangue ostruiscano i vasi sanguigni (eventi tromboembolici arteriosi), i quali possono portare a infarto o ictus. Poiché piccole quantità di medicinale entrano nel sangue, esiste un rischio teorico circa il verificarsi di tali eventi dopo l'iniezione di Vabysmo nell'occhio.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Vabysmo

Il medico, il farmacista o l'infermiere è responsabile della conservazione di questo medicinale e dell'eliminazione corretta del prodotto inutilizzato. Le seguenti informazioni sono destinate agli operatori sanitari.

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta dopo Scad/EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C-8 °C).

Non congelare.

Conservare il flaconcino nella confezione esterna per proteggere il medicinale dalla luce.

Prima dell'uso, il flaconcino chiuso può essere conservato a temperatura ambiente, a una temperatura compresa tra 20 °C e 25 °C, per un massimo di 24 ore.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Vabysmo

- Il principio attivo è faricimab. 1 mL di soluzione iniettabile contiene 120 mg di faricimab. Ogni flaconcino contiene 28,8 mg di faricimab in 0,24 mL di soluzione. Ciò fornisce una quantità utile alla somministrazione di una singola dose di soluzione da 0,05 mL contenente 6 mg di faricimab.
- Gli altri componenti sono: L-istidina, acido acetico al 30% (E 260), L-metionina, sodio cloruro, saccarosio, polisorbato 20 (E 432), acqua per preparazioni iniettabili (vedere paragrafo 2, "Vabysmo contiene sodio e polisorbato".

Descrizione dell’aspetto di Vabysmo e contenuto della confezione

Vabysmo è una soluzione da limpida a opalescente, da incolore a giallo-brunastra.

Confezione da un flaconcino in vetro e un ago-filtro Blunt Filter sterile di trasferimento (18 gauge x 1,5 pollici, 1,2 mm x 40 mm, 5 µm), esclusivamente monouso.

Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio

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

Produttore

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Whylen
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien N.V. Roche S.A. Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11	**Lietuva** UAB “Roche Lietuva” Tel: +370 5 2546799
България Рош България ЕООД Тел: +359 2 474 5444	**Luxembourg/Luxemburg** (Voir/siehe Belgique/Belgien)
Česká republika Roche s. r. o. Tel: +420 - 2 20382111	**Magyarország** Roche (Magyarország) Kft. Tel: +36 - 1 279 4500
Danmark Roche Pharmaceuticals A/S Tlf: +45 - 36 39 99 99	**Malta** (See Ireland)
Deutschland Roche Pharma AG Tel: +49 (0) 7624 140	**Nederland** Roche Nederland B.V. Tel: +31 (0) 348 438050
Eesti Roche Eesti OÜ Tel: + 372 - 6 177 380	**Norge** Roche Norge AS Tlf: +47 - 22 78 90 00
Ελλάδα Roche (Hellas) A.E. Τηλ: +30 210 61 66 100	**Österreich** Roche Austria GmbH Tel: +43 (0) 1 27739

España Roche Farma S.A. Tel: +34 - 91 324 81 00	**Polska** Roche Polska Sp.z o.o. Tel: +48 - 22 345 18 88.
France Roche Tél: +33 (0)1 47 61 40 00	**Portugal** Roche Farmacêutica Química, Lda Tel: +351 - 21 425 70 00
Hrvatska Roche d.o.o. Tel: + 385 1 47 22 333	**România** Roche România S.R.L. Tel: +40 21 206 47 01
Ireland Roche Products (Ireland) Ltd. Tel: +353 (0) 1 469 0700	**Slovenija** Roche farmacevtska družba d.o.o. Tel: +386 - 1 360 26 00
Ísland Roche Pharmaceuticals A/S c/o Icepharma hf Sími: +354 540 8000	**Slovenská republika** Roche Slovensko, s.r.o. Tel: +421 - 2 52638201
Italia Roche S.p.A. Tel: +39 - 039 2471	**Suomi/Finland** Roche Oy Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500
Κύπρος Roche (Hellas) A.E. Τηλ: +30 210 61 66 100	**Sverige** Roche AB Tel: +46 (0) 8 726 1200
Latvija Roche Latvija SIA Tel: +371 - 6 7039831	

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, http://www.ema.europa.eu.

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

Le seguenti informazioni sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Istruzioni per l’uso del flaconcino:

Prima di iniziare:

Leggere attentamente tutte le istruzioni prima di usare Vabysmo.

Il kit di Vabysmo include un flaconcino di vetro e un ago-filtro di trasferimento. Il flaconcino di vetro è esclusivamente monodose. L’ago-filtro è esclusivamente monouso.

Vabysmo deve essere conservato in frigorifero a temperature comprese tra 2 °C e 8 ºC.

Non congelare.

Non agitare.

Prima di procedere alla somministrazione, attendere che Vabysmo raggiunga la temperatura ambiente (20 °C-25 °C). Conservare il flaconcino nella confezione originale per **proteggere il medicinale dalla luce**.

Il flaconcino di Vabysmo può essere conservato a temperatura ambiente per un massimo di **24 ore**.

Prima della somministrazione, il flaconcino di Vabysmo deve essere visivamente ispezionato. Vabysmo è una soluzione liquida da limpida a opalescente, da incolore a giallo-brunastra.

Non usare se il medicinale presenta particelle, risulta torbido o evidenzia alterazioni del colore.

Non usare se la confezione, il flaconcino e/o l’ago-filtro di trasferimento sono scaduti, danneggiati o sono stati manomessi (vedere **Figura A**).

Per preparare l’iniezione intravitreale, utilizzare tecniche asettiche.

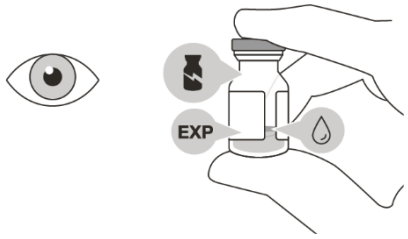
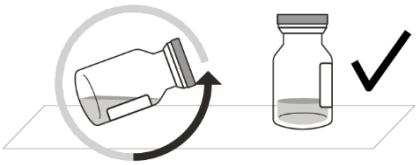
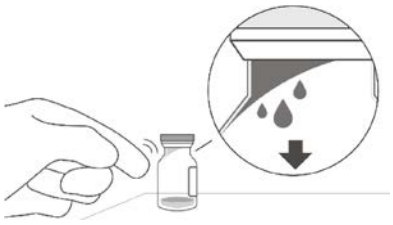
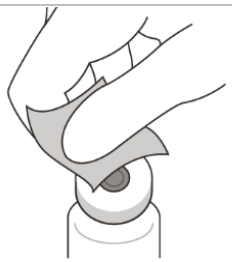
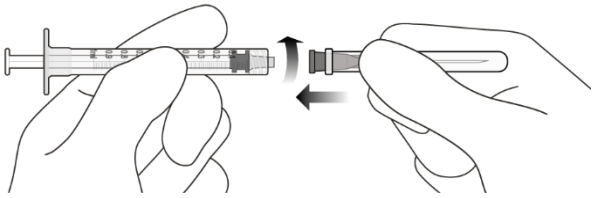
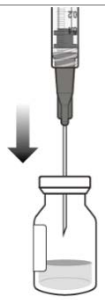
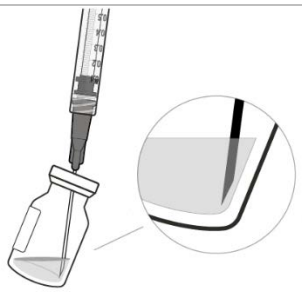
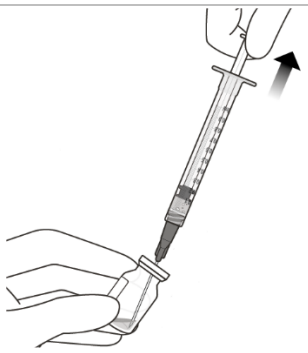
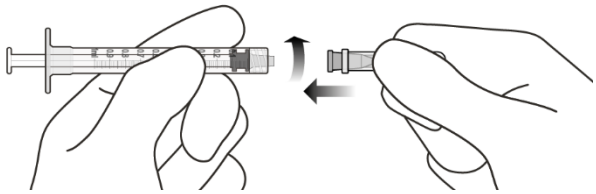
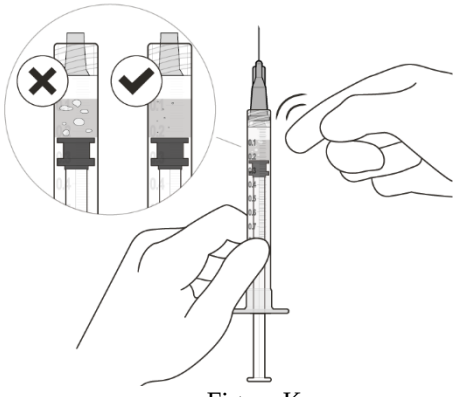


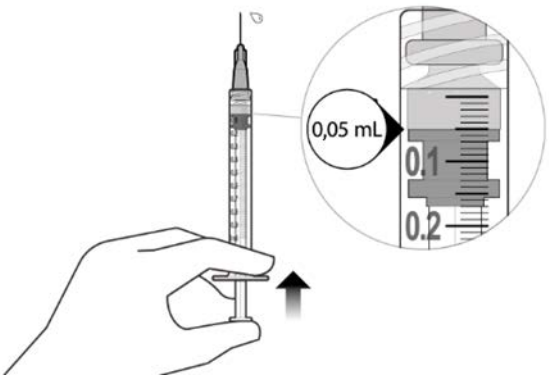
Figura A

Raccolta dei materiali

1.	Procurare i seguenti materiali: • un flaconcino di Vabysmo (incluso); • un ago-filtro Blunt Filter sterile di trasferimento da 5 µm (18 gauge x 1,5 pollici, 1,2 mm x 40 mm) (incluso); • una siringa Luer Lock sterile da 1 mL con segno graduato che indica la dose di 0,05 mL (**non inclusa**); • un ago sterile per iniezione da 30 gauge x 0,5 pollici (**non incluso**); **N.B.:** si raccomanda un ago per iniezione da 30 gauge per evitare forze di iniezione maggiori cui si può essere soggetti con aghi di diametro inferiore. • tampone imbevuto di alcol (**non incluso**).

2.	Per accertarsi che tutto il liquido si depositi sul fondo del flaconcino, dopo aver prelevato il flaconcino dalla confezione, porlo in posizione verticale su una superficie piana (per circa 1 minuto) (vedere **Figura B**). Picchiettare delicatamente il flaconcino con un dito (vedere **Figura C**), perché il liquido potrebbe aderire alla parte superiore del flaconcino.
	 Figura B  Figura C
3.	Togliere la capsula a strappo dal flaconcino (vedere **Figura D**) e disinfettare la guarnizione del flaconcino con un tampone imbevuto di alcol (vedere **Figura E**).
	 Figura D  Figura E
Trasferimento del medicinale dal flaconcino alla siringa	
4.	Attaccare saldamente l’ago-filtro di trasferimento in dotazione da 18 gauge x 1,5 pollici su una siringa Luer Lock da 1 mL, mantenendo condizioni asettiche (vedere **Figura F**).
	 Figura F
5.	Avvalendosi di tecniche asettiche, inserire l’ago-filtro di trasferimento al centro della guarnizione del flaconcino (vedere **Figura G**), spingerlo fino in fondo, quindi inclinare leggermente il flaconcino in modo che l’ago tocchi l’estremità inferiore del flaconcino (vedere **Figura H**).
	 Figura G  Figura H

6.	Tenere il flaconcino leggermente inclinato e prelevare **lentamente** tutto il liquido (vedere **Figura I**). La punta smussata dell'ago-filtro di trasferimento deve rimanere sommersa nel liquido per evitare l'immissione di aria.
	 Figura I
Attacco dell'ago per iniezione	
7.	Quando si svuota il flaconcino, accertarsi che lo stantuffo venga sufficientemente retratto in modo da svuotare completamente l'ago-filtro di trasferimento (vedere **Figura I**).
8.	Staccare l'ago-filtro di trasferimento dalla siringa e smaltirlo in conformità alla normativa locale. **Non usare l'ago-filtro di trasferimento per l'iniezione intravitreale.**
9.	Mantenendo le condizioni asettiche, attaccare saldamente sulla siringa Luer Lock un ago per iniezione da 30 gauge x 0,5 pollici (vedere **Figura J**).
	 Figura J
Eliminazione delle bolle d'aria e adeguamento della dose del medicinale	
10.	Togliere attentamente la protezione in plastica dall'ago, tirando con decisione.
11.	Tenere la siringa con l'ago rivolto verso l'alto per verificare se siano presenti bolle d'aria. In presenza di bolle d'aria, picchiettare delicatamente la siringa con un dito fino a quando le bolle non salgono in cima (vedere **Figura K**).
	 Figura K

12.	Espellere attentamente l’aria dalla siringa e dall’ago e premere **lentamente** lo stantuffo in modo che la punta del tappo in gomma dello stantuffo sia allineata al segno graduato che indica la dose di 0,05 mL. La siringa è pronta per l’iniezione (vedere **Figura L**). Accertarsi che l’iniezione venga somministrata **subito** dopo la preparazione della dose.
	 Figura L
13.	Iniettare lentamente fino a quando il tappo in gomma non raggiunge l’estremità della siringa per somministrare il volume di 0,05 mL. Confermare la somministrazione dell’intera dose verificando che il tappo in gomma abbia raggiunto l’estremità del corpo della siringa. **Il volume in eccesso deve essere espulso prima dell’iniezione. Per evitare il sovradosaggio, la dose dell’iniezione deve corrispondere al segno graduato che indica la dose di 0,05 mL.** Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale.