

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Vabysmo 120 mg/ml raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Faricimab je humanizirano protitelo, pridobljeno v kulturi celic jajčnika kitajskega hrčka s tehnologijo rekombinantne DNK.

En ml raztopine vsebuje 120 mg faricimaba.

Ena viala vsebuje 28,8 mg faricimaba v 0,24 ml raztopine. Ta količina zadošča za injiciranje enkratnega odmerka 0,05 ml raztopine, ki vsebuje 6 mg faricimaba.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje

Raztopina je bistra do opalescentna, brezbarvna do rjavkasto-rumena s pH 5,5 in osmolalnostjo 270-370 mOsm/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Vabysmo je indicirano pri odraslih bolnikih za zdravljenje:

- neovaskularne (vlažne) starostne degeneracije makule (SDM),
- okvare vida zaradi diabetičnega makularnega edema (DME).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo sme injicirati le usposobljen zdravnik, ki ima izkušnje z dajanjem intravitrealnih injekcij. Vsako vialo je treba uporabiti le za zdravljenje enega očesa.

Odmerjanje

Neovaskularna (vlažna) starostna degeneracija makule (SDM)

Priporočeni odmerek zdravila je 6 mg (0,05 ml raztopine), injiciran intravitrealno na 4 tedne (vsak mesec) za prve 4 odmerke.

Po 20 in/ali 24 tednih od začetka zdravljenja je priporočljivo oceniti aktivnost bolezni na podlagi anatomskega izida in/ali vidne ostrine. Ocena aktivnosti bolezni omogoča individualno prilagoditev zdravljenja. Pri bolnikih brez aktivne bolezni se lahko faricimab uporablja na 16 tednov (4 mesece). Bolnike, pri katerih je bolezen še aktivna, se lahko zdravi na 8 tednov (2 mesece) ali 12 tednov (3 mesece). Če se anatomske izide in/ali vidna ostrina spremenijo, je treba presledek med injiciranjem zdravila ustrezno prilagoditi; presledek med injiciranjem mora biti krajši, če se anatomske izide in/ali

vidna ostrina poslabša (glejte poglavje 5.1). Za intervale zdravljenja, kjer je med injiciranji 8 tednov ali manj, je na voljo malo varnostnih podatkov (glejte poglavje 4.4). Razpored kontrol v času med obiski za injiciranje zdravila je ob upoštevanju bolnikovega stanja prepuščen zdravnikovi presoji, vendar mesečne kontrole med enim in drugim injiciranjem niso potrebne.

Okvara vida zaradi diabetičnega makularnega edema (DME)

Priporočeni odmerek zdravila je 6 mg (0,05 ml raztopine), injiciran intravitrealno na 4 tedne (vsak mesec) za prve 4 odmerke.

Zdravljenje je nato mogoče individualno prilagoditi po shemi "zdravi-in-podaljšaj" (*treat-and-extend*). Na podlagi zdravnikove presoje bolnikovih anatomskih izidov in/ali spremembe vidne ostrine je mogoče odmerni interval podaljšati na največ 16 tednov (4 mesece) v korakih po največ 4 tedne. Če se anatomski izid in/ali vidna ostrina spremenijo, je treba presledek med injiciranji zdravila ustrezno prilagoditi; presledek med injiciranji mora biti krajši, če se anatomski izid in/ali vidna ostrina poslabša (glejte poglavje 5.1). Zdravljenja s presledki med injiciranji, ki so bili krajši od 4 tednov, niso proučevali. Razpored kontrol v času med obiski za injiciranje zdravila je ob upoštevanju bolnikovega stanja prepuščen zdravnikovi presoji, vendar mesečne kontrole med enim in drugim injiciranjem niso potrebne.

Trajanje zdravljenja

Zdravilo je namenjeno za dolgotrajno zdravljenje. Če vidna ostrina in/ali anatomski izid kažeta, da nadaljnje zdravljenje bolniku ne koristi, je treba zdravljenje ukiniti.

Zamujen ali izpuščen odmerek

V primeru zamujenega ali izpuščenega odmerka mora bolnik čim prej opraviti naslednji obisk pri zdravniku, ki bolnika oceni in po lastni presoji nadaljuje zdravljenje.

Posebne populacije

Starejši bolniki

Bolnikom v starosti 65 let ali več odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2). O varnosti pri bolnikih z vlažno SDM, starih ≥ 85 let, je na voljo malo podatkov (glejte poglavje 4.4).

Okvara ledvic

Bolnikom z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Bolnikom z okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Zdravilo ni namenjeno za uporabo pri pediatrični populaciji za indikaciji vlažna SDM in DME uporaba ni smiselna.

Način uporabe

Samo za intravitrealno injiciranje.

Zdravilo Vabysmo je treba pred uporabo pregledati in se prepričati, da ne vsebuje delcev in ni spremenjene barve. Če vsebuje delce ali je spremenjene barve, se vialo ne sme uporabiti.

Intravitrealno injiciranje je treba opraviti v aseptičnih pogojih. To vključuje kirurško dezinfekcijo rok, sterilno pokritje in sterilni spekulum za veke (ali drug ustrezen instrument). Pred intravitrealnim injiciranjem je treba skrbno oceniti bolnikovo zdravstveno anamnezo o preobčutljivostnih reakcijah

(glejte poglavje 4.8). Pred injiciranjem je treba uporabiti ustrezno anestezijo ter širokospektralni lokalni mikrobicid za razkuženje kože okoli očesa, veke in površine očesa.

Injekcijsko iglo je treba v steklovinski prostor uvesti od 3,5 do 4,0 mm posteriorno od limbusa, usmeriti jo je treba proti središču zrkla in se pri tem izogniti horizontalnemu meridianu. Nato je treba počasi injicirati 0,05 ml. Pri vsakem naslednjem injiciranju je treba uporabiti drugo mesto vboda na beločnici.

Po injiciranju je treba vse neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavreči v skladu z lokalnimi predpisi.

Takoj po intravitrealni injekciji je treba bolnike nadzorovati glede zvišanja intraokularnega tlaka. Ustrezen nadzor lahko obsega preverjanje perfuzije papile vidnega živca ali tonometrijo. Na voljo mora biti sterilna oprema za izvedbo paracenteze, če se ta izkaže za potrebno.

Bolnikom je treba naročiti, da morajo po intravitrealni injekciji nemudoma povedati za simptome, ki bi lahko nakazovali endoftalmitis (npr. izguba vida, bolečine v očesu, pordelost očesa, fotofobija, zamegljen vid).

Za navodila o rokovanju z zdravilom pred injiciranjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Aktivna okužba očesa ali okolice očesa ali sum na takšno okužbo.

Akutno intraokularno vnetje.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Reakcije na intravitrealno injiciranje

Tako kot pri drugih intravitrealnih injekcijah se tudi pri injiciranju faricimaba lahko pojavijo endoftalmitis, intraokularno vnetje, regmatogeni odstop mrežnice, raztrganina mrežnice in iatrogena travmatska katarakta (glejte poglavje 4.8). Pri dajanju zdravila Vabysmo je treba vedno uporabiti ustrezen aseptičen postopek injiciranja. Bolnikom je treba naročiti, da morajo nemudoma povedati za kakršne koli simptome, na primer bolečino, izgubo vida, fotofobijo, zamegljen vid, plavajoče motnjave v vidnem polju ali pordelost, ki nakazujejo endoftalmitis, ali katerega od drugih zgoraj naštetih neželenih učinkov, da je mogoče takojšnje in ustrezno ukrepanje. Bolniki, ki prejemajo injekcije bolj pogosto, imajo lahko povečano tveganje zapletov pri postopku.

Zvišanje intraokularnega tlaka

V 60 minutah po intravitrealnem injiciranju so opazali prehodno zvišanje intraokularnega tlaka; to velja tudi za faricimab (glejte poglavje 4.8). Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih s slabo urejenim glavkomom (ne injicirajte zdravila Vabysmo, če je očesni tlak ≥ 30 mmHg). Po injiciranju je vedno treba kontrolirati očesni tlak in perfuzijo papile vidnega živca ter po potrebi ustrezno ukrepati.

Sistemske učinki

Po intravitrealnih injekcijah zaviralcev žilnega endotelijskega rastnega dejavnika (VEGF - vascular endothelial growth factor) so poročali o sistemskih neželenih učinkih, med drugim tudi o arterijskih tromboemboličnih dogodkih. Teoretično obstaja tveganje, da so ti učinki lahko povezani z zavrtjem VEGF. V kliničnih preskušanjih pri bolnikih z vlažno SDM oz. DME je bila incidenca arterijskih tromboemboličnih dogodkov majhna. Pri bolnikih z DME z visokim krvnim tlakom ($\geq 140/90$ mmHg) in žilno boleznijo ter bolnikih z vlažno SDM, starih 85 let ali več, je na voljo le malo podatkov o varnosti zdravljenja s faricimabom.

Imunogenost

Faricimab je terapevtska beljakovina, zato je lahko imunogen (glejte poglavje 4.8). Bolnikom je treba naročiti, naj zdravnika obvestijo o vseh znakih ali simptomih intraokularnega vnetja, npr. o izgubi vida, bolečinah v očesu, večji občutljivosti na svetlobo, plavajočih motnjavah v vidnem polju ali vse močnejši pordelosti oči; to so lahko klinični znaki preobčutljivosti na faricimab (glejte poglavje 4.8).

Obojestransko zdravljenje

Varnost in učinkovitost hkratne uporabe faricimaba na obeh očesih nista raziskani. Obojestransko zdravljenje lahko vodi do neželenih učinkov na obeh očesih in lahko vodi do povečanja sistemske izpostavljenosti, kar lahko poveča tveganje za sistemske neželene učinke. Dokler podatki za obojestransko zdravljenje niso na voljo, to predstavlja teoretično tveganje faricimaba.

Sočasna uporaba drugih zdravil zaviralcev VEGF

Podatkov o sočasni uporabi faricimaba in drugih zaviralcev VEGF na istem očesu ni. Faricimaba se ne sme uporabljati sočasno z drugimi zaviralci VEGF (ne sistemsko ne okularno).

Prekinitev zdravljenja

Zdravljenje je treba prekiniti pri bolnikih:

- z regmatogenim odstopom mrežnice, makularno luknjo III. ali IV. stopnje, raztrganino mrežnice; zdravljenje se ne sme nadaljevati, dokler takšno stanje ni ustrezno oskrbljeno;
- pri katerih se je po zdravljenju najboljša korigirana vidna ostrina (BCVA - Best Corrected Visual Acuity) zmanjšala za ≥ 30 črk v primerjavi z zadnjo oceno vidne ostrine; zdravljenja se ne sme nadaljevati prej kot ob naslednjem predvidenem terminu;
- z intraokularnim tlakom ≥ 30 mmHg;
- s subretinalno krvavitvijo, ki zajema središče fovee, ali če krvavitev zajema ≥ 50 % celotne površine lezije;
- z izvedeno ali načrtovano intraokularno operacijo v zadnjih ali prihodnjih 28 dneh; zdravljenja se ne sme nadaljevati prej kot ob naslednjem predvidenem terminu.

Pretrganje pigmentnega epitelija mrežnice

Pretrganje pigmentnega epitelija mrežnice je zaplet odstopa pigmentnega epitelija pri bolnikih z vlažno SDM. Med dejavniki tveganja za pretrganje pigmentnega epitelija mrežnice po zdravljenju vlažne SDM z zaviralci VEGF je obsežen in/ali visok odstop pigmentnega epitelija mrežnice. Pri uvedbi zdravljenja s faricimabom pri bolnikih s takšnimi dejavniki tveganja za pretrganje pigmentnega epitelija mrežnice je potrebna previdnost. Pretrganje pigmentnega epitelija mrežnice je pogosto pri bolnikih z vlažno SDM in odstopom pigmentnega epitelija, ki jih intravitrealno zdravijo z zaviralci VEGF, vključno s faricimabom. Odstotek pretrganja pigmentnega epitelija mrežnice je bil v skupini, ki je prejela faricimab, višji (2,9 %) v primerjavi s skupino, ki je prejela aflibercept (1,5 %). Večina dogodkov se je zgodila med začetno fazo odmerjanja in je bila blaga do zmerna, brez vpliva na vid.

Populacije, za katere je na voljo malo podatkov

Z zdravljenjem bolnikov z vlažno SDM, starih 85 let ali več, in bolnikov z DME je le malo izkušenj pri tistih, ki imajo tudi sladkorno bolezen tipa I, HbA1c nad 10 %, proliferativno diabetično retinopatijo (DR) z visokim tveganjem, visok krvni tlak ($\geq 140/90$ mmHg) in žilno bolezen, stalne intervale odmerjanja, krajše od 8 tednov (Q8W), ter bolnikov z vlažno SDM ali DME z aktivnimi sistemskimi okužbami. Glede dolgotrajnega odmerjanja v intervalih po 8 tednov ali manj, je na voljo malo varnostnih podatkov; ti so lahko povezani z večjim tveganjem za očesne in sistemske neželene učinke, vključno z resnimi neželenimi učinki. Prav tako ni izkušenj z zdravljenjem s faricimabom pri sladkornih bolnikih z neurejeno hipertenzijo. Zdravnik mora pri zdravljenju takšnih bolnikov to upoštevati.

Vsebnost natrija

Zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek; to pomeni, da je v bistvu "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja z drugimi zdravili niso izvedli. Glede na biotransformacijo in izločanje faricimaba (glejte poglavje 5.2) ni pričakovati medsebojnih delovanj z drugimi zdravili. Vseeno faricimaba ne smemo dati sočasno z drugimi zaviralci VEGF ne sistemsko ne očesno (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še najmanj 3 mesece po zadnji intravitrealni injekciji faricimaba uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Nosečnost

Podatkov o uporabi faricimaba pri nosečnicah ni ali jih je malo. Sistemska izpostavljenost faricimabu je po injiciranju v oko majhna, toda zaradi njegovega mehanizma delovanja (to je zaviranje VEGF) je treba faricimab obravnavati kot možno teratogeno in embrio-fetotoksično snov (glejte poglavje 5.3).

Faricimaba se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če možna korist za mater odtehta možno tveganje za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se faricimab pri človeku izloča v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenčka/dojenčka ni mogoče izključiti. Zdravila Vabysmo med obdobjem dojenja ne smemo uporabljati. Odločiti se je treba ali za prenehanje dojenja ali za prekinitvev/prenehanje zdravljenja s faricimabom, z upoštevanjem koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za žensko.

Plodnost

V 6-mesečni študiji s faricimabom na opicah cynomolgus niso ugotovili učinkov na reproduktivne organe ali plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Vabysmo ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Po intravitrealni injekciji in spremljajočih preiskavah očesa se lahko pojavijo prehodne motnje vida. Bolniki ne smejo voziti ali upravljati strojev, dokler se jim vid dovolj ne izboljša.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali, so bili katarakta (13 %), veznična krvavitev (8 %), odstop steklovine (5 %), zvišan očesni tlak (4 %), motnjave v steklovini (4 %), bolečina v očesu (3 %) in pretrganje pigmentnega epitelija mrežnice (samo pri vlažni SDM) (3 %).

Najresnejši neželeni učinki so bili uveitis (0,6 %), endoftalmitis (0,5 %), vitritis (0,3 %), raztrganina mrežnice (0,2 %), regmatogeni odstop mrežnice (0,1 %) in travmatska katarakta (< 0,1%) (glejte poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih študijah, so navedeni po organskih sistemih MedDRA in razvrščeni po pogostnosti po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$). Znotraj vsake razvrstitve pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1: Pogostnosti neželenih učinkov

Organski sistem po MedDRA	Razvrstitev pogostnosti
Očesne bolezni	
katarakta	zelo pogosti
veznična krvavitev	pogosti
odstop steklovine	pogosti
motnjave v steklovini	pogosti
pretrganje pigmentnega epitelija mrežnice (samo pri vlažni SDM)	pogosti
zvišanje očesnega tlaka	pogosti
bolečina v očesu	pogosti
močnejše solzenje	pogosti
odrgnina roženice	pogosti
draženje očesa	pogosti
krvavitev v steklovino	občasni
nelagodje v očesu	občasni
srbenje očesa	občasni
očesna hiperemija	občasni
zamegljen vid	občasni
iritis	občasni
uveitis	občasni
iridociklitis	občasni
vitritis	občasni
občutek tujka	občasni
endoftalmitis	občasni
raztrganina mrežnice	občasni
hiperemija veznice	občasni
bolečina ob postopku	občasni
zmanjšana vidna ostrina	občasni
regmatogeni odstop mrežnice	občasni
prehodno zmanjšana vidna ostrina	redki
travmatska katarakta	redki

Opis izbranih neželenih učinkov

Neželeni učinki skupine zdravil

Po intravitrealni uporabi zaviralcev VEGF obstaja teoretično tveganje za arterijske tromboembolične dogodke, vključno z možgansko kapjo in srčnim infarkt. V kliničnih preskušanjih s faricimabom so pri bolnikih z vlažno SDM in DME opazili majhen incidenčni delež tromboemboličnih dogodkov (glejte poglavje 4.4). Opaznih razlik med skupinami, zdravljenimi s faricimabom, in primerjalno skupino niso zaznali pri nobeni od indikacij.

Imunogenost

Pri bolnikih, zdravljenih s faricimabom, obstaja možnost imunskega odziva (glejte poglavje 4.4). Po uporabi faricimaba do 112 tednov (vlažna SDM) in 100 tednov (DME) so med zdravljenjem nastala protitelesa proti faricimabu odkrili pri približno 13,8 % bolnikih z vlažno SDM in 9,6 % bolnikih z DME. Klinični pomen protiteles proti faricimabu za varnost trenutno ni jasen. Incidenca očesnega vnetja pri bolnikih, ki so imeli protitelesa proti faricimabu, je bila 12/98 (12,2 %, vlažna SDM) in 15/128 (11,7 %, DME), pri bolnikih brez protiteles proti faricimabu pa 8/562 (1,4 %, vlažna SDM) in 5/1124 (0,4 %, DME). Incidenca resnih očesnih neželenih učinkov pri bolnikih, ki so imeli protitelesa proti faricimabu, je bila 6/98 (6,1 %, vlažna SDM) in 14/128 (10,9 %, DME), v skupini bolnikov brez protiteles proti faricimabu pa 23/562 (4,1 %; vlažna SDM) in 45/1124 (4,0 %, DME). Protitelesa proti faricimabu niso vplivala na klinično učinkovitost ali sistemsko farmakokinetiko.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliko odmerjanje z večjim injiciranim volumnom od priporočenega lahko zviša očesni tlak. V primeru prevelikega odmerjanja je treba kontrolirati očesni tlak in po presoji lečečega zdravnika uvesti ustrezno zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za očesne bolezni, zaviralci neovaskularizacije. Oznaka ATC: S01LA09

Mehanizem delovanja

Faricimab je humanizirano bispecifično imunoglobulinsko protitelo G1 (IgG1), ki zavira dve ločeni poti, ker nevtralizira tako angiopoietin-2 (Ang-2) in žilni endotelijski rastni dejavnik A (VEGF-A).

Ang-2 povzroča žilno nestabilnost, ker spodbuja destabilizacijo endotelija, izgubo pericitov in patološko angiogenezo ter tako povečuje prepustnost žil in vnetje. Žile tudi senzibilizira za delovanje VEGF-A in posledica je dodatna destabilizacija žil. Ang-2 in VEGF-A torej sinergistično povečujeta prepustnost žil in spodbujata neovaskularizacijo.

Z dvojno inhibicijo Ang-2 in VEGF-A faricimab zmanjša prepustnost žil in vnetje, zavre patološko angiogenezo in obnovi žilno stabilnost.

Farmakodinamični učinki

V štirih študijah faze III, opisanih v nadaljevanju, so zmanjšanje mediane koncentracije očesnega prostega Ang-2 in prostega VEGF-A v primerjavi z izhodiščem opazili od 7. dneva dalje.

Vlažna SDM

V študijah TENAYA in LUCERNE so kot vodilo za terapevtske odločitve na časovnih točkah, namenjenih oceni aktivnosti bolezni (20. in 24. teden), uporabljali objektivna ter vnaprej opredeljena merila vida in anatomska merila ter klinično oceno lečečega zdravnika.

Povprečno zmanjšanje debeline centralnega podpolja mrežnice (CST – central subfield thickness) od izhodišča ob obiskih za oceno primarnega opazovanega dogodka (povprečno od 40. do 48. tedna) je bilo primerljivo s tistim, opaženim pri afliberceptu: v študiji TENAYA pri bolnikih, zdravljenih s faricimabom, uporabljenim na največ 16 tednov, -137 μm , v primerjavi z -129 μm pri afliberceptu, v študiji LUCERNE pa s prvim -137 μm in z drugim -131 μm . Ta povprečna zmanjšanja CST so se v 2. letu ohranila.

Po 48 tednih so v obeh študijah opazili primerljiv učinek faricimaba in aflibercepta na zmanjšanje intraretinalne tekočine (IRF – intraretinal fluid), subretinalne tekočine (SRF – subretinal fluid) in odstop pigmentnega epitelijskega (PED – pigment epithelium detachment). Ti učinki na IRF, SRF in PED so se ohranili do 2. leta. Pri bolnikih, zdravljenih s faricimabom, in bolnikih, zdravljenih s afliberceptom, so v primerjavi z izhodiščnimi vrednostmi opazili tudi primerljive spremembe celotne površine lezije in zmanjšanje predela puščanja horoidalne neovaskularizacije (CNV – choroidal neovascularisation).

DME

V študijah YOSEMITE in RHINE so bili anatomski parametri, povezani z makularnim edemom, del ocene aktivnosti bolezni, ki je bila podlaga za terapevtske odločitve.

Povprečno zmanjšanje CST v primerjavi z izhodiščem na obiskih za oceno primarnega opazovanega dogodka (povprečno od 48. do 56. tedna) je bilo številsko večje kot pri afliberceptu, z -207 μm pri bolnikih, ki so v prilagodljivem odmerjanju prejeli faricimab na 8 tednov, in -197 μm pri bolnikih, ki so v prilagodljivem odmerjanju prejeli faricimab na največ 16 tednov, v primerjavi z -170 μm pri bolnikih, ki so prejeli aflibercept na 8 tednov v študiji YOSEMITE. V študiji RHINE so bile te vrednosti 196 μm , 188 μm in 170 μm . Zmanjšanja CST so se v drugem letu ohranila. V obeh študijah je v drugem letu odsotnost IRF in odsotnost DME (opredeljeno kot doseganje CST pod 325 μm) dosegel večji delež bolnikov v obeh skupinah s faricimabom kot z afliberceptom.

Klinična učinkovitost in varnost

Vlažna SDM

Varnost in učinkovitost faricimaba pri bolnikih z vlažno SDM so ocenili v dveh randomiziranih, multicentričnih, dvojno slepih, z učinkovino nadzorovanih 2-letnih študijah neinferiornosti TENAYA in LUCERNE. Vanju je bilo vključenih skupno 1329 bolnikov; 1135 (85 %) bolnikov je študiji zaključilo do 112. tedna. Skupno je 1326 bolnikov dobilo vsaj en odmerek (664 faricimab). Bolniki so bili stari od 50 do 99 let, povprečna starost je bila 75,9 let (standardni odklon (SD) je znašal 8,6 let).

V obeh študijah so bolnike v razmerju 1:1 randomizirali v eno od dveh terapevtskih skupin:

- 6 mg faricimaba, ki so ga bolniki po štirih začetnih mesečnih odmerkih prejeli na največ 16 tednov,
- 2 mg aflibercepta, ki so ga bolniki po treh začetnih mesečnih odmerkih prejeli na 8 tednov.

Po prvih štirih mesečnih odmerkih (0., 4., 8. in 12. teden) so bolniki, randomizirani v skupino s faricimabom, zdravilo prejeli na 16 tednov (Q16W), na 12 tednov (Q12W), ali na 8 tednov (Q8W), na podlagi ocene aktivnosti bolezni 20. in 24. teden. Aktivnost bolezni je bila ocenjena z uporabo objektivnih, vnaprej opredeljenih meril vida (BCVA) in anatomskih meril (CST) ter klinične ocene lečečega zdravnika o prisotnosti makularne krvavitve ali aktivnosti vlažne SDM, ki zahteva zdravljenje (le 24. teden). Bolniki so nato prejeli zdravila v teh fiksnih odmernih intervalih do 60. tedna brez dopolnilnega zdravljenja. Od 60. tedna dalje so bolniki iz skupine s faricimabom prešli na prilagodljiv režim odmerjanja, kjer je bilo mogoče njihov interval zdravljenja spremeniti z do 4-tedenskimi podaljšanji intervala (do Q16W) ali z do 8-tedenskimi skrajšanji intervala (do Q8W) na podlagi avtomatizirane objektivne ocene vnaprej opredeljenih meril vida (BCVA) in anatomskih (CST in makularna krvavitev) meril aktivnosti bolezni. Bolniki iz skupine z afliberceptom so ohranili odmerjanje Q8W skozi celotno obdobje študije. Obe študiji sta trajali 112 tednov.

Rezultati

Obe študiji sta pokazali učinkovitost glede primarnega opazovanega dogodka, opredeljenega kot povprečna sprememba BCVA od izhodiščne do povprečne vrednosti 40., 44. in 48. teden, merjeno z oceno črk po ETDRS (ETDRS – Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) (preglednica 2 in preglednica 3). V obeh študijah so imeli bolniki, ki so prejeli faricimab na največ 16 tednov, neinferiorno povprečno spremembo BCVA od izhodišča v primerjavi z bolniki, ki so prejeli aflibercept na 8 tednov v 1. letu; to izboljšanje vida se je ohranilo do 112. tedna. Izboljšanje BCVA po 112 tednih v primerjavi z izhodiščem je prikazano na sliki 1.

Deleži bolnikov, ki so v študijah TENAYA oz. LUCERNE po 112 tednih prejeli zdravilo v posameznem intervalu so bili:

- na 16 tednov 59 % oz. 67 %
- na 12 tednov 15 % oz. 14 %
- na 8 tednov 26 % oz. 19 %

Preglednica 2: Izidi učinkovitosti na obisku za oceno primarnega opazovanega dogodka^a in po 2. letu^b v študiji TENAYA

Izidi učinkovitosti	TENAYA			
	1. leto		2. leto	
	Faricimab na največ 16 tednov n = 334	Aflibercept na 8 tednov n = 337	Faricimab na največ 16 tednov n = 334	Aflibercept na 8 tednov n = 337
Povprečna sprememba BCVA, merjena z oceno črk po ETDRS, od izhodišča (95-% IZ)	5,8 (4,6; 7,1)	5,1 (3,9; 6,4)	3,7 (2,1; 5,4)	3,3 (1,7; 4,9)
Razlika povprečja po LS (95-% IZ)	0,7 (-1,1; 2,5)		0,4 (-1,9; 2,8)	
Delež bolnikov, ki so v primerjavi z izhodiščem pridobili ≥ 15 črk (s CMH uteženi delež, 95-% IZ)	20,0 % (15,6 %; 24,4 %)	15,7 % (11,9 %; 19,6 %)	22,5 % (17,8 %; 27,2 %)	16,9 % (12,7 %; 21,1 %)
Razlika v %, uteženem s CMH (95-% IZ)	4,3 % (-1,6 %; 10,1 %)		5,6 % (-0,7 %; 11,9 %)	
Delež bolnikov s preprečeno izgubo ≥ 15črk v primerjavi z izhodiščem (s CMH uteženi delež, 95-% IZ)	95,4 % (93,0 %; 97,7 %)	94,1 % (91,5 %; 96,7 %)	92,1 % (89,1 %; 95,1 %)	88,6 % (85,1 %; 92,2 %)
Razlika v %, uteženem s CMH (95-% IZ)	1,3 % (-2,2 %; 4,8 %)		3,4 % (-1,2 %; 8,1 %)	

^apovprečje 40., 44. in 48. tedna; ^bpovprečje 104., 108. in 112. tedna.

BCVA = najboljša korigirana vidna ostrina (best corrected visual acuity)

ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

IZ = interval zaupanja

LS = metoda najmanjših kvadratov (least square)

CMH = Cochran-Mantel-Haenszelova metoda; statistični test, ki poda oceno povezave pri binarnih izidih in se uporablja za oceno kategoričnih spremenljivk.

Preglednica 3: Izidi učinkovitosti na obisku za oceno primarnega opazovanega dogodka^a in po 2. letu^b v študiji LUCERNE

Izidi učinkovitosti	LUCERNE			
	1. leto		2. leto	
	Faricimab na največ 16 tednov n = 331	Aflibercept na 8 tednov n = 327	Faricimab na največ 16 tednov n = 331	Aflibercept na 8 tednov n = 337
Povprečna sprememba BCVA, merjena z oceno črk po ETDRS, od izhodišča (95-% IZ)	6,6 (5,3; 7,8)	6,6 (5,3; 7,8)	5,0 (3,4; 6,6)	5,2 (3,6; 6,8)
Razlika povprečja po LS (95-% IZ)	0,0 (-1,7; 1,8)		-0,2 (-2,4; 2,1)	
Delež bolnikov, ki so v primerjavi z izhodiščem pridobili ≥ 15 črk (s CMH uteženi delež, 95-% IZ)	20,2 % (15,9 %; 24,6 %)	22,2 % (17,7 %; 26,8 %)	22,4 % (17,8 %; 27,1 %)	21,3 % (16,8 %; 25,9 %)
Razlika v %, uteženem s CMH (95-% IZ)	-2,0 % (-8,3 %; 4,3 %)		1,1 % (-5,4%; 7,6 %)	
Delež bolnikov s preprečeno izgubo ≥ 15 črk v primerjavi z izhodiščem (s CMH uteženi delež, 95-% IZ)	95,8 % (93,6 %; 98,0 %)	97,3 % (95,5 %; 99,1 %)	92,9 % (90,1 %; 95,8 %)	93,2 % (90,2 %; 96,2 %)
Razlika v %, uteženem s CMH (95-% IZ)	-1,5 % (-4,4 %; 1,3 %)		-0,2 % (-4,4 %; 3,9 %)	

^apovprečje 40., 44. in 48. tedna; ^bpovprečje 104., 108. in 112. tedna.

BCVA = najboljša korigirana vidna ostrina (best corrected visual acuity)

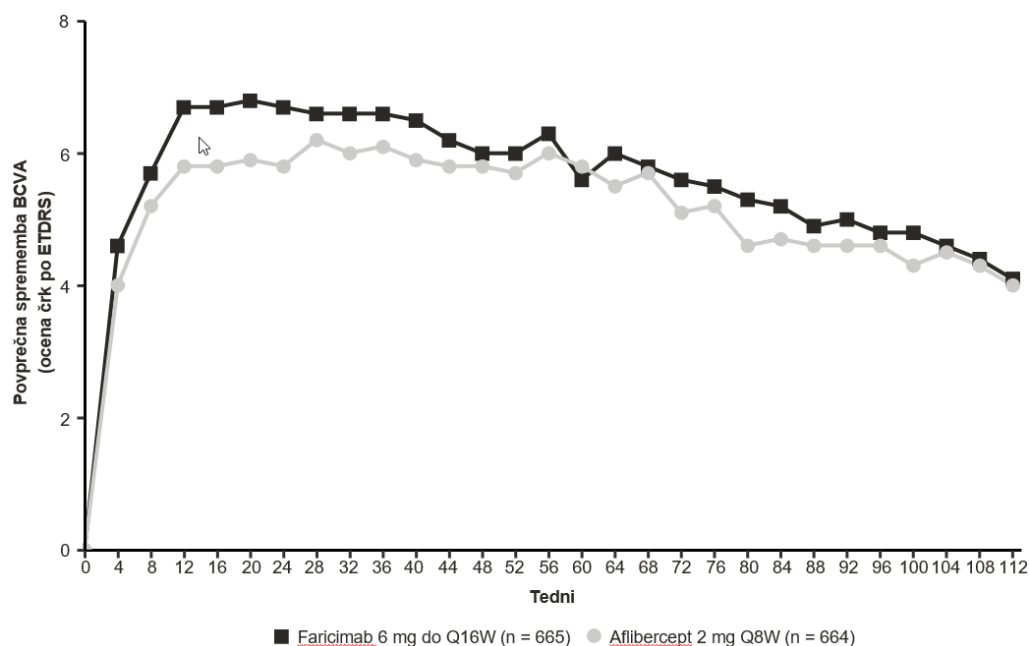
ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

IZ = interval zaupanja

LS = metoda najmanjših kvadratov (least square)

CMH = Cochran-Mantel-Haenszelova metoda; statistični test, ki poda oceno povezave pri binarnih izidih in se uporablja za oceno kategoričnih spremenljivk.

Slika 1: Povprečna sprememba vidne ostrine od izhodišča do 2. leta (112. tedna) v študiji TENAYA in LUCERNE



V obeh študijah, TENAYA in LUCERNE, je bilo izboljšanje BCVA in CST v 60. tednu v primerjavi z izhodiščem med terapevtskima skupinama primerljivo in se je ujemalo z izboljšanjem v 48. tednu.

V 60. tednu je 46 % bolnikov v študijah TENAYA in LUCERNE prejelo zdravilo v intervalu na 16 tednov (Q16W). Od tega je 69 % bolnikov v obeh študijah ohranilo Q16W do 112. tedna brez skrajšanja intervala.

V 60. tednu je 80 % bolnikov v študiji TENAYA in 78 % bolnikov v študiji LUCERNE prejelo zdravilo v intervalu 12 tednov ali več (Q16W ali Q12W). Od tega je 67 % bolnikov v študiji TENAYA in 75 % bolnikov v študiji LUCERNE ohranilo interval \geq Q12W do 112. tedna brez skrajšanja intervala na manj kot Q12W.

V 60. tednu je 33 % bolnikov v študiji TENAYA in LUCERNE prejelo zdravilo v intervalu na 12 tednov (Q12W). Od tega je 3,2 % bolnikov v študiji TENAYA in 0 % bolnikov v študiji LUCERNE ohranilo interval Q12W.

V 60. tednu je 20 % bolnikov v študiji TENAYA in 22 % bolnikov v študiji LUCERNE prejelo zdravilo v intervalu na 8 tednov (Q8W). Od tega je 34 % bolnikov v študiji TENAYA in 30 % bolnikov v študiji LUCERNE ohranilo interval Q8W do 112. tedna.

Rezultati učinkovitosti v vseh ocenljivih podskupinah (npr. glede na starost, spol, raso, izhodiščno ostrino vida, vrsto lezije, velikost lezije) so se v obeh študijah in v združeni analizi skladali z rezultati v celotnih populacijah kliničnih študij.

V obeh študijah je faricimab na največ 16 tednov pokazal izboljšanje vnaprej določenega opazovanega dogodka učinkovitosti, povprečne spremembe sestavljene ocene NEI VFQ-25 (National Eye Institute Visual Function Questionnaire) od izhodišča do 48. tedna; sprememba je bila primerljiva tisti pri uporabi aflibercepta na 8 tednov in je presegala prag 4 točk. Velikost teh sprememb ustreza povečanju BCVA za 15 črk.

Incidenca očesnih neželenih učinkov na preiskovanem očesu je bila 53,9 % v skupini s faricimabom in 52,1 % v skupini z afliberceptom; incidenca neželenih učinkov, nepovezanih z očesom, pa je bila 73,3 % v skupini s faricimabom in 74,3 % v skupini z afliberceptom do 112. tedna (glejte poglavji 4.4. in 4.8).

DME

Varnost in učinkovitost faricimaba so pri bolnikih z DME ocenili v dveh randomiziranih, multicentričnih, dvojno slepih, z učinkovino nadzorovanih 2-letnih študijah neinferiornosti (YOSEMITE in RHINE). V obe študijah skupaj je bilo vključenih 1891 bolnikov in do 100. tedna jih je študiji zaključilo 1622 (86 %). Skupno 1887 bolnikov je do 56. tedna dobilo vsaj en odmerek (1262 faricimab). Bolniki so bili stari od 24 do 91 let; povprečna starost je bila 62,2 let (SD 9,9 let). Celotna populacija je vključevala tako bolnike, ki še niso prejeli zdravljenja proti VEGF (78 %), kot bolnike, ki so že pred sodelovanjem v študiji prejeli kakšen zaviralec VEGF (22 %). V obeh študijah so bolnike v razmerju 1:1:1 randomizirali v eno od treh terapevtskih skupin:

- 6 mg faricimaba na 8 tednov po prvih 6 mesečnih odmerkih,
- 6 mg faricimaba na največ 16 tednov ob prilagodljivem odmerjanju, v intervalih 4, 8, 12 ali 16 tednov po prvih 4 mesečnih odmerkih,
- 2 mg aflibercepta na 8 tednov po prvih 5 mesečnih odmerkih.

V skupini s prilagodljivim odmerjanjem na 16 tednov je odmerjanje potekalo po standardizirani shemi "zdravi-in-podaljšaj". Interval je bilo mogoče podaljševati v korakih po 4 tedne ali skrajševati v korakih po 4 tedne ali 8 tednov na podlagi anatomskih izidov in/ali vidne ostrine z uporabo podatkov, pridobljenih le na obiskih za dajanje raziskovanega zdravila.

Rezultati

Obe študiji sta pokazali učinkovitost glede primarnega opazovanega dogodka, opredeljenega kot povprečna sprememba BCVA od izhodiščne vrednosti do vrednosti po 1 letu (povprečje na obiskih 48., 52. in 56. teden), merjeno z oceno črk po ETDRS. V obeh študijah so imeli bolniki, ki so prejeli faricimab na največ 16 tednov, po 1 letu neinferiorno povprečno spremembo BCVA od izhodišča v primerjavi z bolniki, ki so prejeli aflibercept na 8 tednov; ta izboljšanja vida so se ohranila tudi v 2. letu.

Po 4 začetnih mesečnih odmerkih so lahko bolniki v skupini s faricimabom na največ 16 tednov s prilagodljivim odmerjanjem do 96. tedna skupno prejeli najmanj 6 in največ 21 injekcij. Po 52 tednih je v študiji YOSEMITE v skupini s faricimabom na največ 16 tednov s prilagodljivim odmerjanjem doseglo odmerni interval na 16 tednov ali na 12 tednov 74 % bolnikov, v študiji RHINE pa 71 % bolnikov (interval na 16 tednov 53 % v prvi študiji in 51 % v drugi študiji ter interval na 12 tednov 21 % v prvi študiji in 20 % v drugi študiji). Med temi bolniki jih je odmerni interval na ≥ 12 tednov brez skrajšanja intervala pod 12 tednov do 96. tedna v študiji YOSEMITE ohranilo 75 % in v študiji RHINE 84 %; med bolniki, ki so imeli po 52 tednih interval na 16 tednov, pa jih je interval na 16 tednov brez skrajšanja intervala do 96. tedna ohranilo 70 % v študiji YOSEMITE in 82 % v študiji RHINE. Po 96 tednih je v obeh študijah v skupini s faricimabom na največ 16 tednov s prilagodljivim odmerjanjem doseglo odmerni interval na 16 tednov ali na 12 tednov 78 % bolnikov (interval na 16 tednov 60 % v prvi študiji in 64 % v drugi študiji ter interval na 12 tednov 18 % v prvi študiji in 14 % v drugi študiji). Do 96. tedna je 4 % bolnikov v študiji YOSEMITE in 6 % v študiji RHINE prejelo zdravljenje na 8 tednov; pri njih je odmerni interval ostal na ≤ 8 tednov; bolnikov, ki so zdravljenje prejeli le na 4 tedne, je bilo do 96. tedna v prvi študiji 3 %, v drugi pa 5 %.

Podrobni rezultati analiz študij YOSEMITE in RHINE so navedeni v preglednici 4, 5 in na sliki 2.

Preglednica 4: Izidi učinkovitosti na obisku za oceno primarnega opazovanega dogodka po 1. letu^a in 2. letu^b v študiji YOSEMITE

Izidi učinkovitosti	YOSEMITE					
	1. leto			2. leto		
	Faricimab na 8 tednov n = 315	Faricimab na največ 16 tednov – prilagodljivo odmerjanje n = 313	Aflibercept na 8 tednov n = 312	Faricimab na 8 tednov n = 262	Faricimab na največ 16 tednov – prilagodljivo odmerjanje n = 270	Aflibercept na 8 tednov n = 259
Povprečna sprememba BCVA, merjena z oceno črk po ETDRS, od izhodišča (97,5-% IZ 1. leto in 95-% IZ 2. leto)	10,7 (9,4; 12,0)	11,6 (10,3; 12,9)	10,9 (9,6; 12,2)	10,7 (9,4; 12,1)	10,7 (9,4; 12,1)	11,4 (10,0; 12,7)
Razlika povprečja po LS (97,5-% IZ 1. leto, 95-% IZ 2. leto)	-0,2 (-2,0; 1,6)	0,7 (-1,1; 2,5)		-0,7 (-2,6; 1,2)	-0,7 (-2,5; 1,2)	
Delež bolnikov, ki so v primerjavi z izhodiščem pridobili vsaj 15 črk BCVA (s CMH uteženi delež, 95-% IZ 1. in 2. leto)	29,2 % (23,9 %; 34,5 %)	35,5 % (30,1 %; 40,9 %)	31,8 % (26,6 %; 37,0 %)	37,2 % (31,4 %; 42,9 %)	38,2 % (32,8 %; 43,7 %)	37,4 % (31,7 %; 43,0 %)
Razlika v %, uteženem s CMH (95-% IZ 1. leto in 2. leto)	-2,6 % (-10,0 %; 4,9 %)	3,5 % (-4,0 %; 11,1 %)		-0,2 % (-8,2 %; 7,8 %)	0,2 % (-7,6 %; 8,1 %)	
Delež bolnikov s preprečeno izgubo vsaj 15 črk BCVA v primerjavi z izhodiščem (s CMH uteženi delež, 95-% IZ 1. in 2. leto)	98,1 % (96,5 %; 99,7 %)	98,6 % (97,2 %; 100,0 %)	98,9 % (97,6 %; 100,0 %)	97,6 % (95,7 %; 99,5 %)	97,8 % (96,1 %; 99,5 %)	98,0 % (96,2 %; 99,7 %)
Razlika v %, uteženem s CMH (95-% IZ 1. leto in 2. leto)	-0,8 % (-2,8 %; 1,3 %)	-0,3 % (-2,2 %; 1,5 %)		-0,4 % (-2,9 %; 2,2 %)	-0,2 % (-2,6 %; 2,2 %)	

^aPovprečje 48., 52. in 56. tedna; ^bPovprečje 92., 96. in 100. tedna.

BCVA = najboljša korigirana vidna ostrina (best corrected visual acuity)

ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

LS = metoda najmanjših kvadratov (least square)

IZ = interval zaupanja

CMH = Cochran-Mantel-Haenszelova metoda; statistični test, ki poda oceno povezave pri binarnih izidih in se uporablja za oceno kategoričnih spremenljivk.

Opomba: s CMH uteženi % za skupino z afliberceptom je prikazan za primerjavo uporabe faricimaba na 8 tednov in aflibercepta, a ustrezen uteženi % s CMH za primerjavo prilagodljive uporabe faricimaba in aflibercepta je podoben zgoraj prikazanemu.

Preglednica 5: Izidi učinkovitosti na obisku za oceno primarnega opazovanega dogodka po 1. letu^a in 2. letu^b v študiji RHINE

Izidi učinkovitosti	RHINE					
	1. leto			2. leto		
	Faricimab na 8 tednov n = 317	Faricimab na največ 16 tednov – prilagodljivo odmerjanje n = 319	Aflibercept na 8 tednov n = 315	Faricimab na 8 tednov n = 259	Faricimab na največ 16 tednov – prilagodljivo odmerjanje n = 282	Aflibercept na 8 tednov n = 254
Povprečna sprememba BCVA, merjena s številom črk po ETDRS, od izhodišča (97,5-% IZ 1. leto in 95-% IZ 2. leto)	11,8 (10,6; 13,0)	10,8 (9,6; 11,9)	10,3 (9,1; 11,4)	10,9 (9,5; 12,3)	10,1 (8,7; 11,5)	9,4 (7,9; 10,8)
Razlika povprečja po LS (97,5-% IZ 1. leto, 95-% IZ 2. leto)	1,5 (-0,1; 3,2)	0,5 (-1,1; 2,1)		1,5 (-0,5; 3,6)	0,7 (-1,3; 2,7)	
Delež bolnikov, ki so v primerjavi z izhodiščem pridobili vsaj 15 črk BCVA (s CMH uteženi delež, 95-% IZ 1. in 2. leto)	33,8 % (28,4 %; 39,2 %)	28,5 % (23,6 %; 33,3 %)	30,3 % (25,0 %; 35,5 %)	39,8 % (34,0 %; 45,6 %)	31,1 % (26,1 %; 36,1 %)	39,0 % (33,2 %; 44,8 %)
Razlika v %, uteženem s CMH (95-% IZ 1. leto in 2. leto)	3,5 % (-4,0 %; 11,1 %)	-2,0 % (-9,1 %; 5,2 %)		0,8 % (-7,4 %; 9,0 %)	-8 % (-15,7 %; -0,3 %)	
Delež bolnikov s preprečeno izgubo vsaj 15 črk BCVA v primerjavi z izhodiščem (s CMH uteženi delež, 95-% IZ 1. in 2. leto)	98,9 % (97,6 %; 100,0 %)	98,7 % (97,4 %; 100,0 %)	98,6 % (97,2 %; 99,9 %)	96,6 % (94,4 %; 98,8 %)	96,8 % (94,8 %; 98,9 %)	97,6 % (95,7 %; 99,5 %)
Razlika v %, uteženem s CMH (95-% IZ 1. leto in 2. leto)	0,3 % (-1,6 %; 2,1 %)	0,0 % (-1,8 %; 1,9 %)		-1,0 % (-3,9 %; 1,9 %)	-0,7 % (-3,5 %; 2,0 %)	

^aPovprečje 48., 52. in 56. tedna; ^bPovprečje 92., 96. in 100. tedna.

BCVA = najboljša korigirana vidna ostrina (best corrected visual acuity)

ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

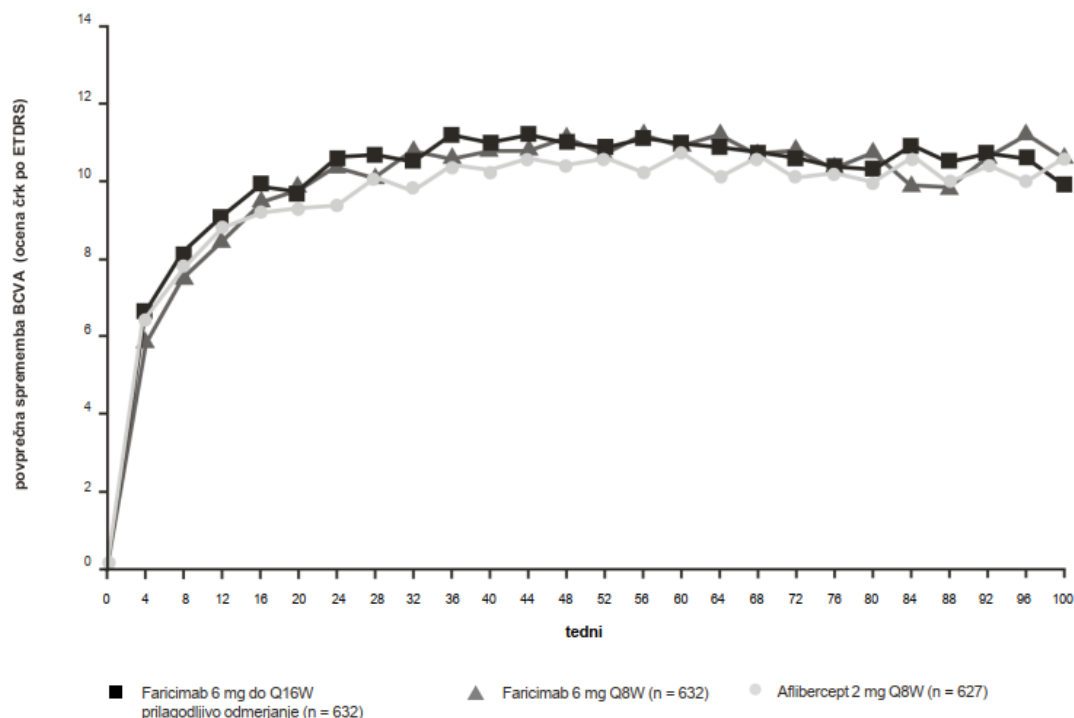
LS = metoda najmanjših kvadratov (least square)

IZ = interval zaupanja

CMH = Cochran-Mantel-Haenszelova metoda; statistični test, ki poda oceno povezave pri binarnih izidih in se uporablja za oceno kategoričnih spremenljivk.

Opomba: s CMH uteženi % za skupino z afliberceptom je prikazan za primerjavo uporabe faricimaba na 8 tednov in aflibercepta, a ustrezen uteženi % s CMH za primerjavo prilagodljive uporabe faricimaba in aflibercepta je podoben zgoraj prikazanemu.

Slika 2: Povprečna sprememba vidne ostrine od izhodišča do 2. leta (teden 100); kombinirani podatki iz študij YOSEMITE in RHINE



Rezultati učinkovitosti pri bolnikih, ki pred udeležbo v študiji še niso prejeli zdravil proti VEGF, in pri bolnikih v vseh drugih ocenljivih podskupinah (npr. glede na starost, spol, raso, izhodiščni HbA1c, izhodiščno vidno ostrino) so se v obeh študijah skladali z rezultati v celotnih populacijah.

V obeh študijah je faricimab na 8 tednov in na največ 16 tednov ob prilagodljivem odmerjanju pokazal izboljšanja vnaprej določenega opazovanega dogodka učinkovitosti, povprečne spremembe sestavljene ocene NEI VFQ-25 od izhodišča do 52. tedna; sprememba je bila primerljiva tisti z afliberceptom na 8 tednov in je presegala prag 4 točk. Faricimab na 8 tednov in na največ 16 tednov ob prilagodljivem odmerjanju je pokazal tudi klinično pomembna izboljšanja vnaprej določenega opazovanega dogodka učinkovitosti, spremembe ocene NEI VFQ-25 od izhodišča do 52. tedna za dejavnosti, povezane z gledanjem na blizu, dejavnosti, povezane z gledanjem na daleč, in upravljanje vozil; te spremembe so bile primerljive tistim z afliberceptom na 8 tednov. Velikost teh sprememb ustreza povečanju BCVA za 15 črk. Klinično pomembno izboljšanje sestavljene ocene NEI VFQ-25 od izhodišča do 52. tedna ≥ 4 točke (ki je bila vnaprej opredeljen opazovani dogodek učinkovitosti) so dosegli primerljivi deleži bolnikov, zdravljenih s faricimabom na 8 tednov, faricimabom na največ 16 tednov ob prilagodljivem odmerjanju in afliberceptom na 8 tednov. Ti rezultati so se ohranili tudi v 100. tednu.

Dodaten ključni izid učinkovitosti v študijah DME je bila sprememba na lestvici ETDRS-DRSS (Lestvica izrazitosti diabetične retinopatije, ETDRS-DRSS - Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Diabetic Retinopathy Severity Scale) od izhodišča do 52. tedna. Od 1891 bolnikov, vključenih v študiji YOSEMITE in RHINE, je bilo za opazovane dogodke DR ocenljivih 708 bolnikov v prvi in 720 v drugi.

Izhodiščne ocene ETDRS-DRSS so bile od 10 do 71.

Večina (približno 60 %) bolnikov je imela izhodiščno zmerno do hudo neproliferativno DR (DRSS 43/47/53).

Delež bolnikov, ki so po 52 in 96 tednih dosegli izboljšanje ETDRS-DRSS za ≥ 2 stopnji in ≥ 3 stopnje v primerjavi z izhodiščem, je prikazan v preglednicah 6 in 7.

Preglednica 6: Delež bolnikov, ki so po 52 in 96 tednih dosegli izboljšanje ocene ETDRS-DRSS od izhodišča za ≥ 2 in ≥ 3 stopnje v študiji YOSEMITE (populacija, ocenljiva za DR)

	YOSEMITE					
	52 tednov			96 tednov		
	Faricimab na 8 tednov n = 237	Faricimab na največ 16 tednov – prilagodljivo odmerjanje n = 242	Aflibercept na 8 tednov n = 229	Faricimab na 8 tednov n = 220	Faricimab na največ 16 tednov – prilagodljivo odmerjanje n = 234	Aflibercept na 8 tednov n = 221
Delež bolnikov z izboljšanjem ETDRS-DRSS za ≥ 2 stopnji v primerjavi z izhodiščem (s CMH uteženi delež)	46,0 %	42,5 %	35,8 %	51,4 %	42,8 %	42,2 %
Utežena razlika (97,5-% IZ 1. leto, 95-% IZ 2. leto)	10,2 % (1,6 %; 18,7 %)	6,1 % (-2,4 %; 14,6 %)		9,1 % (0,0 %; 18,2 %)	0,0 % (-8,9 %; 8,9 %)	
Delež bolnikov z izboljšanjem ETDRS-DRSS za ≥ 3 stopnje v primerjavi z izhodiščem (s CMH uteženi delež)	16,8 %	15,5 %	14,7 %	22,4 %	14,6 %	20,9 %
Utežena razlika (95-% IZ 1. leto in 2. leto)	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 = Lestvica izrazitosti diabetične retinopatije (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Diabetic Retinopathy Severity Scale)

IZ = interval zaupanja

CMH = Cochran-Mantel-Haenszelova metoda; statistični test, ki poda oceno povezave pri binarnih izidih in se uporablja za oceno kategoričnih spremenljivk.

Opomba: s CMH uteženi % za skupino z afliberceptom je prikazan za primerjavo uporabe faricimaba na 8 tednov in aflibercepta, a ustrezen uteženi % s CMH za primerjavo prilagodljive uporabe faricimaba in aflibercepta je podoben zgoraj prikazanemu.

Preglednica 7: Delež bolnikov, ki so po 52 in 96 tednih dosegli izboljšanje ocene ETDRS-DRSS od izhodišča za ≥ 2 in ≥ 3 stopnje v študiji RHINE (populacija, ocenljiva za DR)

	RHINE					
	52 tednov			96 tednov		
	Faricimab na 8 tednov n = 231	Faricimab na največ 16 tednov – prilagodljivo odmerjanje n = 251	Aflibercept na 8 tednov n = 238	Faricimab na 8 tednov n = 214	Faricimab na največ 16 tednov – prilagodljivo odmerjanje n = 228	Aflibercept na 8 tednov n = 203
Delež bolnikov z izboljšanjem ETDRS-DRSS za ≥ 2 stopnji v primerjavi z izhodiščem (s CMH uteženi delež)	44,2 %	43,7 %	46,8 %	53,5 %	44,3 %	43,8 %
Utežena razlika (97,5 % IZ 1. leto, 95-% IZ 2. leto)	-2,6 % (-11,3 %; 6,2 %)	-3,5 % (-12,1 %; 5,1 %)		9,7 % (0,4 %; 19,1 %)	0,3 % (-8,9 %; 9,5 %)	
Delež bolnikov z izboljšanjem ETDRS-DRSS za ≥ 3 stopnje v primerjavi z izhodiščem (s CMH uteženi delež)	16,7 %	18,9 %	19,4 %	25,1 %	19,3 %	21,8 %
Utežena razlika (95-% IZ 1. leto in 2. leto)	-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 = Lestvica izrazitosti diabetične retinopatije (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Diabetic Retinopathy Severity Scale)

IZ = interval zaupanja

CMH = Cochran-Mantel-Haenszelova metoda; statistični test, ki poda oceno povezave pri binarnih izidih in se uporablja za oceno kategoričnih spremenljivk.

Opomba: s CMH uteženi % za skupino z afliberceptom je prikazan za primerjavo uporabe faricimaba na 8 tednov in aflibercepta, a ustrezni uteženi % s CMH za primerjavo prilagodljive uporabe faricimaba in aflibercepta je podoben zgoraj prikazanemu.

Terapevtski učinki v ocenljivih podskupinah (npr. glede na predhodno zdravljenje proti VEGF, starost, spol, raso, izhodiščni HbA1c in izhodiščno ostrino vida) so se v obeh študijah na splošno skladali z rezultati v celotni populaciji.

Učinki zdravljenja v podskupinah glede na izhodiščno izrazitost DR so se razlikovali. Največja izboljšanja za ≥ 2 stopnji po DRSS so bila opazna pri bolnikih z zmerno hudo in hudo neproliferativno DR; približno 90 % bolnikov je dosledno doseglo izboljšanja v vseh terapevtskih skupinah v obeh študijah.

Incidenca očesnih neželenih učinkov na preiskovanem očesu je bila do 100. tedna klinične študije 49,7 % v skupini s faricimabom na 8 tednov, 49,2 % v skupini s faricimabom na največ 16 tednov in 45,4 % v skupini z afliberceptom na 8 tednov; incidenca neželenih učinkov, nepovezanih z očesom, pa je bila 73,0 % v skupini s faricimabom na 8 tednov, 74,2 % v skupini s faricimabom na največ 16 tednov in 75,7 % v skupini z afliberceptom na 8 tednov (glejte poglavji 4.4. in 4.8).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij s faricimabom za vse podskupine pediatrične populacije pri SDM in DME (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Faricimab se injicira intravitrealno, da deluje lokalno v očesu.

Absorpcija in porazdelitev

Po oceni na podlagi populacijske farmakokinetične analize (vključujoč vlažno SDM in DME, $n = 2246$) se največja koncentracija prostega faricimaba (nevezanega na VEGF-A in Ang-2) v plazmi pojavi približno 2 dni po odmerku. Povprečna ocenjena C_{max} v plazmi (\pm standardni odklon) je pri bolnikih z vlažno SDM 0,23 (0,07) $\mu\text{g/ml}$ in pri bolnikih z DME 0,22 (0,07) $\mu\text{g/ml}$. Po ponavljajoči se uporabi je predvidena povprečna najnižja koncentracija (tik pred naslednjim odmerkom) prostega faricimaba v plazmi med uporabo na 8 tednov od 0,002 do 0,003 $\mu\text{g/ml}$.

Farmakokinetika faricimaba je bila (na podlagi C_{max} in AUC) v razponu odmerkov od 0,5 mg do 6 mg sorazmerna odmerku. Med uporabo vsak mesec se faricimab ni kopičil v steklovini ali plazmi.

Predvidena največja koncentracija prostega faricimaba v plazmi je približno 600-krat manjša kot v prekatni vodki in 6000-krat manjša kot v steklovini. Zaradi tega sistemski farmakodinamični učinki niso verjetni; to dodatno potrjuje odsotnost pomembnih sprememb koncentracije prostega VEGF in prostega Ang-2 v plazmi po zdravljenju s faricimabom v kliničnih študijah.

Populacijska farmakokinetična analiza je pokazala vpliv starosti na očesno farmakokinetiko faricimaba in telesne mase na njegovo sistemsko farmakokinetiko. Nobeden od teh dveh učinkov ni bil ocenjen kot klinično pomemben; prilagoditev odmerka ni potrebna.

Biotransformacija in izločanje

Faricimab je beljakovinsko zdravilo, zato njegova presnova in odstranjevanje nista v celoti opredeljena. Predvidoma se v lizosomih katabolizira v majhne peptide in aminokislino, ki se izločijo skozi ledvice, podobno kot endogeni IgG.

Koncentracija faricimaba v plazmi se je skozi čas zmanjševala vzporedno z njegovo koncentracijo v steklovini in prekatni vodki skozi čas. Ocenjeni povprečni očesni razpolovni čas in navidezni sistemski razpolovni čas faricimaba je 7,5 dneva.

Posebne populacije

Starejši bolniki

V štirih kliničnih študijah faze III je bilo približno 60 % (1149/1929) bolnikov, randomiziranih na zdravljenje s faricimabom, starih ≥ 65 let. Populacijska farmakokinetična analiza je pokazala, da starost vpliva na očesno farmakokinetiko faricimaba, vendar ta vpliv ni bil ocenjen kot klinično pomemben. Bolnikom v starosti 65 let ali več odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 4.2).

Okvara ledvic

Specifičnih študij faricimaba pri bolnikih z okvaro ledvic niso izvedli. Farmakokinetična analiza bolnikov v vseh kliničnih študijah faze III, od katerih jih je 64 % imelo okvaro ledvic (38 % blago, 24 % zmerno in 2 % hudo), ni pokazala razlik glede sistemske farmakokinetike faricimaba po intravitrealni uporabi faricimaba. Bolnikom z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter

Specifičnih študij faricimaba pri bolnikih z okvaro jeter niso izvedli. Vendar posebni preudarki v tej populaciji niso potrebni, ker presnova poteka s proteolizo in ni odvisna od delovanja jeter. Bolnikom z okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 4.2).

Druge posebne populacije

Rasa ne vpliva na sistemsko farmakokinetiko faricimaba. Ni dokazano, da bi spol klinično pomembno vplival na sistemsko farmakokinetiko faricimaba. Odmerka ni treba prilagoditi.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študij kancerogenosti ali mutagenosti faricimaba niso izvedli.

Pri nosečih opicah cynomolgus intravensko injiciranje faricimaba, ki je doseglo izpostavljenost v serumu (C_{max}), ki je bila 500-krat večja od največje izpostavljenosti pri človeku, ni povzročilo razvojne toksičnosti ali teratogenosti ter ni vplivalo na maso ali zgradbo placent; vendarle je treba faricimab zaradi njegovega farmakološkega učinka obravnavati kot potencialno teratogenega in embrio-fetotoksičnega.

Sistemska izpostavljenost po očni uporabi faricimaba je zelo majhna.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

L-histidin
30-% očetna kislina (za prilagoditev pH)
L-metionin
polisorbat 20
natrijev klorid
D-saharoza
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

30 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Pred uporabo je lahko neodprta viala shranjena na sobni temperaturi od 20 do 25 °C do 24 ur.

Poskrbite, da bo zdravilo injicirano nemudoma po pripravi odmerka.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

0,24 ml sterilne raztopine v stekleni viali s prevlečenim gumijastim zamaškom, zaprti z aluminijastim pokrovčkom z rumeno plastično snemljivo ploščico.

Velikost pakiranja z 1 vialo in 1 topo filtrirno iglo za prenos (18G x 1½ palca, 1,2 mm x 40 mm, 5 µm).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ne stresajte.

Viala vsebuje več kot priporočeni odmerek 6 mg. Polnilnega volumna viale (0,24 ml) se ne sme uporabiti v celoti. Odvečni volumen je treba iztisniti pred injiciranjem. Injiciranje celotnega volumna viale povzroči preveliko odmerjanje. Odmerek za injiciranje je treba nastaviti na oznako odmerka 0,05 ml, tj. 6 mg faricimaba.

Zdravilo Vabysmo je treba po odvzemu iz hladilnika in pred injiciranjem pregledati. Če so v viali vidni delci ali je njena vsebina motna, se viale ne sme uporabiti.

Vsebina vial in filtrirna igla za prenos sta sterilni in namenjeni le za enkratno uporabo. Zdravila ne uporabite, če so pakiranje, viala in/ali filtrirna igla za prenos poškodovani ali jim je potekel rok uporabe. Podrobna navodila za uporabo so navedena v priloženem navodilu za uporabo.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/22/1683/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 15. september 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev) biološke učinkovine (učinkovin)

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
Nemčija

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred prihodom zdravila Vabysmo na trg se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v vsaki državi članici s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti glede vsebine in oblike izobraževalnega programa, vključno s sredstvi obveščanja, načinom razdeljevanja in drugimi vidiki programa.

Izobraževalni program je namenjen ustreznemu obveščanju bolnikov in njihovih skrbnikov glede tveganj, povezanih z zdravilom Vabysmo, glede ključnih znakov in simptomov teh tveganj, kdaj poiskati nujno pomoč zdravnika z namenom zmanjšanja teh tveganj in posledičnih zapletov z vzpodbujanjem hitrega ukrepanja.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da imajo v vsaki državi članici, kjer je zdravilo Vabysmo na trgu, vsi bolniki, za katere se pričakuje, da bodo prejeli zdravilo Vabysmo, in njihovi skrbniki, dostop oziroma prejmejo naslednji paket izobraževalnih gradiv:

- paket izobraževalnih gradiv za bolnika.

Paket izobraževalnih gradiv za bolnika vsebuje navodilo za uporabo in vodnik za bolnika/skrbnika. Vodnik za bolnika je na voljo v pisni in zvočni obliki, vključeval pa bo naslednje ključne elemente:

- opis neovaskularne (vlažne) starostne degeneracije makule (SDM) in diabetičnega makularnega edema (DME);
- opis zdravila Vabysmo, kako deluje in kaj pričakovati od zdravljenja z zdravilom Vabysmo;
- opis ključnih znakov in simptomov ključnih tveganj, povezanih z zdravilom Vabysmo, to je infekcijski endoftalmitis in vnetje v očesu;
- opis, kdaj poiskati nujno pomoč zdravstvenih delavcev, če se znaki in simptomi teh tveganj pojavijo;
- priporočila za ustrezno oskrbo po injiciranju zdravila.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Vabysmo 120 mg/ml raztopina za injiciranje
faricimab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En mililiter raztopine vsebuje 120 mg faricimaba.
Ena viala vsebuje 28,8 mg faricimaba (120 mg/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: L-histidin, ocatno kislino, L-metionin, polisorbit 20, natrijev klorid, saharozo, vodo za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje
1 x 0,24 ml viala
1 filtrirna igla

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za enkratno uporabo
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravitrealna uporaba
Enkratni odmerek: 6 mg/0,05 ml
28,8 mg/0,24 ml

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/22/1683/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Vabysmo 120 mg/ml raztopina za injiciranje
faricimab
intravitrealna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

28,8 mg/0,24 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Vabysmo 120 mg/ml raztopina za injiciranje faricimab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Vabysmo in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Vabysmo
3. Kako uporabljati zdravilo Vabysmo
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Vabysmo
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Vabysmo in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Vabysmo in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Vabysmo vsebuje učinkovino faricimab, ki spada v skupino zdravil, imenovano zaviralci neovaskularizacije.

Zdravilo Vabysmo vam bo zdravnik injiciral v oko za zdravljenje naslednjih bolezni oči pri odraslih:

- neovaskularne (vlažne) starostne degeneracije makule (SDM),
- okvare vida zaradi diabetičnega makularnega edema (DME).

Ti bolezni prizadeneta makulo (rumeno pego), ki leži v osrednjem delu mrežnice (za svetlobo občutljive plasti na zadnji strani očesa). Makula je pomembna za dobro ostrino vida, za natančen vid, t. i. centralni vid. Vzrok vlažne SDM je rast nenormalnih žil, ki puščajo kri in tekočino v makulo, vzrok DME pa je puščanje žil, ki povzroči oteklino makule.

Kako deluje zdravilo Vabysmo

Zdravilo Vabysmo specifično prepozna in zavre delovanje dveh beljakovin, angiopoietina-2 in žilnega endotelijskega rastnega dejavnika A. Če je njuna raven višja od normalne, namreč lahko povzročita rast nenormalnih žil in/ali poškodbo normalnih žil s pronicanjem tekočine v mrežnico. Posledica je otekanje mrežnice ali njena okvara, zaradi česar se vid poslabša. Zdravilo Vabysmo se veže na ti beljakovini, zavre njuno delovanje in prepreči rast nenormalnih žil, puščanje in otekanje. Zdravilo Vabysmo lahko izboljša bolezen in/ali upočasni poslabšanje bolezni ter tako ohrani ali celo izboljša vid.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Vabysmo

Zdravila Vabysmo ne smete prejeti:

- če ste alergični na faricimab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če imate aktivno okužbo v očesu ali okrog njega ali če obstaja sum na takšno okužbo,
- če imate bolečine v očesu ali je oko pordelo (vnetje očesa).

Če kaj od naštetega velja za vas, se posvetujte z zdravnikom. Zdravila Vabysmo ne smete dobiti.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Posvetujte se z zdravnikom, preden dobite zdravilo Vabysmo:

- če imate glavkom (očesno bolezen, ki jo po navadi povzroča visok tlak v očesu),
- če so se vam kdaj v preteklosti pojavili bliski svetlobe ali temne plavajoče motnjave v vidnem polju in se vam njihovo število nenadoma poveča,
- če ste imeli v zadnjih štirih tednih operacijo oči ali imate operacijo oči načrtovano v naslednjih štirih tednih,
- če ste kadar koli imeli očesno bolezen ali zdravljenje oči.

Zdravniku morate takoj povedati:

- če se vam pojavi nenadna izguba vida,
- če se vam pojavijo znaki morebitne okužbe ali vnetja očesa, na primer povečana pordelost očesa, bolečina v očesu, močno nelagodje v očesu, zamegljen ali slabši vid, povečanje števila drobnih plavajočih motnjav v vidnem polju, večja občutljivost na svetlobo.

Poleg tega je pomembno, da veste, da:

- varnost in učinkovitost uporabe zdravila Vabysmo na obeh očesih hkrati nista raziskani; takšna uporaba morda poveča tveganje za neželene učinke,
- se lahko nekaterim bolnikom v 60 minutah po injiciranju zdravila Vabysmo prehodno zviša očesni (intraokularni) tlak. Zdravnik bo to nadzoroval po vsaki injekciji,
- bo zdravnik preveril, ali imate druge dejavnike tveganja, ki bi lahko povečali možnost za raztrganje ali odstop ene od plasti na zadnji strani očesa (odstop ali raztrganina mrežnice in odstop ali pretrganje pigmentnega epitelija mrežnice); v takšnem primeru je treba zdravilo Vabysmo dati previdno.

Pri dajanju zdravil, ki delujejo na podoben način kot zdravilo Vabysmo, je znano tveganje za nastanek krvnih strdkov, ki zamašijo žile (arterijski trombembolični dogodki); to lahko povzroči srčni infarkt ali možgansko kap. Majhna količina zdravila preide v krvni obtok, zato teoretično obstaja tveganje za takšne dogodke tudi po injiciranju zdravila Vabysmo v oko.

Pri zdravljenju je na voljo le malo izkušenj z:

- bolniki z aktivnimi okužbami,
- bolniki z vlažno SDM, starimi 85 let ali več,
- bolniki z DME zaradi sladkorne bolezni tipa I,
- sladkornimi bolniki z visokimi povprečnimi vrednostmi krvnega sladkorja (Hb1Ac nad 10 %),
- sladkornimi bolniki z boleznijo oči, ki jo je povzročila sladkorna bolezen, imenovana proliferativna diabetična retinopatija,
- sladkornimi bolniki z visokim krvnim tlakom, višjim od 140/90 mmHg, in boleznijo krvnih žil,
- bolniki z DME, ki prejemajo injekcije v daljšem obdobju v razmaku, krajšem od 8 tednov.

Pri zdravljenju bolnikov, ki prejemajo injekcije v daljšem obdobju v razmaku, krajšem od 8 tednov, je na voljo le malo izkušenj; ti bolniki lahko imajo povečano tveganje za neželene učinke.

Pri zdravljenju ni izkušenj:

- s sladkornimi bolniki z nenadzorovanim visokim krvnim tlakom.

Če se kar koli od neštetelega nanaša na vas, bo vaš zdravnik to upošteval, ko vas bo zdravil z zdravilom Vabysmo.

Otroci in mladostniki

Uporabe zdravila Vabysmo pri otrocih in mladostnikih niso raziskali, ker se vlažna SDM in DME pojavljata predvsem pri odraslih.

Druga zdravila in zdravilo Vabysmo

Obvestite zdravnika, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

Zdravilo Vabysmo pri nosečnicah ni raziskano. Zdravila Vabysmo se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če možna korist za bolnico odtehta možno tveganje za nerojenega otroka.

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden dobite to zdravilo.

Dojenje med zdravljenjem z zdravilom Vabysmo ni priporočljivo, ker ni znano, ali zdravilo Vabysmo pri človeku prehaja v materino mleko.

Ženske, ki bi lahko zanosile, morajo med zdravljenjem z zdravilom Vabysmo in vsaj še 3 mesece po koncu zdravljenja uporabljati učinkovito metodo uravnavanja rojstev. Če med zdravljenjem zanosite ali menite, da ste noseči, o tem takoj obvestite zdravnika.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Po injiciranju zdravila Vabysmo boste morda imeli prehodne težave z vidom (na primer zamegljen vid). Ne upravljajte vozil ali strojev, dokler trajajo takšne težave.

Zdravilo Vabysmo vsebuje natrij

Zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek; to pomeni, da je v bistvu "brez natrija".

3. Kako uporabljati zdravilo Vabysmo

Kako se daje zdravilo Vabysmo

Priporočeni odmerek je 6 mg faricimaba.

Neovaskularna (vlažna) starostna degeneracija makule (SDM)

- Prve 4 mesece boste dobili eno injekcijo vsak mesec.
- Potem boste injekcije lahko dobivali v presledkih do največ 4 mesece. Zdravnik bo določil pogostost injiciranja glede na stanje vašega očesa.

Okvara vida zaradi diabetičnega makularnega edema (DME)

- Prve 4 mesece boste dobili eno injekcijo vsak mesec.
- Potem boste injekcije lahko dobivali v presledkih do največ 4 mesece. Zdravnik bo določil pogostost injiciranja glede na stanje vašega očesa.

Način uporabe

Zdravilo Vabysmo vam bo v oko injiciral (to imenujemo intravitrealna injekcija) zdravnik specialist oftalmolog, ki ima izkušnje z dajanjem injekcij v oko.

Pred injiciranjem bo zdravnik uporabil posebno očesno razkužilo, s katerim vam bo za preprečitev okužbe skrbno očistil oko. Dal vam bo tudi kapljice za oko (lokalni anestetik), ki oko omrtvičijo in zmanjšajo ali preprečijo bolečino zaradi injiciranja.

Kako dolgo traja zdravljenje z zdravilom Vabysmo

To je dolgotrajno zdravljenje, ki lahko traja več mesecev ali let. Zdravnik bo redno spremljal vaše stanje in tako nadziral, ali zdravljenje deluje. Odvisno od vašega odziva na zdravljenje z zdravilom Vabysmo vam bo svetoval bolj pogosto ali manj pogosto injiciranje zdravila.

Če ste izpustili odmerek zdravila Vabysmo

Če ste izpustili odmerek, se dogovorite za čimprejšnji obisk pri zdravniku.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Vabysmo

Preden prenehate z zdravljenjem, se posvetujte z zdravnikom. Prenehanje zdravljenja lahko poveča tveganje za izgubo ali poslabšanje vida.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Neželeni učinki pri injiciranju zdravila Vabysmo so lahko posledica samega zdravila ali postopka injiciranja; gre večinoma za učinke na očesu.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni

Nemudoma se posvetujte z zdravnikom, če imate kar koli od naslednjega, kajti to so znaki alergijskih reakcij, vnetja ali okužb:

- bolečina v očesu, nelagodje v očesu, povečana pordelost očesa, zamegljen ali slabši vid, številnejše drobne plavajoče motnjave v vidnem polju ali večja občutljivost na svetlobo – to so znaki, ki lahko pomenijo okužbo, vnetje očesa ali alergijsko reakcijo.
- nenadno poslabšanje ali sprememba vida.

Drugi možni neželeni učinki

Drugi neželeni učinki, ki se lahko pojavijo po zdravljenju z zdravilom Vabysmo, so navedeni spodaj.

Večina neželenih učinkov je blagih do zmernih in po navadi izzvenijo v enem tednu po vsaki injekciji.

Če kateri od spodaj naštetih neželenih učinkov postane izrazitejši, se posvetujte z zdravnikom.

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- zamotnitev očesne leče (katarakta)

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- raztrganina mrežnice (plasti na zadnji strani očesa, ki zaznava svetlobo) ali ene od njenih plasti
- odstop želatinaste snovi v notranjosti očesa (odstop steklovine)
- zvišanje očesnega (intraokularnega) tlaka

- krvavitev iz drobnih krvnih žil v veznici, zunanji plasti očesa (veznična krvavitev)
- plavajoče motnjave ali temne oblike v vidnem polju (delci v steklovini)
- bolečina v očesu
- močnejše solzenje (povečano nastajanje solz)
- odrgnina roženice – poškodba prozorne plasti očesnega zrkla, ki prekriva šarenico
- draženje očesa

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- resno vnetje ali okužba v notranjosti očesa (endoftalmitis)
- vnetje steklovine, želatinaste snovi v notranjosti očesa/rdeče oko (vitritis)
- vnetje šarenice in sosednjih očesnih tkiv (iritis, iridociklitis, uveitis)
- krvavitev znotraj očesa (krvavitev v steklovino)
- nelagodje v očesu
- srbenje očesa (očesni pruritus)
- pordelost očesa (očesna/veznična hiperemija)
- občutek tujka v očesu
- zamegljen vid
- zmanjšana vidna ostrina
- bolečina ob postopku (med posegom)
- odstop mrežnice

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- prehodno zmanjšana vidna ostrina
- zamegljenost leče zaradi poškodbe (travmatska katarakta)

Pri dajanju zdravil, ki delujejo na podoben način kot zdravilo Vabysmo, je znano tveganje za nastanek krvnih strdkov, ki zamašijo žile (arterijski trombembolični dogodki); to lahko povzroči srčni infarkt ali možgansko kap. Majhna količina zdravila preide v krvni obtok, zato teoretično obstaja tveganje za takšne dogodke tudi po injiciranju zdravila Vabysmo v oko.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Vabysmo

Zdravnik, farmacevt ali medicinska sestra so odgovorni za shranjevanje tega zdravila in za odstranjevanje neuporabljenega zdravila. Spodnje informacije so namenjene zdravstvenim delavcem.

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Pred uporabo je lahko neodprta viala shranjena na sobni temperaturi od 20 do 25 °C do 24 ur.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Vabysmo

- Učinkovina je faricimab. En ml raztopine za injiciranje vsebuje 120 mg faricimaba. Ena viala vsebuje 28,8 mg faricimaba v 0,24 ml raztopine. Ta količina zadošča za injiciranje enkratnega odmerka 0,05 ml raztopine, ki vsebuje 6 mg faricimaba.
- Druge sestavine so: L-histidin, 30-% očetna kislina, L-metionin, natrijev klorid, saharoza, polisorbit 20, voda za injekcije.

Izgled zdravila Vabysmo in vsebina pakiranja

Zdravilo Vabysmo je bistra do opalescentna, brezbarvna do rjavkasto rumena raztopina.

Velikost pakiranja z eno stekleno vialo in eno sterilno 5 µm topo filtrirno iglo za prenos (18G x1½ palca, 1,2 mm x 40 mm) za enkratno uporabo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 – 2 20382111

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 – 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

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 – 039 2471

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 – 6 7039831

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 – 22 78 90 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano

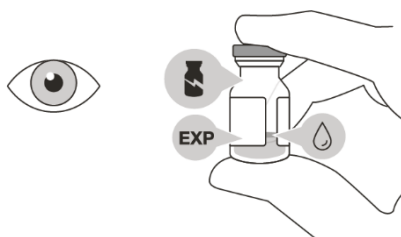
Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<https://www.ema.europa.eu>.

<----->

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Preden začnete:

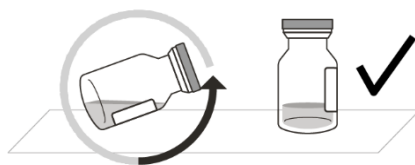
- Pred uporabo zdravila Vabysmo natančno in v celoti preberite navodila za uporabo.
- Komplet zdravila Vabysmo obsega stekleno vialo in filtrirno iglo za prenos. Steklена viala je samo za en odmerek. Filtrirna igla je samo za enkratno uporabo.
- Zdravilo Vabysmo je treba shranjevati v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.
Ne zamrzujte.
Ne stresajte.
- Pred začetkom dajanja zdravila Vabysmo počakajte, da zdravilo doseže sobno temperaturo od 20 do 25 °C. Vialo shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Viala zdravila Vabysmo je lahko shranjena na sobni temperaturi do 24 ur.
- Vialo zdravila Vabysmo je treba pred uporabo pregledati. Zdravilo Vabysmo je bistra do opalescentna in brezbarvna do rjavkasto rumena raztopina.
Zdravila **ne** uporabite, če so v njem delci, če je motno ali spremenjene barve.
Ne uporabljajte, če je pakiranju, viali in/ali filtrirni igli za prenos potekel rok uporabnosti, če je kar koli od tega poškodovano ali če opazite, da je bilo vanje posegano (glejte **sliko A**).
- Za pripravo intravitrealne injekcije uporabite aseptičen postopek.



Slika A

Navodila za uporabo viala:

1. Zberite naslednje potrebščine:
 - eno vialo zdravila Vabysmo (priložena)
 - eno sterilno 5-mikronsko topo filtrirno iglo za prenos 18G x 1½ palca, 1,2 mm x 40 mm (priložena)
 - eno sterilno 1-ml brizgo z nastavkom Luer in oznako odmerka 0,05 ml (**ni priložena**)
 - eno sterilno injekcijsko iglo 30G x ½ palca (**ni priložena**)
Upoštevajte, da je injekcijska igla 30G priporočena, da bi se izognili večji sili za injiciranje, ki bi lahko nastala pri iglah z manjšim premerom.
 - alkoholni robček (**ni priložen**).
2. Potem ko vialo vzamete iz pakiranja, jo (za približno 1 minuto) postavite pokonci na ravno površino, da se vsa tekočina usede na dno viala (glejte **sliko B**). S prstom rahlo potrkajte po viali (glejte **sliko C**), kajti tekočina se lahko drži vrha viala.



Slika B



Slika C

3. Z viala odstranite zaščitni pokrovček (glejte **sliko D**) in vrh viala obrišite z alkoholnim robčkom (glejte **sliko E**).

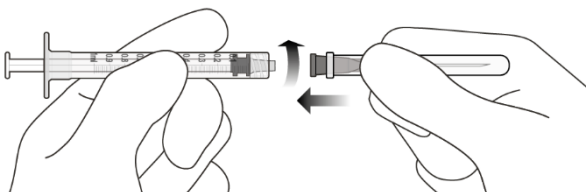


Slika D



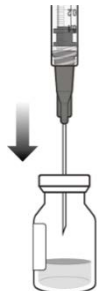
Slika E

4. Aseptično in trdno namestite priloženo filtrirno iglo 18G x 1½ palca na 1-ml brizgo z nastavkom Luer (glejte **sliko F**).

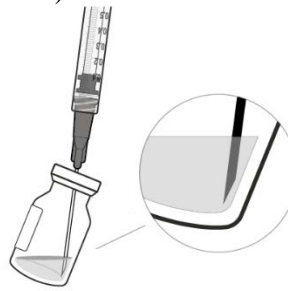


Slika F

5. Z upoštevanjem aseptičnega postopka potisnite filtrirno iglo za prenos skozi sredino zamaška viala (glejte **sliko G**); potisnite jo povsem noter, nato vialo rahlo nagnite, tako da se bo igla dotikala spodnjega roba viala (glejte **sliko H**).

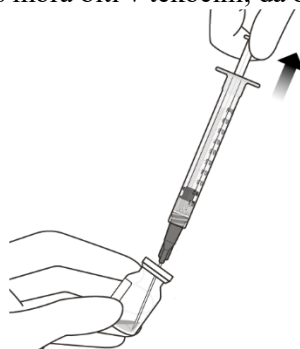


Slika G



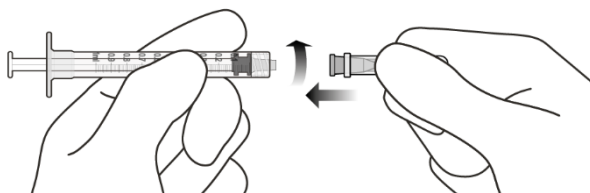
Slika H

6. Vialo držite rahlo nagnjeno in **počasi** potegnite iz nje vso tekočino (glejte **sliko I**). Konica filtrirne igle za prenos mora biti v tekočini, da boste preprečili vstop zraka.



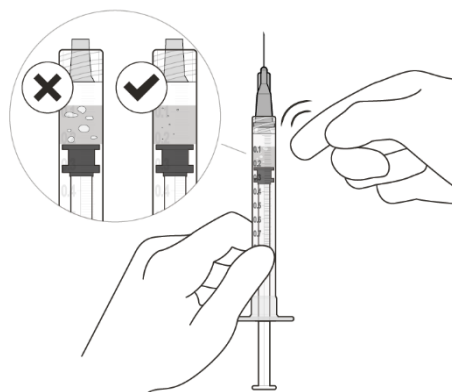
Slika I

7. Pri praznjenju viala poskrbite, da bat potegnete dovolj nazaj, tako da popolnoma izpraznite filtrirno iglo za prenos (glejte **sliko I**).
8. Odstranite filtrirno iglo za prenos z brizge in jo zavržite v skladu z lokalnimi predpisi. **Filtrirne igle za prenos ne uporabite za intravitrealno injiciranje.**
9. Aseptično in trdno namestite injekcijsko iglo 30G x ½ palca na brizgo z nastavkom Luer (glejte **sliko J**).



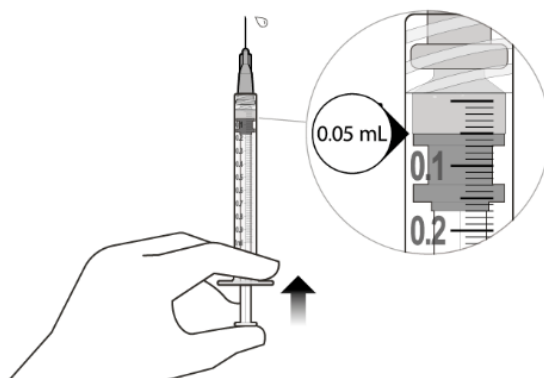
Slika J

10. Previdno odstranite plastični ščitnik igle tako, da ga potegnete naravnost z igle.
 11. Držite brizgo tako, da je igla obrnjena navzgor, in preverite, ali so v njej zračni mehurčki. Če so v brizgi zračni mehurčki, s prstom rahlo potrkajte po njej, da se bodo dvignili na vrh (glejte **sliko K**).



Slika K

12. Previdno iztisnite zrak iz brizge in igle ter **počasi** potiskajte bat, da boste vrh gumijastega zamaška uravnali z oznako odmerka 0,05 ml. Brizga je zdaj pripravljena za injiciranje (glejte **sliko L**). Poskrbite, da boste zdravilo injicirali **nemudoma** po pripravi odmerka.



Slika L

13. Injicirajte počasi, dokler gumijasti zamašek ne doseže konca brizge, da boste injicirali količino 0,05 ml. Prepričajte se, da ste injicirali celotni odmerek, in sicer tako, da preverite, ali je gumijasti zamašek dosegel konec telesa brizge.
Odvečni volumen morate iztisniti pred injiciranjem. Odmerek za injiciranje morate nastaviti na oznako odmerka 0,05 ml, da boste preprečili preveliko odmerjanje.
 Odpadni material ali neuporabljeno zdravilo zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.