

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Vabysmo 120 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Faricimab er et humanisert antistoff produsert i mammalsk cellekultur fra kinesisk hamster-ovarie (CHO) ved bruk av rekombinant DNA-teknologi.

Én ml oppløsning inneholder 120 mg faricimab.

Hvert hetteglass inneholder 28,8 mg faricimab i 0,24 ml oppløsning. Dette utgjør en utnyttbar mengde for å klargjøre en enkeltdose på 0,05 ml oppløsning som inneholder 6 mg faricimab.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning

Klar til opaliserende, fargeløs til brungul oppløsning med pH 5,5 og osmolalitet 270-370 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Vabysmo er indisert til behandling av voksne pasienter med:

- neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (nAMD),
- nedsatt syn som følge av diabetisk makulaødem (DME).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dette legemidlet skal administreres av kvalifisert lege som har erfaring med intravitreale injeksjoner. Hvert hetteglass skal bare brukes til behandling av ett enkelt øye.

Dosering

Neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (nAMD)

Anbefalt dose er 6 mg (0,05 ml oppløsning) administrert som intravitreal injeksjon hver 4. uke (månedlig) til de 4 første dosene er satt.

Deretter er det anbefalt å gjøre en vurdering av sykdomsaktivitet basert på anatomiske og/eller visuelle resultater 20 og/eller 24 uker etter behandlingsstart så behandling kan individualiseres. Hos pasienter uten sykdomsaktivitet bør en administrering av faricimab hver 16. uke (hver 4. måned) vurderes. Hos pasienter med sykdomsaktivitet bør en behandling hver 8. uke (hver 2. måned) eller hver 12. uke (hver 3. måned) vurderes. Hvis anatomiske og/eller visuelle resultater endres, bør behandlingsintervallet justeres tilsvarende. Injeksjonsintervallet skal forkortes dersom anatomiske og/eller visuelle resultater blir dårligere (se pkt. 5.1). Det er begrensede sikkerhetsdata på behandlingsintervaller på 8 uker eller

mindre mellom injeksjoner (se pkt. 4.4). Monitorering mellom dosene bør planlegges ut fra pasientens status og legens skjønn, men det er ikke krav om månedlig monitorering mellom injeksjonene.

Nedsatt syn som følge av diabetisk makulaødem (DME)

Anbefalt dose er 6 mg (0,05 ml oppløsning) gitt som intravitreal injeksjon hver 4. uke (hver måned) for de første 4 dosene.

Deretter individualiseres behandlingen ved «treat and extend» tilnærming. Basert på legens vurdering av pasientens anatomiske og/eller visuelle resultater, kan doseringsintervallet bli utvidet opp til hver 16. uke (4 måneder), i trinn på opptil 4 uker. Hvis anatomiske og/eller visuelle resultater endres, justeres behandlingsintervallet tilsvarende, og reduksjon i behandlingsintervallet implementeres hvis anatomiske og/eller visuelle resultater forverres (se pkt. 5.1). Behandlingsintervaller kortere enn 4 uker mellom injeksjoner er ikke undersøkt. Kontroll mellom doseringsintervallene bestemmes basert på pasientens tilstand og legens skjønn, men det er ikke krav til kontroll hver måned mellom injeksjonene.

Varighet av behandlingen

Dette legemidlet er ment som langtidsbehandling. Behandlingen skal seponeres hvis visuelt og/eller anatomisk resultat indikerer at pasienten ikke har nytte av å fortsette behandlingen.

Utsatt eller uteblitt dose

Hvis en dose er utsatt eller uteblitt, bør pasienten vurderes av legen ved neste tilgjengelige konsultasjon, og fortsette doseringen basert på legens skjønn.

Spesielle populasjoner

Eldre

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter i alderen 65 år eller eldre (se pkt. 5.2). Det er begrensede sikkerhetsdata for nAMD pasienter \geq 85 år (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon

Bruk av dette legemidlet er ikke relevant hos den pediatrike populasjonen ved indikasjonene nAMD og DME.

Administrasjonsmåte

Kun til intravitreal bruk.

Vabysmo skal kontrolleres visuelt for partikler og misfarging før administrering. Hetteglasset skal ikke brukes ved partikler eller misfarging.

Den intravitreale injeksjonsprosedyren skal utføres under aseptiske forhold. Dette inkluderer bruk av kirurgisk hånddesinfeksjon, steril oppdekking og sterilt øyelokkspekulum (eller tilsvarende). Pasientens anamnese skal evalueres nøye med tanke på overfølsomhetsreaksjoner før den intravitreale prosedyren utføres (se pkt. 4.8). Før injeksjonen skal pasienten gis adekvat anestesi, og periokulær hud, øyelokk og øyets overflate skal desinfiseres med et bredspektret topikalt mikrobicid.

Injeksjonskanylen skal innføres 3,5 til 4,0 mm bak limbus inn i glasslegemet. Unngå den horisontale meridianen og sikt mot sentrum av øyeeplet. Injeksjonsvolumet på 0,05 ml injiseres deretter langsomt. Ved påfølgende injeksjoner skal det velges et annet skleralt injeksjonssted.

Etter injeksjonen skal ikke-anvendt legemiddel samt avfall destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Pasienten skal monitoreres for økt intraokulært trykk umiddelbart etter den intravitreale injeksjonen. Hensiktsmessig monitorering kan bestå av sjekk av perfusjonen av synsnervehodet eller tonometri. Sterilt utstyr til paracentese skal være tilgjengelig i tilfelle det blir nødvendig.

Pasienten skal instrueres i å umiddelbart melde fra om ethvert symptom som kan tyde på endoftalmitt etter den intravitreale injeksjonen (f. eks synstap, øyesmerter, rødhet i øyet, fotofobi, tåkesyn).

For instruksjoner om håndtering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Aktive eller mistenkte okulære eller periokulære infeksjoner.

Aktiv intraokulær inflammasjon.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Injeksjonsrelaterte reaksjoner etter intravitreal administrasjon

Intravitreale injeksjoner, også injeksjoner med faricimab, har vært forbundet med endoftalmitt, intraokulær inflammasjon, rhegmatogen retinal løsning, retinal rift og iatrogen traumatisk katarakt (se pkt. 4.8). Korrekt aseptisk injeksjonsteknikk skal alltid brukes ved administrering av Vabysmo. Pasienten skal instrueres i å umiddelbart melde fra om ethvert symptom, som smerter, synstap, fotofobi, tåkesyn, flytere eller rødhet, som kan tyde på endoftalmitt eller noen av bivirkningene nevnt over, slik at hendelsen kan håndteres raskt og hensiktsmessig. Pasienter med økt frekvens av injeksjoner kan ha økt risiko for prosedyrekomplikasjoner.

Økt intraokulært trykk

Forbigående økt intraokulært trykk (IOP) er sett innen 60 minutter etter intravitreale injeksjoner, også etter injeksjoner med faricimab (se pkt. 4.8). Det må utvises spesiell forsiktighet hos pasienter med dårlig kontrollert glaukom (Vabysmo skal ikke injiseres ved $IOP \geq 30$ mmHg). I alle tilfeller må det intraokulære trykket og perfusjonen av synsnervehodet monitoreres og håndteres på en hensiktsmessig måte.

Systemiske effekter

Systemiske bivirkninger, inkludert arterielle tromboemboliske hendelser, er rapportert etter intravitreal injeksjon av vaskulær endotelial vekstfaktor (VEGF)-hemmere. Det er en teoretisk risiko for at disse er relatert til VEGF-hemming. En lav insidensrate av arterielle tromboemboliske hendelser ble observert hos pasienter med nAMD og DME i kliniske studier med faricimab. Det er begrensede data om sikkerheten ved behandling med faricimab hos DME-pasienter med høyt blodtrykk ($\geq 140/90$ mmHg) og vaskulær sykdom, og hos nAMD-pasienter ≥ 85 år.

Immunogenitet

Da dette er et terapeutisk protein, er det et potensial for immunogenitet ved bruk av faricimab (se pkt. 4.8). Pasienten skal instrueres i å informere legen ved ethvert tegn eller symptom på intraokulær betennelse, som synstap, øyesmerter, økt lysfølsomhet, flytere eller forverret øyerødhet, som kan være kliniske tegn på overfølsomhet mot faricimab (se pkt. 4.8).

Bilateral behandling

Sikkerhet og effekt av faricimab administrert samtidig i begge øyne, er ikke undersøkt. Bilateral behandling kan forårsake bilaterale okulære bivirkninger, og/eller potensielt føre til en økning i systemisk eksponering, noe som kan øke risikoen for systemiske bivirkninger. Inntil data for bilateral bruk blir tilgjengelig, er dette en teoretisk risiko med faricimab.

Samtidig behandling med andre anti-VEGF-legemidler

Det finnes ingen tilgjengelige data på samtidig bruk av faricimab og andre anti-VEGF-legemidler i samme øye. Faricimab skal ikke administreres samtidig med andre anti-VEGF-legemidler (systemiske eller okulære).

Avbrudd i behandlingen

Behandlingen bør holdes tilbake hos pasienter med:

- Rhegmatogen retinal løsnings, makulært hull i stadium 3 eller 4, retinalt brudd. Behandlingen bør ikke gjenopptas før tilstrekkelig utbedring er utført.
- Behandlingsrelatert tap av «beste korrigerte synsskarphet» (Best Corrected Visual Acuity, BCVA) på ≥ 30 bokstaver sammenlignet med siste vurdering av synsskarphet. Behandlingen bør ikke gjenopptas tidligere enn neste planlagte behandlingsdag.
- Intraokulært trykk på ≥ 30 mmHg.
- Subretinal blødning sentralt i fovea, eller hvis omfanget av blødningen er ≥ 50 % av det totale lesjonsområdet.
- Utført eller planlagt intraokulær operasjon i løpet av de siste eller neste 28 dagene. Behandlingen bør ikke gjenopptas tidligere enn neste planlagte behandlingsdag.

Rift i retinalt pigmentepitel

Rift i retinalt pigmentepitel (RPE) er en komplikasjon av pigmentepitelløsning (PED) hos pasienter med nAMD. Risikofaktorer forbundet med utvikling av rift i retinalt pigmentepitel etter anti-VEGF-behandling mot nAMD, inkluderer en stor og/eller høy løsnings av pigmentepitel. Ved oppstart av behandling med faricimab, skal forsiktighet utvises hos pasienter med disse risikofaktorene for rifter i retinalt pigmentepitel (RPE). Rift i RPE er vanlig hos nAMD-pasienter med PED som behandles med intravitreale anti-VEGF-midler, inkludert faricimab. Det var en høyere forekomst av rift i RPE i faricimab-gruppen (2,9 %) sammenlignet med aflibercept-gruppen (1,5 %). De fleste hendelsene skjedde under loadingfasen, og var milde til moderate uten innvirkning på synet.

Populasjoner med begrensede data

Det er kun begrenset erfaring med behandling av nAMD-pasienter ≥ 85 år og DME-pasienter med diabetes type I, pasienter med HbA1c over 10 %, pasienter med høyrisiko proliferativ diabetisk retinopati (DR), høyt blodtrykk ($\geq 140/90$ mmHg) og vaskulær sykdom, intervaller ved vedlikeholdsdosering som er kortere enn hver 8. uke (Q8W), eller nAMD- og DME-pasienter med aktive, systemiske infeksjoner. Det er begrenset sikkerhetsinformasjon om vedvarende doseringsintervaller på 8 uker eller mindre, og disse kan være assosiert med høyere risiko for okulære og systemiske bivirkninger, inkludert alvorlige bivirkninger. Det er ingen erfaring med behandling med faricimab hos diabetiske pasienter med ukontrollert hypertensjon. Legen bør ta denne mangelen på informasjon i betraktning ved behandling av slike pasienter.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført. Basert på biotransformasjon og eliminasjon av faricimab (se pkt. 5.2) er det ikke forventet noen interaksjoner. Faricimab skal likevel ikke administreres samtidig med andre systemiske eller okulære anti-VEGF legemidler (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

Kvinner som kan bli gravide må bruke sikker prevensjon under behandling og i minst 3 måneder etter den siste intravitreale injeksjonen med faricimab.

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av faricimab hos gravide kvinner. Systemisk eksponering for faricimab etter okulær administrasjon er lav, men på grunn av virkningsmekanismen (f.eks. VEGF-hemming), må faricimab betraktes som potensielt teratogent og embryo-/føtotoksisk (se pkt. 5.3).

Faricimab skal ikke brukes under graviditet med mindre den potensielle nytten oppveier den potensielle risikoen for fosteret.

Amming

Det er ukjent om faricimab blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Vabysmo skal ikke brukes ved amming. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med faricimab skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Ingen effekter på reproduksjonsorganer eller fertilitet ble observert i en studie med faricimab på cynomolgusaper over 6 måneder (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Vabysmo har en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Forbigående synsforstyrrelser kan forekomme etter den intravitreale injeksjonen, og øyeundersøkelsen i forbindelse med denne. Pasienter skal ikke kjøre bil eller bruke maskiner før synet er tilstrekkelig bedret.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene var katarakt (13 %), konjunktival blødning (8 %), glasslegemeløsning (5 %), økt intraokulært trykk (4 %), mouches volantes (vitreale flytere) (4 %), øyesmerter (3 %) og rift i retinalt pigmentepitel (kun nAMD) (3 %).

De alvorligste bivirkningene var uveitt (0,6 %), endoftalmitt (0,5 %), vitritt (0,3 %), retinal rift (0,2 %), rheimatogen retinal løsning (0,1 %) og traumatisk katarakt (< 0,1 %) (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

Bivirkningene rapportert i kliniske studier eller under overvåkning etter markedsføring, er listet opp etter MedDRAs organklassesystem og etter frekvens. Følgende frekvensgrupper er brukt: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) og sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$) eller ikke kjent (frekvens kan ikke estimeres utifra tilgjengelige data). Innen hver frekvensgruppe er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Bivirkningsfrekvenser

MedDRA organklassesystem	Frekvensgruppe
Øyesykdommer	
Katarakt	Svært vanlige
Konjunktival blødning	Vanlige
Glasslegemeløsning	Vanlige
Mouches volantes (vitreal flytere)	Vanlige
Rift i retinal pigmentepitel (kun nAMD)	Vanlige
Økt intraokulært trykk	Vanlige
Øyesmerter	Vanlige
Økt lakrimasjon	Vanlige
Korneal abrasjon	Vanlige
Øyeirritasjon	Vanlige
Vitreal blødning	Mindre vanlige
Øyeubehag	Mindre vanlige
Kløe i øyet	Mindre vanlige
Okulær hyperemi	Mindre vanlige
Tåkesyn	Mindre vanlige
Iritt	Mindre vanlige
Uveitt	Mindre vanlige
Iridosyklitt	Mindre vanlige
Vitritt	Mindre vanlige
Følelse av fremmedlegeme	Mindre vanlige
Endoftalmitt	Mindre vanlige
Retinal rift	Mindre vanlige
Konjunktival hyperemi	Mindre vanlige
Prosedyrerelatert smerte	Mindre vanlige
Nedsatt synsskarphet	Mindre vanlige
Rhegmatogen retinal løsning	Mindre vanlige
Forbigående nedsatt synsskarphet	Sjeldne
Traumatisk katarakt	Sjeldne
Retinal vaskulitt*	Ikke kjent
Retinal okklusiv vaskulitt*	Ikke kjent

Bivirkninger markert med asterisk (*) er blitt identifisert basert på spontanrapporter etter markedsføring. Siden disse bivirkningene er rapportert frivillig fra en populasjon med ukjent størrelse så er det ikke alltid mulig å estimere frekvensen på en pålitelig måte.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Retinal vaskulitt og retinal okklusiv vaskulitt

Sjeldne tilfeller av retinal vaskulitt og/eller retinal okklusiv vaskulitt er rapportert spontant etter markedsføring (se pkt. 4.4). Retinal vaskulitt og retinal okklusiv vaskulitt er også rapportert hos pasienter behandlet med IVT-terapi.

Bivirkninger relatert til produktklasse

Det er en teoretisk risiko for arteriell tromboemboli, inkludert hjerneslag og hjerteinfarkt, som følge av intravitreal bruk av VEGF-hemmere. En lav forekomst av arterielle tromboemboli hendelser ble observert i kliniske studier med faricimab hos pasienter med nAMD og DME (se pkt. 4.4). Det ble ikke observert noen merkbar forskjell mellom gruppene som ble behandlet med faricimab og gruppene som ble behandlet med sammenligningspreparat uansett indikasjon.

Immunogenitet

Det er mulighet for immunrespons hos pasienter behandlet med faricimab (se pkt. 4.4). Etter behandling med faricimab i opptil 112 uker (nAMD) og 100 uker (DME), ble behandlingsinduserte anti-faricimab-antistoffer påvist hos ca. 13,8 % av pasientene med nAMD og 9,6 % av pasientene med DME. Den kliniske betydningen av anti-faricimab-antistoffer på sikkerheten er foreløpig ikke klar. Forekomsten av intraokulær betennelse hos anti-faricimab-antistoff positive pasienter var 12/98 (12,2 %; nAMD) og 15/128 (11,7 %; DME), og hos anti-faricimab-antistoff negative pasienter 8/562 (1,4 %; nAMD) og 5/1124 (0,4 %; DME). Forekomsten av alvorlige okulære bivirkninger hos anti-faricimab-antistoff positive pasienter var 6/98 (6,1 %; nAMD) og 14/128 (10,9 %; DME) og hos anti-faricimab-antistoff negative pasienter 23/562 (4,1 %; nAMD) og 45/1124 (4,0 %; DME). Anti-faricimab-antistoffer var ikke forbundet med virkning på klinisk effekt eller systemisk farmakokinetikk.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.](#)

4.9 Overdosering

Overdosering med et injeksjonsvolum større enn anbefalt kan gi økt intraokulært trykk. I tilfelle overdose bør det intraokulære trykket monitoreres, og hvis behandlende lege anser det nødvendig bør hensiktsmessig behandling settes i gang.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Øyemidler, antineovaskulariserende midler, ATC-kode: S01LA09

Virkningsmekanisme

Faricimab er et humanisert bispesifikt immunglobulin G1 (IgG1) antistoff som virker ved å hemme to spesifikke reaksjonsveier ved å nøytralisere både angiopoietin-2 (Ang-2) og vaskulær endotelial vekstfaktor A (VEGF-A).

Ang-2 forårsaker vaskulær ustabilitet som følge av destabilisering av endotel, tap av pericytter og patologisk angiogenese, og potenserer dermed vaskulær lekkasje og inflammasjon. Blodårer blir også mer sensitive for VEGF-A-aktivitet, noe som fører til ytterligere vaskulær destabilisering. Ang-2 og VEGF-A virker synergistisk og øker vaskulær permeabilitet og stimulerer neovaskularisering.

Ved å hemme både Ang-2 og VEGF-A, reduserer faricimab vaskulær permeabilitet og inflammasjon, hemmer patologisk angiogenese og gjenoppretter vaskulær stabilitet.

Farmakodynamiske effekter

En suppresjon fra baseline av mediankonsentrasjoner av okulært, fritt Ang-2 og fritt VEGF-A ble observert fra dag 7 og framover i de fire fase III-studiene som er beskrevet under.

nAMD

I studiene TENAYA og LUCERNE ble beslutninger om behandling ved tidspunktene for vurdering av sykdomsaktivitet (uke 20 og uke 24), vurdert utifra objektive, forhåndsspesifiserte visuelle og anatomiske kriterier samt behandlende leges kliniske vurdering.

Reduksjon i gjennomsnittlig tykkelse på sentralt subfelt (CST) fra baseline ved konsultasjonene for vurdering av primærendepunkt (gjennomsnitt uke 40-48), var sammenliknbar med de som er observert med aflibercept, med henholdsvis - 137 mikrometer og - 137 mikrometer hos pasienter behandlet med faricimab dosert med intervaller opptil hver 16. uke (Q16W) mot - 129 mikrometer og - 131 mikrometer med aflibercept i henholdsvis TENAYA og LUCERNE. Disse gjennomsnittlige CST-reduksjonene ble opprettholdt til og med år 2.

Ved uke 48 var det i begge studiene en sammenliknbar effekt av faricimab og aflibercept på reduksjon av intraretinalvæske (IRF), subretinalvæske (SRF) og pigmentepitelløsning (PED). Disse effektene i IRF, SRF og PED ble opprettholdt i år 2. Det var også sammenliknbare endringer i totalt CNV-lesjonsområde og reduksjon av CNV-lekkasjekområde fra baseline for pasienter i behandlingsarmene med faricimab og aflibercept.

DME

I studiene YOSEMITE og RHINE var anatomiske parametere relatert til makulaødem en del av vurderingene av sykdomsaktivitet som veiledet beslutninger om behandling.

Reduksjon av gjennomsnittlig CST fra baseline ved konsultasjonene for vurdering av primært endepunkt (gjennomsnittlig ved uke 48-56) var numerisk større enn de som ble sett med aflibercept, med -207 mikrometer og -197 mikrometer hos pasienter behandlet med faricimab hver 8. uke (Q8W) og faricimab med intervaller opptil hver 16. uke (Q16W) med justerbar dosering, sammenlignet med -170 mikrometer hos pasienter som fikk aflibercept hver 8. uke (Q8W) i YOSEMITE, resultatene var henholdsvis 196 mikrometer, 188 mikrometer og 170 mikrometer i RHINE. Varige reduksjoner i CST ble sett gjennom år 2. Sammenlignet med aflibercept oppnådde større andel av pasientene i begge faricimabarmene fravær av IRF og fravær av DME (definert som oppnådd CST under 325 mikrometer) over tid gjennom år 2 i begge studiene.

Klinisk effekt og sikkerhet

nAMD

Sikkerhet og effekt av faricimab ble undersøkt i TENAYA og LUCERNE, to randomiserte, multisenter, dobbeltblindede, aktiv-komparator kontrollerte non-inferior studier over 2 år på pasienter med nAMD. Totalt 1329 pasienter ble inkludert, hvor 1135 (85 %) pasienter fullførte studiene til og med uke 112. Totalt 1326 pasienter fikk minst en dose (664 fikk faricimab). Alderen til pasientene varierte fra 50 til 99 år med et gjennomsnitt [standardavvik, SD] på 75,9 [8,6] år.

I begge studiene ble pasientene randomisert i et 1:1-forhold til en av de to behandlingsarmene:

- Faricimab 6 mg med intervaller opptil hver 16. uke (Q16W) etter fire initiale månedlige doser
- Aflibercept 2 mg hver 8. uke (Q8W) etter tre initiale månedlige doser

Etter de fire første månedlige dosene (uke 0, 4, 8 og 12), fikk pasienter randomisert til faricimabarmen dose hver 16. uke (Q16W), hver 12. uke (Q12W) eller hver 8. uke (Q8W) basert på en vurdering av sykdomsaktivitet ved uke 20 og 24. Sykdomsaktiviteten ble vurdert ut fra objektive, forhåndsspesifiserte visuelle (BCVA) og anatomiske (CST) kriterier samt behandlende leges kliniske vurdering og funn av makulær blødning eller nAMD sykdomsaktivitet som trenger behandling (kun uke 24). Pasientene forble på disse bestemte doseringsintervallene inntil uke 60 uten tilleggsbehandling. Fra uke 60 og videre ble pasientene i faricimabarmen flyttet til et tilpasset doseringsregime, hvor deres behandlingsintervall kunne modifieres med opptil 4-ukers intervallutvidelser (opptil hver 16. uke (Q16W)) eller redusert med opptil 8-ukers intervaller (opptil Q8W) basert på en automatisert objektiv vurdering av forhåndsspesifiserte visuelle (BCVA) og anatomiske (CST og makulær blødning) sykdomsaktivitetskriterier. Pasienter i afliberceptarmen forble på hver 8. uke (Q8W)-dosering gjennom studieperioden. Begge studiene hadde en varighet på 112 uker.

Resultater

Begge studiene viste effekt på primærendepunktet, definert som gjennomsnittlig endring av BCVA fra baseline basert på gjennomsnitt fra konsultasjonene ved uke 40, 44 og 48, og målt som «Early Treatment Diabetic Retinopathy Study» (ETDRS)-bokstavscore (tabell 2 og tabell 3). I begge studiene hadde pasienter behandlet med faricimab opptil hver 16. uke (Q16W), en non-inferior gjennomsnittlig endring av BCVA fra baseline i forhold til pasienter behandlet med aflibercept hver 8. uke (Q8W) i år 1, og disse synsforsterkningene ble sett til og med uke 112. Forbedringer fra baseline BCVA ved uke 112 er vist i figur 1.

Andelen pasienter på hvert av de ulike behandlingsintervallene ved uke 112 i henholdsvis TENAYA og LUCERNE var:

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

Tabell 2: Effekresultater ved primærendepunkt-konsultasjonene^a og i år 2^b i TENAYA

Effekresultater	TENAYA	LUCERNE
	År 1	År 2

	Faricimab opptil hver 16. uke (Q16W) N = 334	Aflibercept hver 8. uke (Q8W) N = 337	Faricimab opptil hver 16. uke (Q16W) N = 334	Aflibercept hver 8. uke (Q8W) N = 337
Gjennomsnittlig endring av BCVA fra baseline, målt med ETDRS bokstav-score (95 % KI)	5,8 (4,6, 7,1)	5,1 (3,9, 6,4)	3,7 (2,1, 5,4)	3,3 (1,7, 4,9)
Differanse i LS gjennomsnitt (95 % KI)	0,7 (-1,1, 2,5)		0,4 (-1,9, 2,8)	
Andel pasienter med forbedring på ≥ 15 bokstaver fra baseline (CMH-vektet andel, 95 % KI)	20,0 % (15,6 %, 24,4 %)	15,7 % (11,9 %, 19,6 %)	22,5 % (17,8 %, 27,2 %)	16,9 % (12,7 %, 21,1 %)
Differanse i CMH-vektet % (95 % KI)	4,3 % (-1,6 %, 10,1 %)		5,6 % (-0,7 %, 11,9 %)	
Andel pasienter som har unngått tap på ≥ 15 bokstaver fra baseline (CMH-vektet andel, 95 % KI)	95,4 % (93,0 %, 97,7 %)	94,1 % (91,5 %, 96,7 %)	92,1 % (89,1 %, 95,1 %)	88,6 % (85,1 %, 92,2 %)
Differanse i CMH-vektet % (95 % KI)	1,3 % (-2,2 %, 4,8 %)		3,4 % (-1,2 %, 8,1 %)	

^aGjennomsnitt av uke 40, 44 og 48; ^bGjennomsnitt av uke 104, 108, 112

BCVA: Beste korrigerte synsskarphet (Best Corrected Visual Acuity)

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

KI: Konfidensintervall

LS: Minste kvadrat

CMH: Cochran–Mantel–Haenszel-metode; en statistisk test som genererer et estimat av en forbindelse ved binært utfall, som brukes til vurdering av kategoriske variabler.

Tabell 3: Effektresultater ved primærendepunkt-konsultasjonene^a og i år 2^b i LUCERNE

Effektresultater	LUCERNE			
	År 1		År 2	
	Faricimab opptil hver 16. uke (Q16W) N = 331	Aflibercept hver 8. uke (Q8W) N = 327	Faricimab opptil hver 16. uke (Q16W) N = 331	Aflibercept hver 8. uke (Q8W) N = 327
Gjennomsnittlig endring av BCVA fra baseline, målt med ETDRS bokstav-score (95 % KI)	6,6 (5,3, 7,8)	6,6 (5,3, 7,8)	5,0 (3,4, 6,6)	5,2 (3,6, 6,8)
Differanse i LS gjennomsnitt (95 % KI)	0,0 (-1,7, 1,8)		-0,2 (-2,4, 2,1)	
Andel pasienter med forbedring på ≥ 15 bokstaver fra baseline (CMH-vektet andel, 95 % KI)	20,2 % (15,9 %, 24,6 %)	22,2 % (17,7 %, 26,8 %)	22,4 % (17,8 %, 27,1 %)	21,3 % (16,8 %, 25,9 %)
Differanse i CMH-vektet % (95 % KI)	-2,0 % (-8,3 %, 4,3 %)		1,1 % (-5,4 %, 7,6 %)	
Andel pasienter som har unngått tap på ≥ 15 bokstaver fra baseline (CMH-vektet andel, 95 % KI)	95,8 % (93,6 %, 98,0 %)	97,3 % (95,5 %, 99,1 %)	92,9 % (90,1 %, 95,8 %)	93,2 % (90,2 %, 96,2 %)
Differanse i CMH-vektet % (95 % KI)	-1,5 % (-4,4 %, 1,3 %)		-0,2 % (-4,4 %, 3,9 %)	

^aGjennomsnitt av uke 40, 44 og 48; ^bGjennomsnitt av uke 104, 108, 112

BCVA: Beste korrigerte synsskarphet (Best Corrected Visual Acuity)

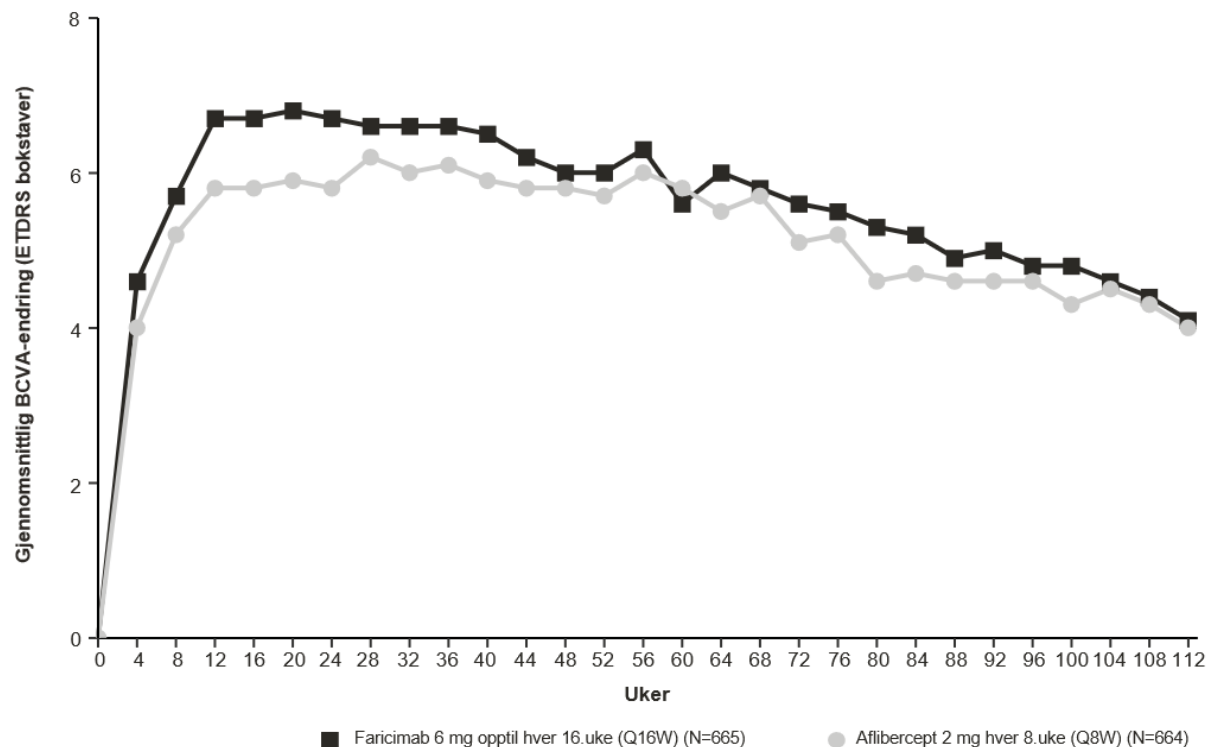
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

KI: Konfidensintervall

LS: Minste kvadrat

CMH: Cochran–Mantel–Haenszel-metode; en statistisk test som genererer et estimat av en forbindelse med binært utfall, som brukes til vurdering av kategoriske variabler.

Figur 1: Gjennomsnittlig endring av synsskarphet fra baseline til år 2 (uke 112), sammenslåtte data fra TENAYA- og LUCERNE-studiene



I både TENAYA og LUCERNE var forbedringene av BCVA og CST fra baseline ved uke 60 sammenlignbare på tvers av de to behandlingsarmene, og samsvarende med forbedringene sett ved uke 48.

Ved uke 60 var 46 % av både TENAYA- og LUCERNE-pasientene på en hver 16. uke (Q16W)-intervall. Av disse opprettholdt 69 % av pasientene i begge studiene hver 16. uke (Q16W) til og med uke 112 uten intervallreduksjon.

Ved uke 60 var 80 % og 78 % av pasientene i henholdsvis TENAYA og LUCERNE på en \geq hver 12. uke (Q12W)-intervall (hver 16. uke (Q16W) eller hver 12. uke (Q12W)). Av disse opprettholdt henholdsvis 67 % og 75 % av pasientene \geq hver 12. uke (Q12W)-intervall til og med uke 112 uten intervallreduksjon under hver 12. uke (Q12W).

Ved uke 60 var 33 % av pasientene i både TENAYA og LUCERNE på en hver 12. uke (Q12W)-intervall. Av disse opprettholdt 3,2 % og 0 % av pasientene i henholdsvis TENAYA og LUCERNE hver 12. uke (Q12W) til og med uke 112.

Ved uke 60 var 20 % og 22 % av pasientene i henholdsvis TENAYA og LUCERNE på en hver 8. uke (Q8W)-intervall. Av disse opprettholdt 34 % og 30 % av pasientene i henholdsvis TENAYA og LUCERNE hver 8. uke (Q8W)-behandling til og med uke 112.

Effektresultatene fra alle evaluerbare undergrupper (f.eks. basert på alder, kjønn, etnisk tilhørighet, synsskarphet ved baseline, lesjonstype, lesjonsstørrelse) fra hver studie, og i den samlede analysen, var samsvarende med resultatene fra de totale populasjonene.

På tvers av studiene viste faricimab opptil hver 16. uke (Q16W) forbedring i forhåndsdefinert effektendepunkt for gjennomsnittlig endring fra baseline til uke 48 av «the National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25)» sammensatt score, som var sammenlignbare med

aflibercept hver 8. uke (Q8W), og oversteg terskelen på 4 poeng. Disse endringene tilsvarer en forbedring på 15 bokstaver i BCVA.

Forekomsten av okulære bivirkninger i øyet som ble studert var henholdsvis 53,9 % og 52,1 % og ikke-okulære bivirkninger var henholdsvis 73,3 % og 74,3 % i henholdsvis faricimab og aflibercept armene i tidsrommet til og med uke 112 (se pkt. 4.4 og 4.8).

DME

Sikkerhet og effekt av faricimab ble undersøkt i to randomiserte, multisenter, dobbeltblindede, aktiv komparator-kontrollerte non-inferior studier over 2 år (YOSEMITE og RHINE) på pasienter med DME. Totalt 1891 pasienter ble inkludert i de to studiene, og totalt 1622 (86 %) pasienter gjennomførte studiene til og med uke 100. Totalt 1887 pasienter ble behandlet med minst en dose fram til uke 56 (1262 med faricimab). Pasientenes alder varierte fra 24 til 91, med et gjennomsnitt [SD] på 62,2 [9,9] år. Den totale populasjonen inkluderte både anti-VEGF-naive pasienter (78 %) og pasienter som tidligere var behandlet med en VEGF-hemmer før studiedeltakelse (22 %). I begge studiene ble pasientene randomisert i et 1:1:1-forhold til ett av de tre behandlingsregimene:

- Faricimab 6 mg hver 8. uke (Q8W) etter de 6 første månedlige dosene.
- Faricimab 6 mg med intervaller på opptil 16 uker (Q16W) med justerbar dosering, administrert med 4, 8, 12 eller 16-ukers intervaller etter de 4 første månedlige dosene.
- Aflibercept 2 mg hver 8. uke (Q8W) etter de 5 første månedlige dosene.

I armen med justerbar dose opptil hver 16. uke (Q16W) fulgte doseringen en standardisert «treat-and-extend»-tilnærming. Intervallet kunne økes trinnvis med 4-ukers økning om gangen eller reduseres trinnvis med 4- eller 8-ukers reduksjon om gangen, basert på anatomiske og/eller visuelle resultater, ved bruk av data innhentet kun ved studiebesøk.

Resultater

Begge studiene viste effekt på det primære endepunktet, definert som gjennomsnittlig endring av BCVA fra baseline ved år 1 (gjennomsnitt fra konsultasjoner ved uke 48, 52 og 56), målt med ETDRS bokstav-score. I begge studiene hadde pasienter behandlet med faricimab opptil hver 16. uke (Q16W) en non-inferior gjennomsnittlig endring av BCVA fra baseline i forhold til pasienter behandlet med aflibercept hver 8. uke (Q8W) ved år 1, og disse forbedringene i syn vedvarte gjennom år 2.

Etter de 4 første månedlige dosene kunne pasientene i armen med faricimab opptil hver 16. uke (Q16W) med justerbar dosering ha fått mellom minimum 6 og maksimum 21 injeksjoner i alt til og med uke 96. I YOSEMITE og RHINE oppnådde henholdsvis 74 % og 71 % av pasientene i armen som fikk faricimab opptil Q16W med justerbar dose, et doseringsintervall på 12 uker eller 16 uker ved uke 52 (53 % og 51 % hver 16. uke, 21 % og 20 % hver 12 uke). Av disse pasientene beholdt 75 % og 84 % dosering \geq hver 12. uke (Q12W) uten reduksjon av intervall til under hver 12. uke (Q12W) til og med uke 96 i henholdsvis YOSEMITE og RHINE. Av pasientene med dosering hver 16. uke (Q16W) i uke 52, beholdt 70 % og 82 % av pasientene dosering hver 16. uke (Q16W) uten intervallreduksjon til og med uke 96 i henholdsvis YOSEMITE og RHINE. Ved uke 96 oppnådde 78 % av pasientene i armen med faricimab opptil hver 16. uke (Q16W) med justerbar dosering et doseringsintervall på hver 16. uke (Q16W) eller hver 12. uke (Q12W) i begge studiene (60 % og 64 % på hver 16. uke (Q16W), 18 % og 14 % på hver 12. uke (Q12W)). 4 % og 6 % av pasientene fikk utvidet doseringsintervallet til hver 8. uke (Q8W) og holdt seg på doseringsintervaller på \leq hver 8. uke (Q8W) til og med uke 96 i henholdsvis YOSEMITE og RHINE. 3 % og 5 % fikk kun dosering hver 4. uke (Q4W) i henholdsvis YOSEMITE og RHINE til og med uke 96.

Detaljerte resultater fra analysene i YOSEMITE- og RHINE-studiene er presentert i tabell 4, tabell 5 og figur 2 under.

Tabell 4: Effektresultater ved primærendepunkt-konsultasjonene år 1^a og år 2^b i YOSEMITE

Effektresultater	YOSEMITE					
	År 1			År 2		
	Faricimab hver 8. uke (Q8W) N = 315	Faricimab opptil hver 16. uke (Q16W) justerbar dosering N = 313	Aflibercept hver 8. uke (Q8W) N = 312	Faricimab hver 8. uke (Q8W) N = 262	Faricimab opptil hver 16. uke (Q16W) justerbar dosering N = 270	Aflibercept hver 8. uke (Q8W) N = 259
Gjennomsnittlig endring av BCVA fra baseline, målt med ETDRS bokstav-score (97,5 % KI år 1 og 95 % KI år 2)	10,7 (9,4, 12,0)	11,6 (10,3, 12,9)	10,9 (9,6, 12,2)	10,7 (9,4, 12,1)	10,7 (9,4, 12,1)	11,4 (10,0, 12,7)
Differanse i LS gjennomsnitt (97,5 % KI år 1 og 95 % KI år 2)	-0,2 (-2,0, 1,6)	0,7 (-1,1, 2,5)		-0,7 (-2,6, 1,2)	-0,7 (-2,5, 1,2)	
Andel pasienter med forbedring av BCVA fra baseline med minst 15 bokstaver (CMH-vektet andel, 95 % KI år 1 og år 2)	29,2 % (23,9 %, 34,5 %)	35,5 % (30,1 %, 40,9 %)	31,8 % (26,6 %, 37,0 %)	37,2 % (31,4 %, 42,9 %)	38,2 % (32,8 %, 43,7 %)	37,4 % (31,7 %, 43,0 %)
Differanse i CMH-vektet % (95 % KI år 1 og år 2)	-2,6 % (-10,0 %, 4,9 %)	3,5 % (-4,0 %, 11,1 %)		-0,2 % (-8,2 %, 7,8 %)	0,2 % (-7,6 %, 8,1 %)	
Andel pasienter som har unngått tap av BCVA på minst 15 bokstaver fra baseline (CMH-vektet andel, 95 % KI år 1 og år 2)	98,1 % (96,5 %, 99,7 %)	98,6 % (97,2 %, 100,0 %)	98,9 % (97,6 %, 100,0 %)	97,6 % (95,7 %, 99,5 %)	97,8 % (96,1 %, 99,5 %)	98,0 % (96,2 %, 99,7 %)
Differanse i CMH-vektet % (95 % KI år 1 og år 2)	-0,8 % (-2,8 %, 1,3 %)	-0,3 % (-2,2 %, 1,5 %)		-0,4 % (-2,9 %, 2,2 %)	-0,2 % (-2,6 %, 2,2 %)	

Gjennomsnitt av uke 48, 52, 56, ^bGjennomsnitt av uke 92, 96, 100
 BCVA: Beste korrigerte synsskarphet (Best Corrected Visual Acuity)
 ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

LS: Minste kvadrat

KI: Konfidensintervall

CMH: Cochran–Mantel–Haenszel-metode, en statistisk test som genererer et estimat av en forbindelse ved binært utfall, som brukes til vurdering av kategoriske variable.

Merk: CMH-vektet % for afliberceptarmen er presentert for sammenligningen mellom faricimab hver 8. uke (Q8W) og aflibercept, men korresponderende CMH-vektet % for sammenligningen mellom faricimab justerbar dosering og aflibercept er tilsvarende den som er vist over.

Tabell 5: Effekresultater ved primærendepunkt-konsultasjonene år 1^a og år 2^b i RHINE

Effekresultater	RHINE					
	År 1			År 2		
	Faricimab hver 8. uke (Q8W) N = 317	Faricimab opptil hver 16. uke (Q16W) justerbar dosering N = 319	Aflibercept hver 8. uke (Q8W) N = 315	Faricimab hver 8. uke (Q8W) N = 259	Faricimab opptil hver 16. uke (Q16W) justerbar dosering N = 282	Aflibercept hver 8. uke (Q8W) N = 254
Gjennomsnittlig endring av BCVA fra baseline, målt med ETDRS bokstav-score (97,5 % KI år 1 og 95 % KI år 2)	11,8 (10,6, 13,0)	10,8 (9,6, 11,9)	10,3 (9,1, 11,4)	10,9 (9,5, 12,3)	10,1 (8,7, 11,5)	9,4 (7,9, 10,8)
Differanse i LS gjennomsnitt (97,5 % KI år 1 og 95 % KI år 2)	1,5 (-0,1, 3,2)	0,5 (-1,1, 2,1)		1,5 (-0,5, 3,6)	0,7 (-1,3, 2,7)	
Andel pasienter med forbedring av BCVA fra baseline med minst 15 bokstaver (CMH-vektet andel, 95 % KI år 1 og år 2)	33,8 % (28,4 %, 39,2 %)	28,5 % (23,6 %, 33,3 %)	30,3 % (25,0 %, 35,5 %)	39,8 % (34,0 %, 45,6 %)	31,1 % (26,1 %, 36,1 %)	39,0 % (33,2 %, 44,8 %)
Differanse i CMH-vektet % (95 % KI år 1 og år 2)	3,5 % (-4,0 %, 11,1 %)	-2,0 % (-9,1 %, 5,2 %)		0,8 % (-7,4 %, 9,0 %)	-8 % (-15,7 %, -0,3 %)	

Effektresultater	RHINE					
	År 1			År 2		
	Faricimab hver 8. uke (Q8W) N = 317	Faricimab opptil hver 16. uke (Q16W) justerbar dosering N = 319	Aflibercept hver 8. uke (Q8W) N = 315	Faricimab hver 8. uke (Q8W) N = 259	Faricimab opptil hver 16. uke (Q16W) justerbar dosering N = 282	Aflibercept hver 8. uke (Q8W) N = 254
Andel pasienter som har unngått tap av BCVA på minst 15 bokstaver fra baseline (CMH-vektet andel, 95 % KI år 1 og år 2)	98,9 % (97,6 %, 100,0 %)	98,7 % (97,4 %, 100,0 %)	98,6 % (97,2 %, 99,9 %)	96,6 % (94,4 %, 98,8 %)	96,8 % (94,8 %, 98,9 %)	97,6 % (95,7 %, 99,5 %)
Differanse i CMH-vektet % (95 % KI år 1 og år 2)	0,3 % (-1,6 %, 2,1 %)	0,0 % (-1,8 %, 1,9 %)		-1,0 % (-3,9 %, 1,9 %)	-0,7 % (-3,5 %, 2,0 %)	

^aGjennomsnitt av uke 48, 52, 56, ^bGjennomsnitt av uke 92, 96, 100

BCVA: Beste korrigerede synsskarphet (Best Corrected Visual Acuity)

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

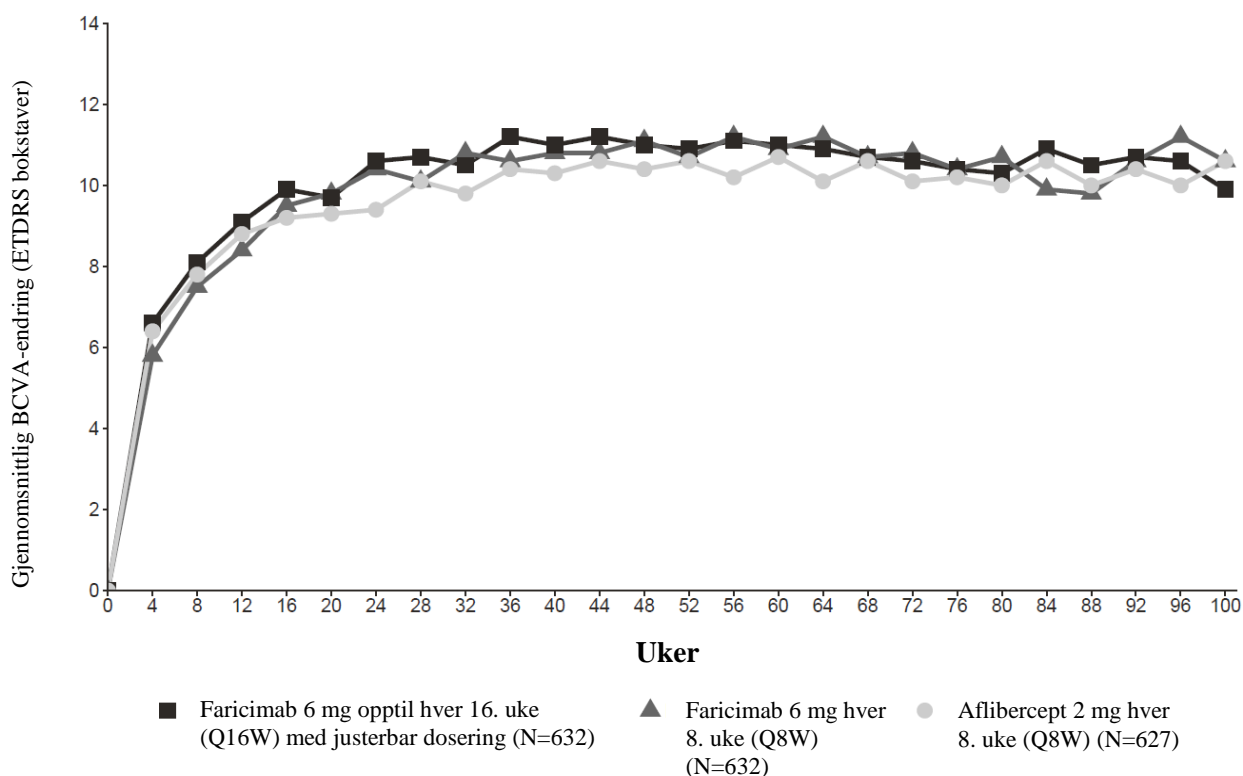
LS: Minste kvadrat

KI: Konfidensintervall

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel-metode, en statistisk test som genererer et estimat av en forbindelse ved binært utfall, som brukes til vurdering av kategoriske variable.

Merk: CMH-vektet % for afliberceptarmen er presentert for sammenligningen mellom faricimab hver 8. uke (Q8W) og aflibercept, men korresponderende CMH-vektet % for sammenligningen mellom faricimab justerbar dosering og aflibercept er tilsvarende den som er vist over.

Figur 2: Gjennomsnittlig endring av synsskarphet fra baseline til år 2 (uke 100), sammenslåtte data fra YOSEMITE- og RHINE-studiene



I hver studie var effektresultatene hos pasienter som var anti-VEGF behandlingsnaive før studiedeltakelse, og i alle andre evaluerbare undergrupper (f.eks. basert på alder, kjønn, etnisk tilhørighet, HbA1c ved baseline, synsskarphet ved baseline), samsvarende med resultatene fra de totale populasjonene.

På tvers av studiene viste faricimab hver 8. uke (Q8W), og opptil hver 16. uke (Q16W) med justerbar dosering, forbedringer i det forhåndsspesifiserte effektendepunktet for gjennomsnittlig endring fra baseline til uke 52 av NEI VFQ -25 sammensatt score, som var sammenlignbare med aflibercept hver 8. uke (Q8W) og oversteg terskelen på 4 poeng. Faricimab hver 8. uke (Q8W) og opptil hver 16. uke (Q16W) med justerbar dosering, viste også klinisk betydningsfulle forbedringer i det forhåndsspesifiserte effektendepunktet for endringer fra baseline til uke 52 av NEI VFQ -25 næraktiviteter, avstandsaktiviteter og kjøring, som var sammenlignbare med aflibercept hver 8. uke (Q8W). Disse endringene tilsvarer en forbedring på 15 bokstaver i BCVA. Sammenlignbare andeler av pasientene behandlet med faricimab hver 8. uke (Q8W), faricimab opptil hver 16. uke (Q16W) med justerbar dosering, og aflibercept hver 8. uke (Q8W) opplevde en klinisk betydningsfull forbedring på ≥ 4 -poeng fra baseline til uke 52 av NEI VFQ -25 sammensatt score ved uke 52, et prespesifisert effektendepunkt. Disse resultatene vedvarte ved uke 100.

En ytterligere hovedeffekt i DME-studiene var endring av «the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Diabetic Retinopathy Severity Scale» (ETDRS-DRSS) fra baseline til uke 52. Av de 1891 pasientene som deltok i studiene YOSEMITE og RHINE, kunne henholdsvis 708 og 720 pasienter evalueres for DR-endepunkter.

Pasientenes ETDRS-DRSS-score varierte fra 10 til 71 ved baseline.

De fleste pasientene, omtrent 60 %, hadde moderat til alvorlig ikke-proliferativ DR (DRSS 43/47/53) ved baseline.

Andelen pasienter som oppnådde ≥ 2 -trinn og ≥ 3 -trinn forbedringer av ETDRS-DRSS fra baseline ved uke 52 og ved uke 96, er presentert i tabell 6 og 7 under.

Tabell 6: Andel pasienter som oppnådde ≥ 2 -trinn og ≥ 3 -trinn forbedring fra baseline av ETDRS-DRSS-score ved uke 52 og ved uke 96 i YOSEMITE (DR evaluerbar populasjon)

	YOSEMITE					
	52 uker			96 uker		
	Faricimab hver 8. uke (Q8W) N = 237	Faricimab opptil hver 16. uke (Q16W) justerbar dosering N = 242	Aflibercept hver 8. uke (Q8W) N = 229	Faricimab hver 8. uke (Q8W) N = 220	Faricimab opptil hver 16. uke (Q16W) justerbar dosering N = 234	Aflibercept hver 8. uke (Q8W) N = 221
Andel pasienter med ≥ 2 -trinn forbedring av ETDRS-DRSS fra baseline (CMH-vektet andel)	46,0 %	42,5 %	35,8 %	51,4 %	42,8 %	42,2 %

Vektet differanse (97,5 % KI år 1, 95 % KI år 2)	10,2 % (0,3 %, 20,0 %)	6,1 % (-3,6 %, 15,8 %)		9,1 % (0,0 %, 18,2 %)	0,0 % (-8,9 %, 8,9 %)	
Andel pasienter med ≥ 3 -trinn forbedring av ETDRS-DRSS fra baseline (CMH-vektet andel)	16,8 %	15,5 %	14,7 %	22,4 %	14,6 %	20,9 %
Vektet differanse (95 % KI år 1 og år 2)	2,1 % (-4,3 %, 8,6 %)	0,6 % (-5,8 %, 6,9 %)		1,5 % (-6,0 %, 9,0 %)	-6,7 % (-13,6 %, 0,1 %)	

ETDRS-DRSS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Diabetic Retinopathy Severity Scale

KI: Konfidensintervall

CMH: Cochran–Mantel–Haenszel-metode, en statistisk test som genererer et estimat av en forbindelse ved binært utfall, som brukes til vurdering av kategoriske variable.

Merk: CMH-vektet % for afliberceptarmen er presentert for sammenligningen mellom faricimab hver 8. uke (Q8W) og aflibercept, men korresponderende CMH-vektet % for sammenligningen mellom faricimab justerbar dosering og aflibercept er tilsvarende den som er vist over.

Tabell 7: Andel pasienter som oppnådde ≥ 2 -trinn og ≥ 3 -trinn forbedring fra baseline av ETDRS-DRSS-score ved uke 52 og ved uke 96 i RHINE (DR evaluerbar populasjon)

	RHINE					
	52 uker			96 uker		
	Faricimab hver 8. uke (Q8W) n = 231	Faricimab opptil hver 16. uke (Q16W) justerbar dosering n = 251	Aflibercept hver 8. uke (Q8W) n = 238	Faricimab hver 8. uke (Q8W) n = 214	Faricimab opptil hver 16. uke (Q16W) justerbar dosering n = 228	Aflibercept hver 8. uke (Q8W) n = 203
Andel pasienter med ≥ 2 -trinn forbedring av ETDRS-DRSS fra baseline (CMH-vektet andel)	44,2 %	43,7 %	46,8 %	53,5 %	44,3 %	43,8 %
Vektet differanse (97,5 % KI år 1, 95 % KI år 2)	-2,6 % (-12,6 %, 7,4 %)	-3,5 % (-13,4 %, 6,3 %)		9,7 % (0,4 %, 19,1 %)	0,3 % (-8,9 %, 9,5 %)	
Andel pasienter med ≥ 3 -trinn forbedring av ETDRS-DRSS fra baseline (CMH-vektet andel)	16,7 %	18,9 %	19,4 %	25,1 %	19,3 %	21,8 %
Vektet differanse (95 % KI år 1 og år 2)	-0,2 % (-5,8 %, 5,3 %)	-1,1 % (-8,0 %, 5,9 %)		3,3 % (-4,6 %, 11,3 %)	-2,7 % (-10,2 %, 4,8 %)	

ETDRS-DRSS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Diabetic Retinopathy Severity Scale

KI: Konfidensintervall

CMH: Cochran–Mantel–Haenszel-metode, en statistisk test som genererer et estimat av en forbindelse ved binært utfall, som brukes til vurdering av kategoriske variable.

Merk: CMH-vektet % for afliberceptarmen er presentert for sammenligningen mellom faricimab hver 8. uke (Q8W) og aflibercept, men korresponderende CMH-vektet % for sammenligningen mellom faricimab justerbar dosering og aflibercept er tilsvarende den som er vist over.

Behandlingseffektene i evaluerbare undergrupper (f. eks. basert på tidligere anti-VEGF-behandling, alder, kjønn, etnisk tilhørighet, HbA1c ved baseline, og synsskarphet ved baseline) i hver studie, var generelt samsvarende med resultatene fra den totale populasjonen.

Behandlingseffektene i undergrupper basert på alvorlighetsgrad av DR ved baseline, var forskjellige. De største ≥ 2 -trinn forbedringene av DRSS ble sett hos pasienter med moderat alvorlig og alvorlig ikke-proliferativ DR. Omtrent 90 % av disse pasientene oppnådde forbedringer konsekvent og på tvers av alle behandlingsarmene i begge studiene.

Forekomsten av okulære bivirkninger i øyet som ble studert var 49,7 %, 49,2 % og 45,4 % og ikke-okulære bivirkninger var 73,0 %, 74,2 % og 75,7 % i tidsrommet til og med uke 100 i henholdsvis faricimab Q8W, faricimab opp til Q16W og aflibercept Q8W armene (se pkt. 4.4 og 4.8).

Pediatriisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med faricimab i alle undergrupper av den pediatriiske populasjonen ved nAMD og DME (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatriisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Faricimab administreres intravitreal for å gi lokale effekter i øyet.

Absorpsjon og distribusjon

Basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse (inkludert nAMD og DME, N = 2246), er det estimert at maksimale plasmakonsentrasjoner (C_{max}) av fritt (ikke bundet til VEGF-A og ANG-2) faricimab nås omtrent 2 dager etter dosen. Estimert gjennomsnittlig (\pm SD [standard avvik]) plasma C_{max} er 0,23 (0,07) mikrogram/ml hos nAMD-pasienter og 0,22 (0,07) mikrogram/ml hos DME-pasienter. Etter gjentatte administrasjoner er forventede gjennomsnittlige plasma bunnkonsentrasjoner av fritt faricimab 0,002-0,003 mikrogram/ml ved dosering hver 8. uke (Q8W).

I doseringsintervallet 0,5 mg-6 mg, var farmakokinetikken til faricimab doseproporsjonal (basert på C_{max} og AUC). Det var ingen tydelig akkumulering av faricimab i glasslegemet eller i plasma etter månedlig dosering.

Maksimale plasmakonsentrasjoner av fritt faricimab er forventet å være ca. 600 og 6000 ganger lavere enn i henholdsvis kammervann (humor aqueus) og glassvæsken (humor vitreus). Systemiske farmakodynamiske effekter er derfor usannsynlige. Dette støttes ytterligere av at det ikke er noen signifikante endringer av plasmakonsentrasjoner av fritt VEGF og Ang-2 ved faricimabbehandling i kliniske studier.

Farmakokinetisk populasjonsanalyse har vist en effekt av alder og kroppsvekt på henholdsvis den okulære eller systemiske farmakokinetikken til faricimab. Ingen av disse effektene ble vurdert som klinisk betydningsfulle. Det er ikke nødvendig med dosejustering.

Biotransformasjon og eliminasjon

Faricimab er et proteinbasert legemiddel. Metabolisme og eliminasjon er derfor ikke fullstendig kartlagt. Det er forventet at faricimab kataboliseres i lysosomer til små peptider og aminosyrer som kan skilles ut renalt, på liknende måte som endogent IgG elimineres.

Plasmakonsentrasjonen av faricimab over tid avtok parallelt med konsentrasjon over tid for glassvæsken og kammervannet. Den estimerte gjennomsnittlige, okulære halveringstiden og den tilsynelatende systemiske halveringstiden til faricimab er 7,5 dager.

Spesielle populasjoner

Eldre

I de fire fase III kliniske studiene var omtrent 60 % (1149/1929) av pasientene som ble randomisert til behandling med faricimab i alderen \geq 65 år. Farmakokinetisk populasjonsanalyse har vist effekt av alder på den okulære farmakokinetikken til faricimab. Effekten ble ansett å ikke ha klinisk betydning. Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter som er 65 år og eldre (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke utført spesifikke studier med faricimab hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Farmakokinetisk analyse av pasienter i alle de kliniske studiene, hvorav 64 % hadde nedsatt nyrefunksjon (lett 38 %, moderat 24 % og alvorlig 2 %), viste ingen forskjeller i faricimabs systemiske farmakokinetikk etter intravitreal administrering av faricimab. Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Det er ikke utført spesifikke studier med faricimab hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Det er imidlertid ikke nødvendig med spesielle forholdsregler hos denne populasjonen fordi metabolismen foregår via proteolyse, og ikke er avhengig av leverfunksjonen. Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Andre spesielle populasjoner

Den systemiske farmakokinetikken til faricimab påvirkes ikke av etnisk tilhørighet. Det ble ikke påvist at kjønn har noen klinisk relevant påvirkning på den systemiske farmakokinetikken til faricimab. Dosejustering er ikke nødvendig.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det er ikke utført studier på karsinogenitet eller mutagenisitet med faricimab.

Intravenøse injeksjoner med faricimab som resulterte i serumeksponering (C_{max}) mer enn 500 ganger høyere enn maksimal human eksponering, framkalte ikke utviklingstoksicitet eller teratogenitet hos gravide cynomolgusaper. Det var heller ingen effekt på vekten eller strukturen til placenta. Basert på den farmakologiske effekten, bør imidlertid faricimab betraktes som potensielt teratogent og embryoføtotoksisk.

Systemisk eksponering etter okulær administrasjon av faricimab er svært lav.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

L-histidin
Eddiksyre 30 % (til justering av pH)
L-metionin
Polysorbat 20
Natriumklorid
D-sukrose
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

30 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Skal ikke fryses.

Hetteglasset oppbevares i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

Før bruk kan uåpnet hetteglass oppbevares i romtemperatur, 20 °C til 25 °C, i opptil 24 timer.

Injeksjonen skal settes umiddelbart etter at dosen er klargjort.

6.5 Emballasje (type og innhold)

0,24 ml steril oppløsning i hetteglass av glass med en overflatebehandlet gummipropp, forseglet med en aluminiumshette med gult «flip-off»-lokk av plast.

Pakningsstørrelse på 1 hetteglass og 1 butt opptrekkskanyle med filter (18G (gauge) x 1½", 1,2 mm x 40 mm, 5 mikrometer).

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Skal ikke ristes.

Hetteglasset inneholder mer enn anbefalt dose på 6 mg. Hele fyllvolumet i hetteglasset (0,24 ml) skal ikke brukes. Overskuddsvolumet skal kasseres før injeksjonen. Injeksjon av hele volumet i hetteglasset fører til overdosering. Injeksjonsdosen skal innstilles etter graderingsmerket 0,05 ml, dvs. 6 mg faricimab.

Vabysmo skal kontrolleres visuelt etter at den er tatt ut av kjøleskapet, før administrering. Ved synlige partikler eller uklarerhet, skal ikke hetteglasset brukes.

Innholdet i hetteglasset og opptrekkskanylen med filter er sterile, og er kun til engangsbruk. Skal ikke brukes hvis pakningen, hetteglasset og/eller opptrekkskanylen med filter er ødelagt eller er gått ut på dato. Detaljert bruksanvisning finnes i pakningsvedlegget.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/22/1683/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15. september 2022

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu/en>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK (E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK (E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk(e) virkestoff(er)

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
Tyskland

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
 - når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.
- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før lansering av Vabysmo i hvert enkelt medlemsland, skal innehaveren av markedsføringstillatelsen (MT-innehaver) bli enig med nasjonal kompetent myndighet om innhold og format på opplæringsmateriellet, inkludert kommunikasjonsmåte, distribusjonsmåte og ethvert annet aspekt ved materiellet.

Opplæringsprogrammets hensikt er å informere pasienter/omsorgspersoner på en hensiktsmessig måte om risikomomenter i forbindelse med Vabysmobehandling, hovedtegn og symptomer på disse risikoene, og i hvilke tilfeller man umiddelbart skal ta kontakt med lege. Hensikten med dette er å minimere risikoene og eventuelle komplikasjoner som følge av disse ved å oppfordre til rask intervensjon.

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal sørge for, i hvert medlemsland hvor Vabysmo markedsføres, at alle pasienter/omsorgspersoner som forventes å bruke Vabysmo har tilgang til/får utlevert følgende opplæringspakke:

- informasjonspakke til pasienter

Informasjonspakken til pasienter består av pakningsvedlegget og en veileder for pasienter/omsorgspersoner.

Veilederen leveres som skriftlig informasjon og som audioguide, og vil dekke følgende nøkkelementer:

- En beskrivelse av neovaskulær aldersrelatert makuladegenerasjon (nAMD) og diabetisk makulaødem (DME)
- En beskrivelse av Vabysmo, dets virkning, og hva som kan forventes i forbindelse med Vabysmobehandling
- En beskrivelse av hovedtegn og symptomer på hovedrisikoene forbundet med Vabysmo, dvs. infeksiøs endoftalmitt og intraokulær inflammasjon
- En beskrivelse av når man umiddelbart skal ta kontakt med lege dersom tegn og symptomer på disse risikoene oppstår
- Anbefalinger om hensiktsmessig pleie/tilsyn etter injeksjonen

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Vabysmo 120 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning
faricimab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Én ml oppløsning inneholder 120 mg faricimab.
Hvert hetteglass inneholder 28,8 mg faricimab (120 mg/ml).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: L-histidin, eddiksyre, L-metionin, polysorbat 20, natriumklorid, sukrose, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD

Injeksjonsvæske, oppløsning
1 x 0,24 ml hetteglass
1 filterkanyle

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Kun til engangsbruk
Les pakningsvedlegget før bruk.
Til intravitreal bruk
Enkeltdose: 6 mg/0,05 ml
28,8 mg/0,24 ml

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Hetteglasset oppbevares i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/22/1683/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Vabysmo 120 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning
faricimab
Intravitreal bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

28,8 mg/0,24 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Vabysmo 120 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning faricimab

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Vabysmo er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Vabysmo
3. Hvordan du bruker Vabysmo
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Vabysmo
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Vabysmo er og hva det brukes til

Hva Vabysmo er og hva det brukes til

Vabysmo inneholder virkestoffet faricimab som tilhører en gruppe legemidler som heter antineovaskulariserende midler.

Vabysmo injiseres inn i øyet av legen for å behandle øyesykdommer hos voksne som heter:

- neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (nAMD),
- nedsatt syn som følge av diabetisk makulaødem (DME).

Disse sykdommene påvirker makula, den sentrale delen av netthinnen (retina; det lyssensitive laget bak i øyet) som er ansvarlig for skarpsynet i midten av synsfeltet. Årsaken til nAMD er vekst av unormale blodårer som lekker blod og væske inn i makula. Årsaken til DME er blodårer som lekker og fører til hevelse i makula.

Hvordan Vabysmo virker

Vabysmo gjenkjenner og blokkerer spesifikt aktiviteten til proteiner som heter angiopoietin-2 og vaskulær endotelial vekstfaktor A. Hvis det er høyere nivåer av disse proteinene enn vanlig, kan de føre til vekst av unormale blodårer og/eller skade normale blodårer slik at det lekker inn i makula. Dette kan gi hevelse eller skade, noe som kan gå ut over synet. Vabysmo kan blokkere virkningene av disse proteinene ved å binde seg til dem, og forhindre unormal vekst av blodårer, lekkasje og hevelse. Vabysmo kan gi bedring og/eller forsinke forverring av sykdommen, og dermed gjøre at synet opprettholdes eller til og med bedres.

2. Hva du må vite før du får Vabysmo

Du skal ikke få Vabysmo:

- dersom du er allergisk overfor faricimab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har en aktiv eller mistenkt infeksjon i eller rundt øyet.
- dersom du har smerter eller rødhet i øyet (betennelse i øyet).

Hvis noe av dette gjelder deg, snakk med legen. Du skal ikke få Vabysmo.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du får Vabysmo:

- dersom du har glaukom (en øyesykdom som vanligvis skyldes høyt trykk i øyet).
- dersom du har en sykehistorie med å se lysglimt eller flytere (mørke, flytende flekker), og dersom du plutselig opplever større og flere flytere.
- dersom du har hatt en øyeoperasjon de siste fire ukene, eller det er planlagt at du skal ha en øyeoperasjon de neste fire ukene.
- dersom du noen gang har hatt øyesykdommer eller øyebehandlinger.

Snakk med lege umiddelbart dersom du:

- opplever plutselig synstap.
- utvikler tegn på mulig infeksjon eller betennelse i øyet, som økt rødhet i øyet, øyesmerter, økt ubehag i øyet, tåkesyn eller nedsatt syn, flere små partikler i synsfeltet, økt følsomhet for lys.

Det er også viktig at du vet at:

- sikkerhet og effekt av Vabysmo hvis begge øynene behandles samtidig, ikke er undersøkt. Slik bruk kan øke risikoen for bivirkninger.
- injeksjoner med Vabysmo kan gi forbigående økt øyetrykk (intraokulært trykk) hos noen pasienter innen 60 minutter etter injeksjonen. Legen vil kontrollere dette etter hver injeksjon.
- legen vil undersøke om du har andre risikofaktorer som kan øke sjansen for at et av lagene bak i øyet får en rift eller løsner (netthinneløsning eller -rift, og løsning av eller rift i netthinnens pigmentepitel). I slike tilfeller skal Vabysmo gis med forsiktighet.

Når noen legemidler som virker på lignende måte som Vabysmo gis, er det kjent at det er en risiko for blodpropper som blokkerer blodårer (arterielle tromboemboliske hendelser). Dette kan føre til hjerteinfarkt eller hjerneslag. Da små mengder av legemidlet kommer inn i blodet, er det en teoretisk risiko for at slike hendelser kan oppstå etter injeksjon av Vabysmo i øyet.

Det er kun begrenset erfaring med behandling av:

- pasienter med aktive infeksjoner.
- pasienter med nAMD som er 85 år eller eldre.
- pasienter med DME forårsaket av type I diabetes.
- diabetikere med høye gjennomsnittlige blodsukkerverdier (Hb1Ac over 10 %).
- diabetikere med en øyesykdom grunnet diabetes kalt proliferativ diabetisk retinopati.
- diabetikere med høyt blodtrykk høyere enn 140/90 mmHg og sykdom i blodårene.
- pasienter med DME som får injeksjoner oftere enn hver 8. uke over en lang tidsperiode.

Det er kun begrenset erfaring med behandling av pasienter som får injeksjoner oftere enn hver 8. uke over en lang tidsperiode, og disse pasientene kan ha større risiko for bivirkninger.

Det er ingen erfaring med behandling av:

- diabetikere med ukontrollert høyt blodtrykk.

Hvis noe av det som er beskrevet ovenfor gjelder for deg, vil legen din vurdere denne mangelen på informasjon når han/hun behandler deg med Vabysmo.

Barn og ungdom

Bruk av Vabysmo hos barn og ungdom er ikke undersøkt fordi nAMD og DME hovedsakelig forekommer hos voksne.

Andre legemidler og Vabysmo

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet og amming

Bruk av Vabysmo er ikke undersøkt hos gravide kvinner. Vabysmo skal ikke brukes under graviditet med mindre mulig nytte for pasienten oppveier mulig risiko for det ufødte barnet.

Snakk med lege før du får dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Amming anbefales ikke under behandling med Vabysmo fordi det er ukjent om Vabysmo blir skilt ut i morsmelk hos mennesker.

Kvinner som kan bli gravide må bruke sikker prevensjon under behandling og i minst tre måneder etter avsluttet behandling med Vabysmo. Dersom du blir gravid eller tror at du kan være gravid under behandlingen, snakk med legen umiddelbart.

Kjøring og bruk av maskiner

Etter injeksjonen med Vabysmo, kan du få forbigående problemer med synet (for eksempel tåkesyn). Du skal ikke kjøre bil eller bruke maskiner så lenge du merker slike bivirkninger.

Vabysmo inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Vabysmo

Hvordan Vabysmo gis

Anbefalt dose er 6 mg faricimab.

Neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (nAMD)

- Du vil få en injeksjon hver måned de første 4 månedene.
- Deretter kan du få injeksjoner med opptil 4 måneder mellom hver dose. Legen vil bestemme hvor ofte du skal få injeksjonene ut fra tilstanden til øyet ditt.

Nedsatt syn som følge av diabetisk makulaødem (DME)

- Du vil få en injeksjon hver måned de første 4 månedene.
- Deretter kan du få injeksjoner med opptil 4 måneder mellom hver dose. Legen vil bestemme hvor ofte du skal få injeksjonene ut fra tilstanden til øyet ditt.

Administrasjonsmåte

Vabysmo injiseres inn i øyet (intravitreal injeksjon) av en lege som har erfaring med å sette øyeinjeksjoner.

Før injeksjonen vil legen bruke en desinfiserende øyevask for å rengjøre øyet nøye for å forebygge infeksjon. Legen vil gi deg øyedråper (lokalanestetika) for å bedøve øyet for å redusere eller forhindre smerter fra injeksjonen.

Hvor lenge varer behandlingen med Vabysmo

Dette er en langvarig behandling som kan fortsette i måneder eller år. Legen vil regelmessig kontrollere tilstanden for å sjekke at behandlingen har ønsket effekt. Avhengig av hvordan du responderer på behandlingen med Vabysmo, kan legen be om at du får dosene oftere eller sjeldnere.

Dersom du har glemt å få Vabysmo

Dersom en dose er uteblitt, be om ny konsultasjon hos legen så fort som mulig.

Dersom du avbryter behandling med Vabysmo

Snakk med legen før du avbryter behandlingen. Avbrutt behandling kan føre til økt risiko for synstap og at synet forverres.

Spør lege dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Bivirkninger av injeksjoner med Vabysmo er enten fra selve legemidlet eller fra injeksjonsprosedyren. Hovedsakelig påvirker de øyet.

Noen bivirkninger kan være alvorlige

Søk lege **umiddelbart** dersom du opplever noen av følgende tegn på allergisk reaksjon, betennelse eller infeksjon:

- øyesmerter, økt ubehag, økt rødhet i øyet, tåkesyn eller nedsatt syn, flere små partikler i synsfeltet eller økt følsomhet for lys – dette er tegn på mulig øyeinfeksjon, -betennelse eller allergisk reaksjon.
- plutselig nedsatt eller endret syn.

Andre mulige bivirkninger

Andre bivirkninger som kan forekomme etter behandling med Vabysmo, inkluderer de som er listet opp under.

De fleste bivirkningene er milde til moderate og går vanligvis over innen ei uke etter hver injeksjon.

Kontakt legen hvis noen av disse bivirkningene blir alvorlige.

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- Blakking av linse i øyet (katarakt)

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- Rift i netthinnen (laget bak i øyet som registrerer lys) eller i et av lagene til netthinnen
- Løsning av det geléliknende stoffet inne i øyet (glasslegemeløsning)
- Økt trykk i øyet (økt intraokulært trykk)
- Blødning fra små blodårer i det ytre laget av øyet (konjunktival blødning)
- Flekker som flytter seg eller mørke figurer i synsfeltet (vitreal flytere)
- Øyesmerter

- Økt produksjon av tårevæske (økt lakrimasjon)
- Riper i hornhinnen (kornea), skade i det gjennomsiktige laget av øyeeplet som dekker regnbuehinnen (korneal abrasjon)
- Øyeirritasjon

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

- Alvorlig betennelse eller infeksjon i øyet (endoftalmitt)
- Betennelse i den geleaktige substansen i øyet/rødt øye (vitritt)
- Betennelse i regnbuehinnen (iris) og omliggende vev i øyet (iritt, iridosyklitt, uveitt)
- Blødning inne i øyet (blødning i glasslegemet)
- Ubehag i øyet
- Kløe (pruritus i øyet)
- Rødt øye (okulær/konjunktival hyperemi)
- Følelse av å ha noe i øyet
- Tåkesyn
- Redusert skarpsyn (reduisert synsskarphet)
- Smerter under prosedyren (prosedyrerelaterte smerter)
- Netthinneløsning

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer):

- Forbigående redusert skarpsyn (forbigående redusert synsskarphet)
- Uklarhet på linsen som følge av skade (traumatisk katarakt)

Ikke kjent:

- Retinal vaskulitt (betennelse i blodårene bakerst i øyet)
- Retinal okklusiv vaskulitt (blokade av blodårer bakerst i øyet, som typisk forekommer ved betennelse)

Når noen legemidler som virker på lignende måte som Vabysmo gis, er det kjent at det er en risiko for blodpropper som blokkerer blodårer (arterielle tromboemboliske hendelser). Dette kan føre til hjerteinfarkt eller hjerneslag. Da små mengder av legemidlet kommer inn i blodet, er det en teoretisk risiko for at slike hendelser kan oppstå etter injeksjon av Vabysmo i øyet.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Vabysmo

Legen, apoteket eller sykepleieren er ansvarlige for oppbevaring av dette legemidlet og destruksjon av ubrukt legemiddel på en forsvarlig måte. Følgende informasjon er beregnet på helsepersonell.

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen og etiketten etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Skal ikke fryses.

Hetteglasset oppbevares i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

Før bruk kan uåpnet hetteglass oppbevares i romtemperatur, 20 °C til 25 °C, i opptil 24 timer.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Vabysmo

- Virkestoff er faricimab. Én ml injeksjonsvæske, oppløsning inneholder 120 mg faricimab. Hvert hetteglass inneholder 28,8 mg faricimab i 0,24 ml oppløsning. Dette er en utnyttbar mengde for å klargjøre en enkeltdose på 0,05 ml oppløsning som inneholder 6 mg faricimab.
- Andre innholdsstoffer er: L-histidin, eddiksyre 30 %, L-metionin, natriumklorid, sukrose, polysorbat 20, vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Vabysmo ser ut og innholdet i pakningen

Vabysmo er en klar til opaliserende, fargeløs til brungul oppløsning.

Pakningsstørrelse på ett hetteglass og en steril 5 mikrometer butt optrekkskanyle med filter (18G (gauge) x 1½", 1,2 mm x 40 mm) til engangsbruk.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

Nederland

Roche Nederland B.V.

Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu/en>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Følgende informasjon er kun beregnet på helsepersonell:

Før du starter:

- Les alle instruksjoner nøye før bruk av Vabysmo.
- I Vabysmo settet er det ett hetteglass og en opptrekkskanyle med filter. Hetteglasset skal kun brukes til en enkelt dose. Filterkanylen er kun til engangsbruk.
- Vabysmo oppbevares i kjøleskap ved temperaturer mellom 2 °C og 8 °C.

Skal ikke fryses.

Skal ikke ristes.

- La Vabysmo nå romtemperatur, 20 °C til 25 °C, før administrering. Hetteglasset oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.
- Hetteglasset med Vabysmo kan oppbevares i romtemperatur i opptil 24 timer.
- Hetteglasset med Vabysmo skal kontrolleres visuelt før administrering. Vabysmo er en klar til opaliserende og fargeløs til brungul oppløsning.

Skal ikke brukes ved synlige partikler eller hvis oppløsningen er synlig uklar eller misfarget.

Skal ikke brukes hvis pakningen, hetteglasset og/eller opptrekkskanyelen med filter har gått ut på dato, er ødelagt eller fiklet med (se **figur A**).

- Bruk aseptisk teknikk for å utføre forberedelsene til den intravitreale injeksjonen.



Figur A

Bruksanvisning for hetteglasset:

1. Finn fram følgende utstyr:

- Ett Vabysmo hetteglass (vedlagt)
- En steril 5-mikrometer butt opptrekkskanyle med filter 18G (gauge) x 1½", 1,2 mm x 40 mm (vedlagt)
- En steril 1 ml "Luer lock" sprøyte med et 0,05 ml doseringsmerke (**ikke vedlagt**)
- En steril injeksjonskanyle 30G (gauge) x ½" (13 mm) (**ikke vedlagt**)

Merk at en 30G (gauge) injeksjonskanyle anbefales for å unngå økt injeksjonskraft som kan forekomme med kanyler med mindre diameter.

- Injeksjonstørk med alkohol (sprintserviett) (**ikke vedlagt**).

2. For å sikre at all væske legger seg i bunnen av hetteglasset, plasser hetteglasset stående på en flat overflate (i ca. 1 minutt) etter at den er tatt ut av emballasjen. (se **figur B**). Bank forsiktig på hetteglasset med fingeren (se **figur C**), da væske kan feste seg til toppen av hetteglasset.



Figur B

Figur C

3. Fjern «flip-off»-lokket fra hetteglasset (se **figur D**) og tørk av proppen på hetteglasset med en spritserviett (se **figur E**).

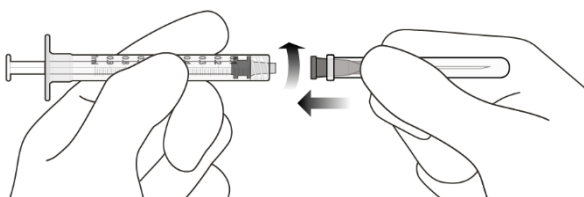


Figur D



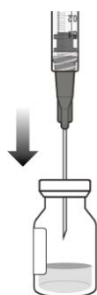
Figur E

4. Fest aseptisk og bestemt den vedlagte 18G (gauge) x 1½" (40 mm) opptrekkskanylen med filter på en 1 ml «Luer lock»-sprøyte (se **figur F**).

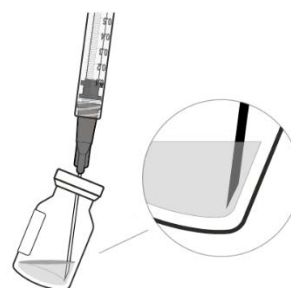


Figur F

5. Ved bruk av aseptisk teknikk, trykk opptrekkskanylen med filter inn i midten av proppen på hetteglasset (se **figur G**), trykk den hele veien inn, vipp deretter hetteglasset litt slik at kanylen treffer den nedre kanten av hetteglasset (se **figur H**).

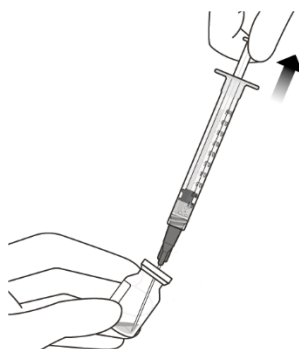


Figur G



Figur H

6. Hold hetteglasset litt på skrå og trekk **langsomt** opp all væsken fra hetteglasset (se **figur I**). Hold skråkanten på tuppen av opptrekkskanylen med filter helt nede i væsken for å unngå å få inn luft.

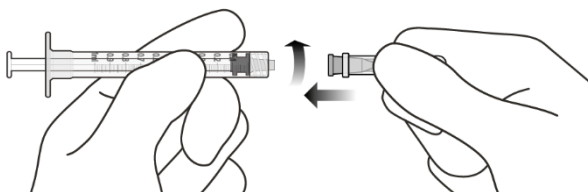


Figur I

7. Sørg for at stempelstangen trekkes tilstrekkelig opp når hetteglasset tømmes slik at opptrekkskanylen med filter tømmes helt (se **figur I**).
8. Ta opptrekkskanylen med filter av sprøyten og kast den i henhold til lokale krav.

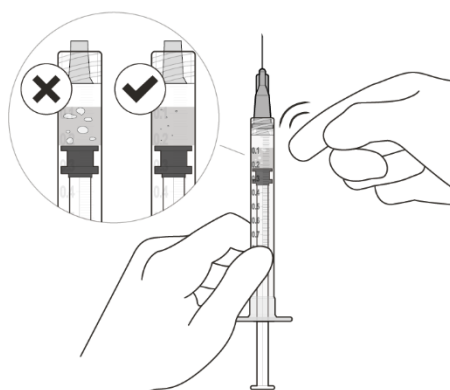
Ikke bruk opptrekkskanylen med filter til den intravitreale injeksjonen.

9. Fest aseptisk og bestemt en 30G (gauge) x 1/2" (13 mm) injeksjonskanyle på «Luer lock»-sprøyten (se **figur J**).



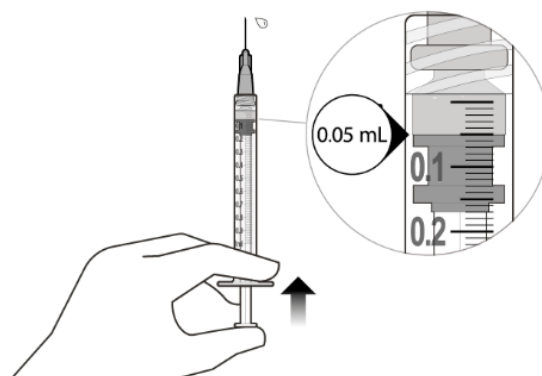
Figur J

10. Fjern forsiktig kanylebeskyttelsen av plast fra kanylen ved å trekke den rett av.
11. For å kontrollere om det er noen luftbobler, hold sprøyten med kanylen pekende opp. Hvis det er noen luftbobler, bank forsiktig på sprøyten med fingeren til boblene stiger opp til toppen (se **figur K**).



Figur K

12. Trykk lufta forsiktig ut av sprøyten og kanylen, og trykk **langsomt** stempelet inn slik at tuppen av gummiproppen er på linje med 0,05 ml-doseringsmerket. Sprøyten er klar til injeksjon (se **figur L**). Sørg for at injeksjonen settes **umiddelbart** etter at dosen er klargjort.



Figur L

13. Injiser langsomt til gummiproppen når enden av sprøyten for å avgi et volum på 0,05 ml. Bekreft at hele dosen er gitt ved å kontrollere at gummiproppen har nådd enden av sprøytekroppen.

Overskuddsvolumet skal trykkes ut av sprøyten før injeksjonen. Injeksjonsdosen må stilles inn på doseringsmerket 0,05 ml for å unngå overdose.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.