

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Vabysmo 120 mg/ml, injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Faricimab er et humaniseret antistof, der produceres i cellekultur fra pattedyr (kinesisk hamsterovarie (CHO)) ved hjælp af rekombinant DNA-teknologi.

En ml opløsning indeholder 120 mg faricimab.

Hvert hætteglas indeholder 28,8 mg faricimab i en 0,24 ml opløsning. Dette giver en brugbar mængde til at levere en enkeltdosis på 0,05 ml opløsning indeholdende 6 mg faricimab.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning.

Klar til opaliserende, farveløs til brunlig gul opløsning med en pH på 5,5 og en osmolalitet på 270-370 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Dette lægemiddel er indiceret til behandling af voksne patienter med:

- neovaskulær (våd) aldersrelateret makuladegeneration (nAMD),
- synsnedsættelse på grund af diabetisk makulaødem (DME).

4.2 Dosering og administration

Vabysmo skal administreres af en kvalificeret læge med erfaring i intravitreale injektioner. Hvert hætteglas må kun anvendes til behandling af et enkelt øje.

Dosering

Neovaskulær (våd) aldersrelateret makuladegeneration (nAMD)

Den anbefalede dosis er 6 mg (0,05 ml opløsning) administreret ved intravitreal injektion hver 4. uge (månedligt) for de første 4 doser.

Herefter anbefales det, at der foretages en sygdomsaktivitetsvurdering på baggrund af anatomiske og/eller visuelle udfald 20 og/eller 24 uger efter behandlingsstart, således at behandlingen kan blive individualiseret. Hos patienter uden sygdomsaktivitet bør administration af faricimab hver 16. uge (4 måneder) overvejes. Hos patienter med sygdomsaktivitet bør behandling hver 8. uge (2 måneder) eller 12. uge (3 måneder) overvejes. Hvis det anatomiske og/eller visuelle udfald ændrer sig, skal behandlingsintervallet justeres i overensstemmelse hermed, og hvis det anatomiske og/eller visuelle udfald forringes, skal reduktion af intervallet implementeres (se pkt. 5.1). Der er begrænset sikkerhedsdata for behandlingsintervaller på 8 uger eller mindre mellem injektionerne (se pkt. 4.4). Monitorering mellem doseringsbesøgene skal planlægges ud fra patientens status og efter lægens skøn, men der er intet krav til månedlig monitorering mellem injektionerne.

Synsnedsættelse på grund af diabetisk makulaødem (DME)

Den anbefalede dosis er 6 mg (0,05 ml opløsning) administreret ved intravitreal injektion hver 4. uge (månedligt) for de første 4 doser.

Herefter individualiseres behandlingen ved brug af en *treat-and-extend* tilgang. På baggrund af lægens vurdering af patientens anatomiske og/eller visuelle udfald, kan dosisintervallet forlænges op til hver 16. uge (4 måneder) i trin på 4 uger. Hvis det anatomiske og/eller visuelle udfald ændrer sig, skal behandlingsintervallet justeres i overensstemmelse hermed, og hvis det anatomiske og/eller visuelle udfald forringes, skal reduktion af intervallet implementeres (se pkt. 5.1). Behandlingsintervaller, som er kortere end 4 uger mellem injektionerne, er ikke blevet undersøgt. Monitorering mellem doseringsbesøgene skal planlægges ud fra patientens status og efter lægens skøn, men der er intet krav til månedlig monitorering mellem injektionerne.

Behandlingens varighed

Dette lægemiddel er beregnet til langsigtet behandling. Hvis visuelle og/eller anatomiske udfald indikerer, at patienten ikke har gavn af fortsat behandling, skal behandlingen seponeres.

Forsinket eller manglende dosering

Hvis en dosis forsinkes eller glemmes, skal patienten vurderes af lægen ved det næste besøg, og doseringen skal fortsættes afhængigt af lægens skøn.

Særlige populationer

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter ≥ 65 år (se pkt. 5.2). Data om sikkerheden hos nAMD-patienter ≥ 85 år er begrænset (se pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at bruge dette lægemiddel hos den pædiatriske population i forbindelse med indikationerne for nAMD og DME.

Administration

Kun til intravitreal anvendelse.

Vabysmo skal kontrolleres visuelt for partikler og misfarvning før administration, og i bekræftende fald må hætteglasset ikke bruges.

Den intravitreale injektionsprocedure skal foregå under aseptiske forhold, som omfatter brug af kirurgisk hånddesinfektion, steril afdækning og et sterilt øjenlågsspekulum (eller tilsvarende). Patientens sygehistorie med hensyn til overfølsomhedsreaktioner skal vurderes nøje inden den intravitreale procedure (se pkt. 4.8). Hensigtsmæssig anæstesi og et bredspektret topisk mikrobicid til desinficering af periokulær hud, øjenlåg og okulær overflade skal administreres før injektionen.

Injektionskanylen skal indføres 3,5 til 4,0 mm posteriort for limbus i corpus vitreum-hulen, idet den horisontale meridian undgås, og der sigtes mod øjeæblets centrum. Injektionsvolumen på 0,05 ml leveres langsomt; der skal anvendes et andet sted i sklera ved efterfølgende injektioner.

Efter injektionen skal ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Umiddelbart efter den intravitreale injektion skal patienterne monitoreres for forhøjet intraokulært tryk. Passende monitorering kan bestå i kontrol for perfusion af synsnervehovedet eller tonometri. Ved behov skal sterilt udstyr til paracentese være tilgængeligt.

Efter en intravitreal injektion skal patienten instrueres i straks at indberette eventuelle symptomer på endoftalmitis (f.eks. synstab, øjensmerter, rødme i øjet, fotofobi, sløret syn).

For instruktioner om håndtering af lægemidlet inden administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Aktiv eller formodet okulære eller periokulære infektioner.

Aktiv intraokulær betændelse.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede lægemiddels navn og batchnummer tydeligt registreres.

Intravitreale injektionsrelaterede reaktioner

Intravitreale injektioner, herunder med faricimab, har været forbundet med endoftalmitis, intraokulær betændelse, rhegmatogen nethindeløsning, nethinderifter og iatrogen traumatisk katarakt (se pkt. 4.8). Der skal altid anvendes passende aseptiske injektionsteknikker ved administration af Vabysmo. Patienterne skal instrueres i straks at indberette eventuelle symptomer som f.eks. smerter, synstab, fotofobi, sløret syn, flydere eller rødme, der kan tyde på endoftalmitis, eller nogen af de ovenstående bivirkninger for at muliggøre øjeblikkelig og passende behandling. Patienter med øget injektionshyppighed kan have en højere risiko for procedure-relaterede komplikationer.

Stigninger i intraokulært tryk

Forbigående stigninger i intraokulært tryk (IOP) er observeret inden for 60 minutter efter intravitreal injektion, herunder med faricimab (se pkt. 4.8). Der skal udvises særlig forsigtighed hos patienter med dårligt kontrolleret glaukom (injicer ikke Vabysmo, mens IOP er ≥ 30 mmHg). Under alle omstændigheder skal både IOP og perfusion af synsnervehovedet monitoreres og behandles på passende vis.

Systemiske virkninger

Systemiske bivirkninger, herunder arterielle tromboemboliske hændelser, er rapporteret efter intravitreal injektion af vaskulær endotel vækstfaktor (VEGF)-hæmmere, og der er en teoretisk risiko for, at disse kan være forbundet med VEGF-hæmning. Der blev observeret en lav incidens af arterielle tromboemboliske hændelser i kliniske studier med faricimab hos patienter med nAMD og DME. Der er begrænset data vedrørende sikkerheden af behandling med faricimab hos DME-patienter med højt blodtryk ($\geq 140/90$ mmHg) og vaskulær sygdom og hos nAMD-patienter i alderen ≥ 85 år.

Immunogenicitet

Da dette er et terapeutisk protein, er der risiko for immunogenicitet ved brug af faricimab (se pkt. 4.8). Patienterne skal instrueres i at informere deres læge om eventuelle tegn eller symptomer på intraokulær betændelse som f.eks. synstap, øjensmerter, øget lysfølsomhed, flydere eller forværring af rødme i øjet, som kan være et klinisk tegn på overfølsomhed over for faricimab (se pkt. 4.8).

Bilateral behandling

Sikkerheden og virkningen af faricimab givet samtidigt i begge øjne er ikke undersøgt. Bilateral behandling kan medføre bilaterale okulære bivirkninger og/eller potentielt føre til en stigning i den systemiske eksponering, hvilket kan øge risikoen for systemiske bivirkninger. Indtil data for bilateralt brug bliver tilgængeligt, er dette en teoretisk risiko ved behandling med faricimab.

Samtidig brug af anden anti-VEGF

Der foreligger ingen data vedrørende samtidig brug af faricimab og anti-VEGF-lægemidler i samme øje. Faricimab må ikke administreres samtidig med andre anti-VEGF-lægemidler (systemisk eller okulært).

Seponering af behandling

Behandlingen skal seponeres hos patienter med:

- Rhegmatogen nethindeløsning, makulahuller i stadie 3 eller 4, nethinderift. Behandlingen må ikke genoptages, før tilstrækkelig reparation er udført.
- Behandlingsrelateret fald i *Best Corrected Visual Acuity* (BCVA) på ≥ 30 bogstaver sammenlignet med den seneste vurdering af synsstyrke; behandlingen må ikke genoptages, før næste planlagte behandling.
- Et intraokulært tryk på ≥ 30 mmHg.
- En subretinal blødning, som omfatter centret af fovea, eller hvis blødningens størrelse er ≥ 50 % af det samlede læsionsområde.
- Gennemført eller planlagt intraokulær operation inden for de seneste eller næste 28 dage. Behandlingen må ikke genoptages, før næste planlagte behandling.

Rifter i pigmentepitelcellelaget i retina

Rifter i pigmentepitelcellelaget i retina er en komplikation af løsgørelse af det retinale pigmentepitel hos patienter med nAMD. Risikofaktorer forbundet med udvikling af rifter i pigmentepitelcellelaget i retina efter anti-VEGF-behandling for nAMD inkluderer en stor/eller høj løsgørelse af det retinale pigmentepitel. Ved opstart af behandling med faricimab skal der udvises forsigtighed hos patienter med risiko for rifter i pigmentepitelcellelaget i retina. Rifter i pigmentepitelcellelaget i retina er almindelige hos nAMD-patienter med løsgørelse af det retinale pigmentepitel i behandling med intravitreal anti-VEGF inklusive faricimab. Der var flere patienter med rifter i pigmentepitelcellelaget i faricimab-gruppen (2,9 %) sammenlignet med aflibercept-gruppen (1,5 %). Størstedelen af tilfældene forekom under *loading*-fasen og var milde til moderate uden påvirkning af synet.

Populationer med begrænsede data

Der er kun begrænset erfaring med behandling af nAMD-patienter ≥ 85 år og DME-patienter med type 1 diabetes, patienter med HbA1c over 10 %, patienter med højrisiko proliferativ diabetisk retinopati (DR), højt blodtryk ($\geq 140/90$ mmHg) og vaskulær sygdom, vedvarende doseringsintervaller kortere end hver 8. uge (Q8W) eller nAMD- og DME-patienter med aktive systemiske infektioner. Der er begrænset sikkerhedsinformation om vedvarende doseringsintervaller hver 8. uge eller mindre, og disse kan være forbundet med en højere risiko for okulære- og systemiske bivirkninger inklusive alvorlige bivirkninger. Der er heller ingen erfaring med behandling med faricimab hos diabetiske patienter med ukontrolleret hypertension. Lægen bør tage denne manglende dokumentation i betragtning, ved behandling af disse patienter.

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis, dvs. at det stort set er 'natriumfrit'.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier. Baseret på faricimabs biotransformation og elimination (se pkt. 5.2), forventes der ingen interaktioner. Faricimab bør dog ikke administreres samtidig med andre systemiske- eller okulære anti-VEGF lægemidler (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertile kvinder

Fertile kvinder skal anvende sikker prævention under behandling og i mindst tre måneder efter den sidste intravitreale injektion med faricimab.

Graviditet

Der er ingen eller kun begrænsede data om brugen af faricimab hos gravide kvinder. Den systemiske eksponering for faricimab er lav efter okulær administration, men grundet dets virkningsmekanisme (f.eks. VEGF-hæmning), skal faricimab betragtes som potentielt teratogent og embryo-/føtotoksisk (se pkt. 5.3).

Faricimab må ikke anvendes under graviditet, medmindre den potentielle fordel opvejer den potentielle risiko for fosteret.

Amning

Det vides ikke, om faricimab udskilles i human brystmælk. En risiko for en nyfødte/spædbørn, der ammes, kan ikke udelukkes. Vabysmo må ikke benyttes under amning. Det skal besluttes, om amning eller behandling med faricimab skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der blev ikke observeret nogen effekt på reproduktionsorganerne eller fertiliteten hos cynomolgusaber i et 6-måneders studie med faricimab (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Vabysmo påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Midlertidige synsforstyrrelser kan forekomme enten i forbindelse med intravitreal injektionen eller

øjenundersøgelsen. Patienter bør ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, før synsfunktionen er genvundet i tilstrækkelig grad.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigst indberettede bivirkninger var katarakt (13 %), konjunktival blødning (8 %), glaslegemeløsning (5 %), forhøjet IOP (4 %), flydere i glaslegemet (4 %), øjensmerter (3 %), rifter i pigmentepitelcellelaget i retina (kun nAMD) (3 %).

De mest alvorlige bivirkninger var uveitis (0,6 %), endoftalmitis (0,5 %), vitritis (0,3 %), rifter i nethinden (0,2 %), rhegmatogen nethindeløsning (0,1 %) og traumatisk katarakt (< 0,1 %) (se pkt. 4.4).

Tabel over bivirkninger

Følgende bivirkninger, rapporteret i kliniske studier eller rapporteret efter markedsføring, er anført i henhold til MedDRA systemorganklasse og hyppighed med anvendelse af følgende konventioner: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjældnen ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$) eller ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Bivirkningerne inden for hver hyppighedsgruppe er opstillet i rækkefølge efter aftagende alvorlighed.

Tabel 1: Hyppigheder af bivirkninger

MedDRA-systemorganklasse	Hyppighedskategori
Øjne	
Katarakt	Meget almindelig
Konjunktival blødning	Almindelig
Glaslegemeløsning	Almindelig
Flydere i glaslegemet	Almindelig
Rifter i pigmentepitelcellelaget i retina (kun nAMD)	Almindelig
Forhøjet intraokulært tryk	Almindelig
Øjensmerter	Almindelig
Øget tåreproduktion	Almindelig
Skade på hornhinden	Almindelig
Øjenirritation	Almindelig
Blødning i glaslegemet	Ikke almindelig
Ubehag i øjet	Ikke almindelig
Kløe i øjet	Ikke almindelig
Okulær hyperæmi	Ikke almindelig
Sløret syn	Ikke almindelig
Iritis	Ikke almindelig
Uveitis	Ikke almindelig
Iridocyclitis	Ikke almindelig
Vitritis	Ikke almindelig
Følelse af fremmedlegeme	Ikke almindelig
Endoftalmitis	Ikke almindelig
Rift i nethinden	Ikke almindelig
Konjunktival hyperæmi	Ikke almindelig
Smerter i forbindelse med proceduren	Ikke almindelig
Nedsat synsskarphed	Ikke almindelig
Rhegmatogen nethindeløsning	Ikke almindelig
Forbigående nedsat synsstyrke	Sjældnen
Traumatisk katarakt	Sjældnen
Retinal vaskulitis*	Ikke kendt
Okklusiv retinal vaskulitis*	Ikke kendt

Termer markeret med en asterisk (*) er bivirkninger som er blevet identificeret på baggrund af spontane rapporter efter markedsføring. Fordi disse reaktioner rapporteres frivilligt fra en population af usikker størrelse, er det ikke altid muligt at estimere deres hyppighed pålideligt.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Retinal vakulitis og okklusiv retinal vaskulitis

Sjældne tilfælde af retinal vaskulitis og/eller okklusiv retinal vaskulitis er blevet rapporteret efter markedsføring (se pkt. 4.4). Retinal vaskulitis og okklusiv retinal vaskulitis er også blevet rapporteret hos patienter behandlet med IVT-behandlinger.

Klasse-relaterede bivirkninger

Der er en teoretisk risiko for arterielle tromboemboliske hændelser, herunder apopleksi og myokardieinfarkt, efter intravitreal brug af VEGF-hæmmer. Der blev observeret en lav incidens af arterielle tromboemboliske hændelser i kliniske studier med faricimab hos patienter med nAMD og DME (se pkt 4.4). På tværs af indikationer blev der ikke observeret nogen bemærkelsesværdig forskel mellem grupper behandlet med faricimab og sammenligningspræparatet.

Immunogenicitet

Der er potentiale for et immunrespons hos patienter i behandling med faricimab (se pkt. 4.4). Behandlingsrelaterede anti-faricimab antistoffer blev detekteret i ca. 13,8 % og 9,6 % af patienter med henholdsvis nAMD og DME i op til 112 (nAMD) og 100 (DME) uger efter dosering af faricimab. Den kliniske betydning af anti-faricimab antistoffer for Vabysmos sikkerhed er på nuværende tidspunkt uklar. Incidensen af intraokulær inflammation hos anti-faricimab antistof positive patienter var 12/98 (12,2 %; nAMD) og 15/128 (11,7 %; DME), og hos anti-faricimab antistof negative patienter var 8/562 (1,4 %; nAMD) og 5/1124 (0,4 %; DME). Incidensen af alvorlige intraokulære bivirkninger hos anti-faricimab antistof positive patienter var 6/98 (6,1 %; nAMD) og 14/128 (10,9 %; DME), og hos anti-faricimab antistof negative patienter var incidensen 23/562 (4,1 %; nAMD) og 45/1124 (4,0 %; DME). Anti-faricimab antistoffer blev ikke forbundet med en indvirkning på klinisk effekt eller systemisk farmakokinetik.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Overdosering med mere end den anbefalede injektionsvolumen kan øge det intraokulære tryk. I tilfælde af overdosering skal IOP monitoreres, og hvis det skønnes nødvendigt af den behandlende læge, skal der påbegyndes passende behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Oftalmologiske midler, antineovaskularisationsmidler, ATC-kode: S01LA09

Virkningsmekanisme

Faricimab er et humaniseret bispecifikt immunoglobulin G1 (IgG1)-antistof, der virker ved at hæmme to forskellige mekanismer ved at neutralisere både angiopoietin-2 (Ang-2) og vaskulær endotel vækstfaktor A (VEGF-A).

Ang-2 forårsager vaskulær ustabilitet ved at fremme endotel destabilisering, pericyttab og patologisk angiogenese, hvilket forstærker vaskulær lækage og inflammation. Det sensibiliserer desuden blodkarrene over for aktiviteten af VEGF-A, hvilket medfører yderligere vaskulær destabilisering. Ang-2 og VEGF-A øger synergistisk vaskulær permeabilitet og stimulerer neovaskularisering.

Ved dobbelt hæmning af Ang-2 og VEGF-A reducerer faricimab vaskulær permeabilitet og inflammation, hæmmer patologisk angiogenese og genopretter vaskulær stabilitet.

Farmakodynamisk virkning

Der blev observeret en hæmning fra *baseline* i mediankoncentrationer af okulær fri Ang-2 og fri VEGF-A fra dag 7 og fremefter i de fire fase III-studier beskrevet nedenfor.

nAMD

I TENAYA og LUCERNE blev objektive, præspecificerede visuelle og anatomiske kriterier samt den behandelende læges kliniske vurdering som retningslinje for behandlingsbeslutninger på tidspunkterne for vurdering af sygdomsaktivitet (uge 20 og uge 24).

Den gennemsnitlige reduktion i tykkelse i det centrale underfelt (CST) fra *baseline* til besøget for det primære endepunkt (i gennemsnit i uge 40-48) var sammenlignelige med dem observeret med aflibercept med $-137 \mu\text{m}$ og $-137 \mu\text{m}$ for patienter i behandling med faricimab doseret op til hver 16. uge (Q16W) sammenlignet med $-129 \mu\text{m}$ og $-131 \mu\text{m}$ med aflibercept i henholdsvis TENAYA and LUCERNE. Disse gennemsnitlige CST-reduktioner blev opretholdt i 2 år.

Ved uge 48, var der i begge studier en sammenlignelig virkning af faricimab og aflibercept med hensyn til reduktion af intraretinal væsken (IRF), subretinal væsken (SRF) og løsgørelse af pigmentepitellet (PED). Disse virkninger i IRF, SRF og PED blev opretholdt i 2 år. Der var også en sammenlignelig ændring i det totale koroidal neovaskularisering (CNV)-læsionsområde og reduktion i CNV-lækeområde fra *baseline* hos patienter i faricimab- og aflibercept-behandlingsgrupper.

DME

I YOSEMITE og RHINE var anatomiske parametre relateret til makulaødem en del af sygdomsaktivitetsvurderingerne, der dannede grundlag for behandlingsbeslutninger.

Den gennemsnitlige reduktion af CST fra *baseline* ved besøgene for det primære endepunkt (i gennemsnit i uge 48-56) var numeriske større end dem, der blev observeret med aflibercept, med $-207 \mu\text{m}$ og $-197 \mu\text{m}$ hos patienter i behandling med henholdsvis faricimab Q8W og faricimab op til Q16W med justerbar dosis sammenlignet med $-170 \mu\text{m}$ hos aflibercept Q8W-patienter i YOSEMITE; resultaterne var henholdsvis $196 \mu\text{m}$, $188 \mu\text{m}$ og $170 \mu\text{m}$ i RHINE. Konsistente reduktioner af CST blev observeret til og med år 2. Større andele af patienter i begge faricimab-arme opnåede et fravær af IRF og et fravær af DME (defineret som at opnå CST under $325 \mu\text{m}$) over tid til og med år 2 sammenlignet med aflibercept i begge studier.

Klinisk virkning og sikkerhed

nAMD

Sikkerheden ved og virkningen af faricimab blev vurderet i to randomiserede, dobbelt blindede, aktivt komparator-kontrollerede, multicenter, non-inferioritetsstudier af 2 års varighed hos patienter med nAMD, TENAYA og LUCERNE. I alt blev 1 329 patienter inkluderet hvoraf 1 135 (85 %) af patienterne gennemførte studierne til og med uge 112. I alt 1 326 patienter fik mindst én dosis (664 med faricimab). Patienterne var i aldersgruppen fra 50 til 99 år med en gennemsnitsalder [standardafvigelse; SD] på $75,9 [8,6]$ år.

I begge studier blev patienterne randomiseret i forholdet 1:1 til en af de to behandlingsgrupper:

- Faricimab 6 mg op til Q16W efter fire indledende månedlige doser
- Aflibercept 2 mg Q8W efter tre indledende månedlige doser

Efter de første fire månedlige doser (uge 0, 4, 8 og 12) fik patienter, som var randomiseret til faricimab-gruppen dosering Q16W, hver 12. uge (Q12W) eller Q8W baseret på en vurdering af sygdomsaktivitet i uge 20 og 24. Sygdomsaktivitet blev vurderet ved brug af objektive, præspecificerede visuelle (BCVA) og anatomiske (CST) kriterier samt den behandlende læges kliniske vurdering af tilstedeværelsen af makular blødning eller nAMD sygdomsaktivitet, som kræver behandling (kun 24 uger). Patienterne forblev på disse faste doseringsintervaller indtil uge 60 uden yderligere behandling. Fra 60. uge og frem, blev patienter fra faricimab-gruppen flyttet til et behandlingsregime med justerbar dosis, hvor deres behandlingsinterval kunne modificeres med op til 4 ugers intervaludvidelser (op til Q16W) eller reduceret med op til 8 ugers interval (op til Q8W) baseret på en automatiseret objektiv vurdering af præspecificerede visuelle (BCVA) og anatomiske (CST og makular blødning) kriterier for sygdomsaktivitet. Patienterne fra aflibercept-gruppen forblev på Q8W-dosering under hele studieperioden. Varigheden af begge studier var 112 uger.

Resultater

Begge studier viste effekt ved det primære endepunkt defineret som gennemsnitlig ændring fra *baseline* i BCVA som gennemsnit fra besøgene i uge 40, 44 og 48 og målt på *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDS)*-bogstavscoren (tabel 2 og tabel 3). I begge studier havde patienter behandlet med faricimab op til Q16W, en non-inferiør gennemsnitsændring fra *baseline* i BCVA i forhold til patienter behandlet med aflibercept Q8W ved et år og disse synsforbedringer blev opretholdt til og med uge 112. Forbedringer fra *baseline*-BCVA i uge 112 er vist i figur 1.

Andelen af patienter i hver af de forskellige behandlingsintervaller i uge 112 i henholdsvis TENAYA og LUCERNE var:

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

Tabel 2: Effektræsultater ved besøgene^a for det primære endepunkt og ved år 2^b i TENAYA

Effektræsultater	TENAYA			
	År 1		År 2	
	Faricimab op til Q16W N = 334	Aflibercept Q8W N = 337	Faricimab op til Q16W N = 334	Aflibercept Q8W N = 337
Gennemsnitlig ændring i BCVA målt på ETDRS-bogstavscore fra <i>baseline</i> (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)
Forskel i MK gennemsnit (95 % KI)	0,7 (-1,1; 2,5)		0,4 (-1,9; 2,8)	
Andelen af patienter med forbedring på ≥ 15 bogstaver fra <i>baseline</i> (CMH-vægtet 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 %)
Forskel i CMH-vægtet % (95 % KI)	4,3 % (-1,6 %; 10,1 %)		5,6 % (-0,7 %; 11,9 %)	
Andelen af patienter, der undgår tab på ≥ 15 bogstaver fra <i>baseline</i> (CMH-vægtet 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 %)
Forskel i CMH-vægtet % (95 % KI)	1,3 % (-2,2 %; 4,8 %)		3,4 % (-1,2 %; 8,1 %)	

^aGennemsnit for uge 40, 44 og 48; ^bGennemsnit for uge 104, 108, 112

BCVA: *Best Corrected Visual Acuity*

ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*

KI: Konfidensinterval

MK: Mindste kvadraters metode

CMH: Cochran–Mantel–Haenszel-metode; en statistisk test, der genererer et estimat af en forbindelse med et binært udfald og bruges til vurdering af kategoriske variabler.

Tabel 3: Effektræsultater ved besøgene^a for det primære endepunkt og ved år 2^b i LUCERNE

Effektræsultater	LUCERNE			
	År 1		År 2	
	Faricimab op til Q16W N = 331	Aflibercept Q8W N = 327	Faricimab op til Q16W N = 331	Aflibercept Q8W N = 327
Gennemsnitlig ændring i BCVA målt på ETDRS-bogstavscore fra <i>baseline</i> (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)
Forskel i MK gennemsnit (95 % KI)	0,0 (-1,7; 1,8)		-0,2 (-2,4; 2,1)	
Andelen af patienter med forbedring på ≥ 15 bogstaver fra <i>baseline</i> (CMH-vægtet 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 %)
Forskel i CMH-vægtet % (95 % KI)	-2,0 % (-8,3 %; 4,3 %)		1,1 % (-5,4 %; 7,6 %)	
Andelen af patienter, der undgår tab på ≥ 15 bogstaver fra <i>baseline</i> (CMH-vægtet 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 %)
Forskel i CMH-vægtet % (95 % KI)	-1,5 % (-4,4 %; 1,3 %)		-0,2 % (-4,4 %; 3,9 %)	

^aGennemsnit for uge 40, 44 og 48; ^bGennemsnit for uge 104, 108, 112

BCVA: *Best Corrected Visual Acuity*

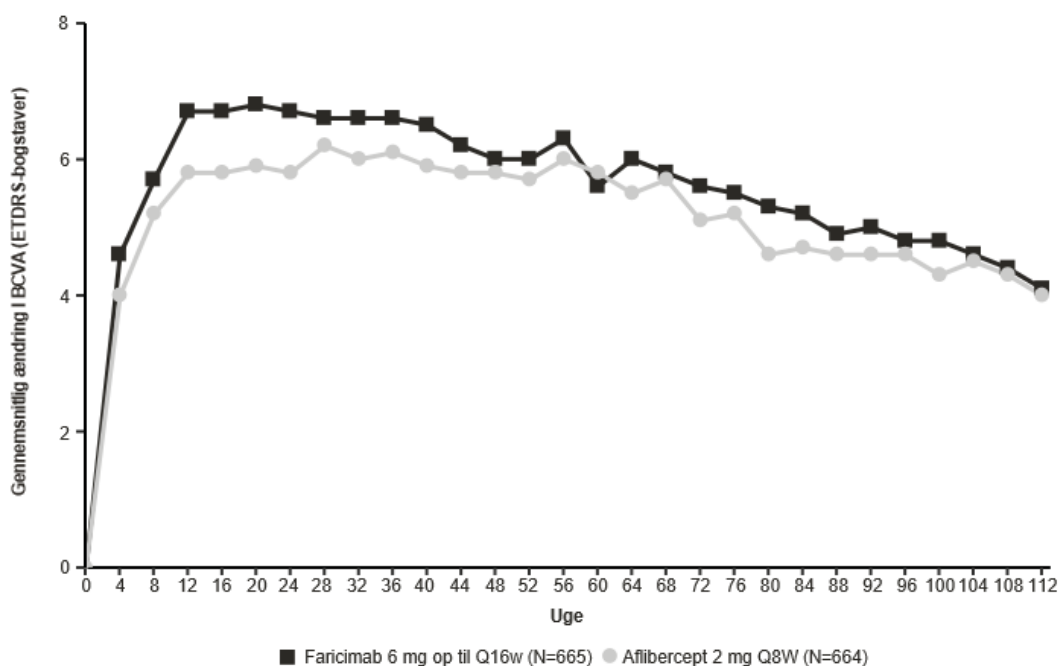
ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*

KI: Konfidensinterval

MK: Mindste kvadraters metode

CMH: Cochran–Mantel–Haenszel-metode; en statistisk test, der genererer et estimat af en forbindelse med et binært udfald og bruges til vurdering af kategoriske variabler.

Figur 1: Gennemsnitlig ændring i synsstyrke fra *baseline* til år 2 (uge 112); kombineret data fra studierne TENAYA og LUCERNE



I både TENAYA og LUCERNE var forbedringer fra BCVA og $-CST$ -*baseline* i uge 60 sammenlignelige på tværs af de to behandlingsgrupper og konsistent med dem, der blev set i uge 48.

I uge 60, var 46 % af patienterne i både TENAYA og LUCERNE i et Q16W interval. 69 % af disse patienter i begge studier forblev på Q16W gennem uge 112 uden reduktion i intervallet.

I uge 60 var henholdsvis 80 % og 78 % af patienterne i TENAYA og LUCERNE i et \geq Q12W interval (Q16W eller Q12W). Af disse, forblev henholdsvis 67 % og 75 % af patienterne på et \geq Q12W interval gennem uge 112 uden reduktion i intervallet under Q12W.

I uge 60, var 33 % af patienterne i både TENAYA og LUCERNE i et Q12W interval. Af disse, forblev henholdsvis 3,2 % og 0 % af patienterne i TENAYA og LUCERNE på et \geq Q12W interval gennem uge 112.

I uge 60 var henholdsvis 20 % og 22 % af patienterne i TENAYA og LUCERNE i et Q8W interval. Af disse, forblev henholdsvis 34 % og 30 % af patienterne i TENAYA og LUCERNE på et Q8W interval gennem uge 112.

Effektresultater i alle undergrupper, der kunne evalueres (f.eks. alder, køn, race, synsstyrke ved *baseline*, læsionstype, læsionsstørrelse) i hvert studie og i den poolede analyse var konsistente med resultaterne i de samlede populationer.

På tværs af studierne viste faricimab op til Q16W forbedringer i de præ-definerede effektendepunkter for gennemsnitlig ændring fra *baseline* til uge 48 i den sammensatte score for *National Eye Institute Visual Function Questionnaire* (NEI VFQ-25). Disse var sammenlignelige med aflibercept Q8W og oversteg grænseværdien på 4 point. Størrelsen på disse ændringer svarer til en forbedring på 15 bogstaver i BCVA.

Incidensen af okulære bivirkninger i forsøgsøjjet var 53,9 % og 52,1 % og ikke-okulære bivirkninger var 73,3 % og 74,3 %, gennem uge 112 i henholdsvis faricimab- og aflibercept-gruppen (se pkt. 4.4 og 4.8).

DME

Sikkerheden ved og virkningen af faricimab blev vurderet i to randomiserede, dobbelt blindede, aktivt komparator-kontrollerede, multicenter, non-inferioritetsstudier af 2 års varighed (YOSEMITE og RHINE) hos patienter med DME. I alt blev 1 891 patienter inkluderet i to studier, hvoraf 1 622 (86 %) patienter gennemførte studiet til og med uge 100. I alt blev 1 887 patienter behandlet med mindst én dosis til og med uge 56 (1 262 med faricimab). Patienterne var i aldersgruppen fra 24 til 91 år med en gennemsnitsalder [SD] på 62,2 [9,9] år. Den samlede population omfattede både anti-VEGF-naive patienter (78 %) og patienter, som tidligere var blevet behandlet med en VEGF-hæmmer inden deltagelse i studiet (22 %). I begge studier blev patienterne randomiseret i forholdet 1:1:1 til en af de tre behandlingsregimer:

- Faricimab 6 mg Q8W efter de første 6 månedlige doser.
- Faricimab 6 mg op til Q16W med justerbar dosering administreret i 4-, 8-, 12- eller 16-ugers intervaller efter de første 4 månedlige doser.
- Aflibercept 2 mg Q8W efter de første 5 månedlige doser.

I Q16W-gruppen med justerbar dosering fulgte doseringen en standardiseret *treat-and-extend* tilgang. Doseringsintervallet kunne øges i trin på 4 uger eller nedsættes i trin på 4 eller 8 uger på baggrund af anatomiske og/eller visuelle udfald ved brug af data udelukkende fra studiets doseringsbesøg.

Resultater

Begge studier viste effekt ved det primære endepunkt defineret som gennemsnitlig ændring fra *baseline* i BCVA i år 1 (gennemsnit af besøg i uge 48, 52 og 56) målt på ETDRS-bogstavscoren. I begge studier havde patienter behandlet med faricimab op til Q16W en non-inferiør gennemsnitsændring fra *baseline* i BCVA i forhold til patienter behandlet med aflibercept Q8W ved år 1, og disse synsforbedringer blev opretholdt til og med år 2.

Efter 4 initiale månedlige doser kunne patienterne i gruppen behandlet med faricimab op til Q16W med justerbar dosering have modtaget mellem minimum 6 og maksimum 21 totale injektioner til og med uge 96. I uge 52 opnåede 74 % og 71 % af patienterne i gruppen med faricimab op til Q16W med justerbar dosering et Q16W- eller Q12W-doseringsinterval i henholdsvis YOSEMITE og RHINE (53 % og 51 % for Q16W, 21 % og 20 % for Q12W). 75 % og 84 % af disse patienter forblev på \geq Q12W dosering uden reduktion i intervallet under Q12W til og med uge 96: af patienter i Q16W i uge 52, forblev 70 % og 82 % af patienterne på Q16W dosering uden reduktion i intervallet til og med 96 i henholdsvis YOSEMITE og RHINE. 78 % af patienterne i gruppen behandlet med faricimab i op til Q16W med justerbar dosering opnåede et Q16W eller et Q12W doseringsinterval i begge studier (60 % og 64 % på Q16W, 18 % og 14 % på Q12W). 4 % og 6 % af patienterne blev forlænget til Q8W og forblev på \leq Q8W doseringsinterval til og med uge 96; 3 % og 5 % modtog kun Q4W dosering i henholdsvis YOSEMITE og RHINE til og med uge 96.

Detaljerede resultater fra analyserne af YOSEMITE og RHINE-studierne er anført i tabel 4, tabel 5 og figur 2 nedenfor.

Tabel 4: Effektræsultater ved besøgene for det primære endepunkt i år 1^a og for år 2^b i YOSEMITE

Effektræsultater	YOSEMITE					
	År 1			År 2		
	Faricimab Q8W N = 315	Faricimab op til Q16W med justerbar dosering N = 313	Aflibercept Q8W N = 312	Faricimab Q8W N = 262	Faricimab op til Q16W med justerbar dosering N = 270	Aflibercept Q8W N = 259
Gennemsnitlig ændring i BCVA målt på ETDRS-bogstavscore fra <i>baseline</i> (97,5 % KI for år 1 og 95 % KI for 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)
Forskel i MK gennemsnit (97,5 % KI for år 1 og 95 % KI for 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)	
Andelen af patienter med forbedring på mindst 15 bogstaver i BCVA fra <i>baseline</i> (CMH-vægtet andel, 95 % KI for 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 %)
Forskel i CMH-vægtet % (95 % KI for 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 %)	
Andelen af patienter som undgik et tab på mindst 15 bogstaver i BCVA fra <i>baseline</i> (CMH-vægtet andel, 95 % KI for 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 %)
Forskel i CMH-vægtet % (95 % KI for 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 %)	

^aGennemsnit for uge 48, 52, 56; ^bGennemsnit for uge 92, 96, 100

BCVA: *Best Corrected Visual Acuity*

ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*

MK: Mindste kvadraters metode

KI: Konfidensinterval

CMH: Cochran–Mantel–Haenszel-metode; en statistisk test, der genererer et estimat af en forbindelse med et binært udfald og bruges til vurdering af kategoriske variabler.

Bemærk: CHM-vægtet % for aflibercept-gruppen vist for faricimab Q8W vs. aflibercept som sammenligning. Den tilsvarende CHM-vægtede % for faricimab med justerbar dosering vs. aflibercept som sammenligning er den samme som den, der er vist nedenfor.

Tabel 5: Effektræsultater ved besøgene for det primære endepunkt i år 1^a og for år 2^b i RHINE

Effektræsultater	RHINE					
	År 1			År 2		
	Faricimab Q8W N = 317	Faricimab op til Q16W med justerbar dosering N = 319	Aflibercept Q8W N = 315	Faricimab Q8W N = 259	Faricimab op til Q16W med justerbar dosering N = 282	Aflibercept Q8W N = 254
Gennemsnitlig ændring i BCVA målt på ETDRS-bogstavscore fra <i>baseline</i> (97,5 % KI for år 1 og 95 % KI for 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)
Forskel i MK gennemsnit (97,5 % KI for år 1 og 95 % KI for 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)	
Andelen af patienter med forbedring på mindst 15 bogstaver i BCVA fra <i>baseline</i> (CMH-vægtet andel, 95 % KI for 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 %)
Forskel i CMH-vægtet % (95 % KI for 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 %)	
Andelen af patienter som undgik et tab på mindst 15 bogstaver i BCVA fra <i>baseline</i> (CMH-vægtet andel, 95 % KI for 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 %)
Forskel i CMH-vægtet % (95 % KI for 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 %)	

^aGennemsnit for uge 48, 52, 56; ^bGennemsnit for uge 92, 96, 100

BCVA: *Best Corrected Visual Acuity*

ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*

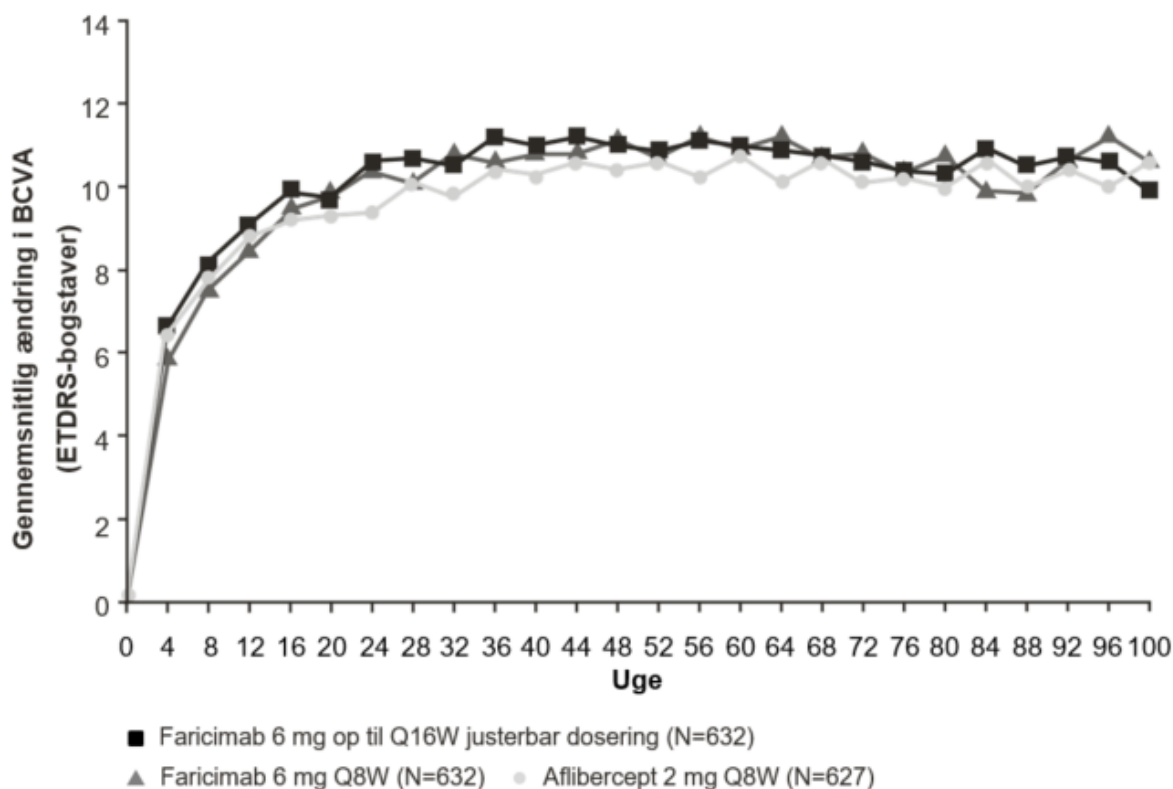
MK: Mindste kvadraters metode

KI: Konfidensinterval

CMH: Cochran–Mantel–Haenszel-metode; en statistisk test, der genererer et estimat af en forbindelse med et binært udfald og bruges til vurdering af kategoriske variabler.

Bemærk: CHM-vægtet % for aflibercept-gruppen vist for faricimab Q8W vs. aflibercept som sammenligning. Den tilsvarende CHM-vægtede % for faricimab med justerbar dosering vs. aflibercept som sammenligning er den samme som den, der er vist nedenfor.

Figur 2: Gennemsnitlig ændring i synsstyrke fra baseline til år 2 (uge 100); kombineret data fra studierne YOSEMITE og RHINE



Effektresultater hos patienter, som var anti-VEGF-behandlingsnaive inden studiedeltagelse og i alle andre undergrupper, der kunne evalueres (f.eks. i henhold til alder, køn, race, *baseline*-HbA1c, *baseline*-synsstyrke) i hvert studie, var konsistente med resultaterne i de samlede populationer.

På tværs af studier viste faricimab Q8W og op til Q16W med justerbar dosering forbedringer i de præ-definerede effektendepunkter for gennemsnitlig ændring fra *baseline* til uge 52 i den sammensatte score for NEI VFQ-25. Disse var sammenlignelige med aflibercept Q8W og oversteg grænseværdien på 4 point. Faricimab Q8W og op til Q16W med justerbar dosering viste også klinisk betydningsfulde forbedringer i de præ-definerede effektendepunkter for gennemsnitlig ændring fra *baseline* til uge 52 i NEI VFQ-25 nære aktiviteter, fjerne aktiviteter og kørselsscore. Disse var sammenlignelige med aflibercept Q8W. Størrelsen på disse ændringer svarer til en forbedring på 15 bogstaver i BCVA. Sammenlignelige andele af patienter i behandling med faricimab Q8W, faricimab op til Q16W justerbar dosering og aflibercept Q8W oplevede en klinisk betydningsfuld forbedring på ≥ 4 point fra *baseline* til uge 52 i den sammensatte score for NEI VFQ-25. Disse resultater blev opretholdt til uge 100.

Et yderligere vigtigt effektresultat i DME-studierne var ændringen på *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Diabetic Retinopathy Severity Scale* (ETDRS-DRSS) fra *baseline* til uge 52. Af de 1.891 patienter, som var inkluderet i YOSEMITE og RHINE-studierne, kunne henholdsvis 708 og 720 patienters DR-endepunkter evalueres.

ETDRS-DRSS-scorerne varierede fra 10 til 71 ved *baseline*.

Størstedelen af patienter, ca. 60 %, havde moderat til svær ikke-proliferativ DR (DRSS 43/47/53) ved *baseline*.

Andelen af patienter, som opnåede ≥ 2 -trins og ≥ 3 -trins forbedring fra *baseline* på ETDRS-DRSS i uge 52 og i uge 96 er vist i tabel 6 og tabel 7 nedenfor.

Tabel 6: Andelen af patienter, som opnåede ≥ 2 -trins og ≥ 3 -trins forbedring fra *baseline* i ETDRS-DRSS-score i uge 52 og i uge 96 i YOSEMITE (DR-evaluerbar population)

	YOSEMITE					
	52 Weeks			96 Weeks		
	Faricimab Q8W n = 237	Faricimab op til Q16W med justerbar dosering n = 242	Aflibercept Q8W n = 229	Faricimab Q8W n = 220	Faricimabop til Q16W med justerbar dosering n = 234	Aflibercept Q8W n = 221
Andelen af patienter med ≥ 2 -trins forbedring i ETDRS-DRSS fra <i>baseline</i> (CMH-vægtet andel)	46,0 %	42,5 %	35,8 %	51,4 %	42,8 %	42,2 %
Vægtet forskel (97,5 % KI for år 1, 95 % for 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 %)	
Andelen af patienter med ≥ 3 -trins forbedring i ETDRS-DRSS fra <i>baseline</i> (CMH-vægtet andel)	16,8 %	15,5 %	14,7 %	22,4 %	14,6 %	20,9 %
Vægtet forskel (95 % KI for 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: Konfidensinterval

CMH: Cochran–Mantel–Haenszel-metode; en statistisk test, der genererer et estimat af en forbindelse med et binært udfald og bruges til vurdering af kategoriske variabler.

Bemærk: CHM-vægtede % for aflibercept-gruppen vist for faricimab Q8W vs. aflibercept som sammenligning. Den tilsvarende CHM-vægtede % for faricimab med justerbar dosering vs. aflibercept som sammenligning er imidlertid den samme som den, der er vist nedenfor.

Tabel 7: Andelen af patienter, som opnåede ≥ 2 -trins og ≥ 3 -trins forbedring fra *baseline* i ETDRS-DRSS-score i uge 52 og i uge 96 i RHINE (DR-evaluerbar population)

	RHINE					
	52 Weeks			96 Weeks		
	Faricimab Q8W n = 231	Faricimab op til Q16W med justerbar dosering n = 251	Aflibercept Q8W n = 238	Faricimab Q8W n = 214	Faricimab op til Q16W med justerbar dosering n = 228	Aflibercept Q8W n = 203
Andelen af patienter med ≥ 2 -trins forbedring i ETDRS-DRSS fra <i>baseline</i> (CMH-vægtet andel)	44,2 %	43,7 %	46,8 %	53,5 %	44,3 %	43,8 %
Vægtet forskel (97,5 % KI for år 1, 95% for 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 %)	
Andelen af patienter med ≥ 3 -trins forbedring i ETDRS-DRSS fra <i>baseline</i> (CMH-vægtet andel)	16,7 %	18,9 %	19,4 %	25,1 %	19,3 %	21,8 %
Vægtet forskel (95 % KI for 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: Konfidensinterval

CMH: Cochran–Mantel–Haenszel-metode; en statistisk test, der genererer et estimat af en forbindelse med et binært udfald og bruges til vurdering af kategoriske variabler.

Bemærk: CHM-vægtet % for aflibercept-gruppen vist for faricimab Q8W vs. aflibercept som sammenligning. Den tilsvarende CHM-vægtede % for faricimab med justerbar dosering vs. aflibercept som sammenligning er imidlertid den samme som den, der er vist nedenfor.

Behandlingseffekter i de undergrupper, der kunne evalueres (f.eks. i henhold til tidligere anti-VEGF-behandling, alder, køn, race, *baseline*-HbA1c og *baseline*-synsstyrke) i hvert studie var generelt konsistente med resultaterne i den samlede population.

Behandlingseffekter i undergrupper i forhold til DR-sværhedsgrad ved *baseline* var forskellige og viste de største ≥ 2 -trins DRSS-forbedringer hos patienter med moderat svær og svær non-proliferativ DR, hvor ca. 90 % af patienterne opnåede forbedringer konsekvent på tværs af alle behandlingsgrupper i begge studier.

Incidensen af okulære bivirkninger i forsøgsøjjet var 49,7 %, 49,2 % og 45,4 % og ikke-okulære bivirkninger var 73,0 %, 74,2 % og 75,7 %, gennem uge 100 i henholdsvis faricimab Q8W, faricimab op til Q16W og aflibercept Q8W grupperne (se pkt. 4.4 og 4.8).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med faricimab i alle undergrupper af den pædiatriske population med nAMD og DME (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Faricimab administreres intravitrealt for at give lokal virkning i øjet.

Absorption og Fordeling

På baggrund af en populationfarmakokinetisk analyse (herunder nAMD og DME n = 2.246) estimeres det, at der vil forekomme maksimal frie (ikke bundet til VEGF-A og Ang-2) plasmakoncentrationer af faricimab (C_{max}) ca. 2 dage efter dosering. Middelværdi (\pm SD [standardafvigelse]) for plasma-C_{max} estimeres til henholdsvis 0,23 (0,07) μ g/ml og 0,22 (0,07) μ g/ml hos nAMD- og DME-patienter. Efter gentagen administration forventes gennemsnitværdien for den frie dal-plasmakoncentration af faricimab at være 0,002-0,003 μ g/ml for Q8W-dosering.

Faricimab udviste dosisproportional farmakokinetik (baseret på C_{max} og AUC) over dosisintervallet 0,5 mg-6 mg. Der sås ingen akkumulering af faricimab i glaslegemet eller i plasma efter månedlig dosering.

Maksimalt frie plasmakoncentrationer af faricimab forventes at være ca. 600 og 6 000 gange lavere end i henholdsvis kammervæsken og glaslegemet. Derfor er systemiske farmakodynamiske virkninger usandsynlige, hvilket yderligere understøttes af fraværet af væsentlige ændringer i koncentrationen af frit VEGF og Ang-2 i plasma efter behandling med faricimab i kliniske studier.

Populationsfarmakokinetisk analyse har vist en effekt af alder og kropsvægt på henholdsvis okulær eller systemisk farmakokinetik for faricimab. Begge virkninger blev ikke anset for at være klinisk betydningsfulde; dosisjustering er ikke nødvendig.

Biotransformation og Elimination

Faricimab er et proteinbaseret lægemiddel, og dets metabolisme og elimination er således ikke fuldt beskrevet. Det formodes, at faricimab bliver kataboliseret i lysosomer til små peptider og aminosyrer, som kan udskilles via nyrerne på samme måde som elimination af endogent IgG.

Faricimabs plasmakoncentration-tidsprofil faldt parallelt med glaslegeme- og væskekoncentrations-tidsprofilerne. Den estimerede gennemsnitlige okulære halveringstid og tilsyneladende systemiske halveringstid for faricimab er 7,5 dage.

Særlige populationer

Ældre

I de fire kliniske fase III-studier var ca. 60 % (1 149/1 929) af de patienter, der var randomiseret til behandling med faricimab, \geq 65 år. Populationsfarmakokinetisk analyse har vist en effekt af alder på okulær farmakokinetik for faricimab. Virkningen blev ikke anset for at være klinisk betydningsfuld. Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter \geq 65 år (se pkt. 4.2).

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke udført specifikke studier med faricimab hos patienter med nedsat nyrefunktion. Farmakokinetisk analyse af patienter i alle kliniske studier, hvoraf 64 % havde nedsat nyrefunktion (mild 38 %, moderat 24 % og svær 2 %), viste ingen forskel med hensyn til systemisk farmakokinetik for faricimab efter intravitreal administration af faricimab. Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

Nedsat leverfunktion

Der er ikke udført specifikke studier med faricimab hos patienter med nedsat leverfunktion. Det er dog ikke nødvendigt at tage særlige forholdsregler hos denne population, da metabolisme sker via proteolyse og ikke afhænger af leverfunktionen. Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

Andre særlige populationer

Den systemiske farmakokinetik for faricimab påvirkes ikke af race. Køn viste sig ikke at have en klinisk relevant indvirkning på den systemiske farmakokinetik for faricimab. Dosisjustering er ikke nødvendig.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Der er ikke udført studier vedrørende faricimab mutagene eller karcinogene potentiale.

Hos drægtige cynomolgusaber udløste intravenøse injektioner af Vabysmo, der medførte serumeksponering (C_{max}) på over 500 gange den maksimale humane eksponering, ikke udviklingstoksicitet eller teratogenicitet og havde ingen virkning på vægt eller struktur af placenta, selvom faricimab på baggrund af sin farmakologiske effekt burde blive betraget som potentielt teratogen og embryo-/føtotoksisk.

Systemisk eksponering efter okulær administration af faricimab er meget lav.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

L-histidin
Acetylsyre 30 % (til pH-justering)
L-methionin
Polysorbat 20
Natriumklorid
D-sukrose
Vand til injektion

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

30 måneder

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Skal opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre æske for at beskytte mod lys.

Før brug kan det uåbnede hætteglas opbevares ved stuetemperatur 20 °C til 25 °C i op til 24 timer.

Sørg for, at injektionen gives umiddelbart efter klargøring af dosen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

0,24 ml steril opløsning i et hætteglas med en overtrukket gummiprop forseglet med en aluminiumshætte med gul plastikflip.

Pakningsstørrelse med 1 hætteglas og 1 stump overføringskanyler med filter (18-gauge x 1½ tomme, 1,2 mm x 40 mm, 5 µm).

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Må ikke omrystes.

Hætteglasset indeholder mere end den anbefalede dosis på 6 mg. Hætteglassets påfyldningsvolumen (0,24 ml) må ikke bruges fuldt ud. Den overskydende volumen skal presses ud inden injektion. Injektion af hele volumenet af hætteglasset medfører overdosering. Injektionsdosen skal indstilles til 0,05 ml-dosismarkeringen, dvs. 6 mg faricimab.

Vabysmo skal inspiceres visuelt efter udtagning fra køleskab og inden administration. Hvis der er synlige partikler eller uklarhed, må hætteglasset ikke bruges.

Indholdet af hætteglasset og overføringskanyle med filter er sterilt og kun til engangsbrug. Må ikke bruges, hvis emballagen, hætteglasset og/eller overføringskanylen med filter er beskadiget eller udløbet. Indlægssedlen indeholder detaljeret brugsanvisning.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/22/1683/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 15. september 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) af det (de) biologisk aktive stof(fer)

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
Tyskland

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt (se bilag I: Produktresumé pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- På anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- Når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Inden lancering af Vabysmo i hver medlemsstat, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen (MAH) og de nationale myndigheder være enige om indholdet og formatet af uddannelsesprogrammet, herunder kommunikationsmediet, nødvendighed for distribution og alle øvrige aspekter.

Uddannelsesprogrammet har til formål at give patienter/plejer tilstrækkelig information om risiciene ved Vabysmo, de vigtigste tegn og symptomer på disse risici, og hvornår de straks skal søge læge for at minimere risiciene og eventuelle deraf følgende komplikationer ved at opfordre til øjeblikkelig intervention.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at alle patienter/plejere, der forventes at anvende Vabysmo, i hver medlemsstat, hvor Vabysmo er markedsført, har adgang til/er forsynet med følgende uddannelsespakke:

- Patientinformationspakke

Patientinformationspakken består af indlægssedlen og en patient-/plejervejledning.

Patientvejledningen findes på skrift og i lydformat og vil indeholde følgende vigtige elementer:

- En beskrivelse af neovaskulær aldersrelateret makulaødem (nAMD) og diabetisk makulaødem (DME)
- En beskrivelse af Vabysmo, hvordan det virker, og hvad man kan forvente af behandling med Vabysmo
- En beskrivelse af de vigtigste tegn og symptomer på de vigtigste risici forbundet med Vabysmo, dvs. infektiøs endoftalmitis og intraokulær inflammation
- En beskrivelse af, hvornår der skal søges akut hjælp hos en sundhedsperson, hvis tegn og symptomer på disse risici skulle vise sig
- Anbefalinger til passende behandling efter injektionen

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
ÆSKE**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Vabysmo 120 mg/ml, injektionsvæske, opløsning
faricimab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En ml opløsning indeholder 120 mg faricimab.
Hvert hætteglas indeholder 28,8 mg faricimab (120 mg/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: L-histidin, acetylsyre, L-methionin, polysorbat 20, natriumklorid, sukrose, vand til injektion.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning
1 x 0,24 ml hætteglas
1 filterkanyle

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kun til engangsbrug
Læs indlægsedlen før brug.
Intravitreal brug
Enkelt dosis: 6 mg/0,05 ml
28,8 mg/0,24 ml

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Skal opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevar hætteglasset i den ydre æske for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/22/1683/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER
HÆTTEGLAS**

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Vabysmo 120 mg/ml, injektionsvæske, opløsning
faricimab
Intravitreal brug

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

28,8 mg/0,24 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Vabysmo 120 mg/ml, injektionsvæske, opløsning faricimab

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Vabysmo
3. Sådan skal du bruge Vabysmo
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad er Vabysmo, og hvad bruges det til?

Vabysmo indeholder det aktive stof faricimab, som tilhører en gruppe af lægemidler, der kaldes anti-neovaskulariseringsmidler.

Vabysmo injiceres i øjet af din læge for at behandle øjensygdomme hos voksne kaldet:

- neovaskulær (våd) aldersrelateret makuladegeneration (nAMD),
- synsnedsættelse på grund af diabetisk makulaødem (DME).

Disse lidelser påvirker makulaen, den centrale del af nethinden (det lysfølsomme lag bagerst i øjet), der er ansvarlig for det fine centralsyn. nAMD er forårsaget af vækst af unormale blodkar, som lækker blod og væske ind i makulaen, og DME er forårsaget af lækkende blodkar, der forårsager hævelse af makulaen.

Sådan virker Vabysmo

Vabysmo kan specifikt genkende og blokere aktiviteten af de proteiner, der kaldes angiopoietin-2 og vaskulær endotel vækstfaktor A. Når niveauet af disse proteiner er højere end normalt, kan de forårsage vækst af unormale blodkar og/eller skade på normale kar med lækage ind i makula, som kan føre til hævelse eller skade, hvilket kan have en negativ virkning på personens syn. Ved at binde sig til disse proteiner kan Vabysmo blokere deres virkning og forhindre unormal karvækst, lækage og hævelse. Vabysmo kan forbedre sygdommen og/eller sinke forværring af sygdommen og således opretholde, eller endda forbedre, dit syn.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Vabysmo

Du bør ikke få Vabysmo

- hvis du er allergisk over for faricimab eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i afsnit 6).
- hvis du har en aktiv eller formodet infektion i eller omkring øjet.
- hvis du har smerter eller rødme i øjet (øjenbetændelse).

Fortæl det til din læge, hvis noget af dette gælder for dig. Du må ikke få Vabysmo.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du bruger Vabysmo:

- hvis du har glaukom (en øjenlidelse der som regel er forårsaget af højt tryk i øjet).
- hvis du tidligere har set blinkende lys eller "flyvende fluer" (mørke flydende pletter), og hvis de "flyvende fluer" pludselig øger i antal eller bliver større.
- hvis du er blevet opereret i øjet inden for de seneste fire uger, eller hvis du har en planlagt øjenoperation inden for de næste fire uger.
- hvis du nogensinde har haft øjensygdomme eller er blevet behandlet i øjnene.

Fortæl det straks til lægen, hvis du:

- udvikler pludseligt synstab.
- udvikler tegn på en mulig øjeninfektion eller inflammation som f.eks. øget rødme i øjet, øjensmerter, øget ubehag i øjet, sløret eller nedsat syn, øget antal af små partikler i dit syn, øget lysfølsomhed.

Derudover er det vigtigt for dig at vide, at:

- sikkerheden ved og virkningen af Vabysmo ved indgivelse i begge øjne samtidigt ikke er blevet undersøgt, og brug på denne måde kan medføre en øget risiko for bivirkninger.
- injektioner med Vabysmo kan medføre en midlertidig stigning i trykket i øjet (intraokulært tryk) hos visse patienter inden for 60 minutter efter injektionen. Din læge vil overvåge dette efter hver injektion.
- din læge vil tjekke, om du har andre risikofaktorer, der kan øge risikoen for rifter i eller løsning af et af lagene bagerst i øjet (nethindeløsning eller -rift og løsning eller rifter i pigmentepitelcellelaget i retina). I så fald skal Vabysmo gives med forsigtighed.

Når nogle lægemidler, der virker på samme måde som Vabysmo, gives, er der kendt risiko for blodpropper, der blokerer blodkarrene (arterielle tromboemboliske hændelser), hvilke kan medføre hjerteanfald eller slagtilfælde. Da små mængder af medicinen kommer ind i blodet, er der en teoretisk risiko for sådanne hændelser efter injektion af Vabysmo i øjet.

Der er kun begrænset erfaring med behandlingen af:

- patienter med aktive infektioner.
- patienter med nAMD 85 år eller derover.
- patienter med DME på grund af diabetes type I.
- diabetikere med høje gennemsnitlige blodsukkerværdier (Hb1Ac over 10 %).
- diabetikere med en øjensygdom forårsaget af diabetes kaldet proliferativ diabetisk retinopati.
- diabetikere med forhøjet blodtryk over 140/90 mmHg og sygdom i blodkarrene.
- patienter med DME, der får injektioner oftere end hver 8. uge over en længere periode.

Der er kun begrænset erfaring med behandlingen af patienter der modtager injektioner oftere end hver 8. uge over en længere periode, og disse patienter har en højere risiko for bivirkninger.

Der er ingen erfaring med behandlingen af:

- diabetikere med ukontrolleret højt blodtryk.

Hvis noget af det ovenstående gælder for dig, kan din læge overveje behandling med Vabysmo på trods af den manglende erfaring.

Børn og unge

Brugen af Vabysmo til børn og unge er ikke undersøgt, da nAMD og DME primært forekommer hos voksne.

Brug af anden medicin sammen med Vabysmo

Fortæl altid lægen, hvis du bruger anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Graviditet og amning

Vabysmo er ikke undersøgt hos gravide kvinder. Vabysmo bør ikke anvendes under graviditet, medmindre den eventuelle fordel for patienten opvejer den eventuelle risiko for det ufødte barn. Hvis du er gravid eller ammer, har formodning om, at du er gravid eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du får dette lægemiddel.

Amning anbefales ikke under behandling med Vabysmo, da det ikke vides, om Vabysmo overføres til modermælk hos mennesker.

Kvinder, som kan blive gravide, skal anvende sikker prævention under behandlingen og i mindst tre måneder efter behandlingen med Vabysmo er stoppet. Fortæl det straks til din læge, hvis du bliver gravid eller tror, at du er gravid under behandlingen.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Efter din injektion med Vabysmo kan du opleve midlertidige synsproblemer (f.eks. sløret syn). Du må ikke køre bil eller betjene maskiner, så længe disse varer.

Vabysmo indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis, dvs. at det stort set er 'natriumfrit'.

3. Sådan skal du bruge Vabysmo

Sådan gives Vabysmo

Den anbefalede dosis er 6 mg faricimab.

Neovaskulær (våd) aldersrelateret makuladegeneration (nAMD)

- Du vil blive behandlet med én injektion hver måned i de første 4 måneder.
- Derefter kan du få injektioner op til hver 4. måned. Din læge fastsætter hyppigheden af injektionerne ud fra tilstanden af dit øje.

Synsnedsettelse på grund af diabetisk makulaødem (DME)

- Du vil blive behandlet med én injektion hver måned i de første 4 måneder.
- Derefter kan du få injektioner op til hver 4. måned. Din læge fastsætter hyppigheden af injektionerne ud fra tilstanden af dit øje.

Administration

Vabysmo injiceres i øjet (intravitreal injektion) af en læge med erfaring i at give øjeninjektioner.

Inden injektionen bruger lægen et desinficerende øjenskyllmiddel til at rense dit øje grundigt for at forhindre infektion. Din læge vil give dig en øjendråbe (lokalbedøvelse) for at gøre øjet følelsesløst og nedsætte eller forhindre smerte ved injektionen.

Hvor længe varer behandlingen med Vabysmo

Dette er en langsigtet behandling, der muligvis varer i måneder eller år. Din læge vil regelmæssigt overvåge din tilstand for at kontrollere, at behandlingen virker. Afhængig af, hvordan du responderer

på behandlingen med Vabysmo, kan din læge bede dig om at skifte til en mere eller mindre hyppig dosis.

Hvis du har glemt en dosis Vabysmo

Hvis du har glemt en dosis, skal du aftale en ny tid med din læge hurtigst muligt.

Hvis du holder op med at bruge Vabysmo

Tal med lægen, inden du stopper med behandlingen. Ophør med behandlingen kan øge din risiko for synstab, og dit syn kan blive dårligere.

Spørg lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Bivirkninger ved injektion med Vabysmo stammer enten fra selve medicinen eller fra injektionsproceduren, og de berører primært øjet.

Nogle bivirkninger kan være alvorlige

Kontakt straks lægen, hvis du oplever nogle af følgende, som er tegn på allergiske reaktioner, inflammation eller infektioner:

- øjensmerter, øget ubehag i øjet, øget rødme i øjet, sløret eller nedsat syn, øget antal af små partikler i dit syn eller øget lysfølsomhed – disse er tegn på en mulig øjeninfektion, – inflammation eller allergisk reaktion.
- pludseligt nedsat eller ændret syn.

Andre mulige bivirkninger

Andre bivirkninger, som kan forekomme efter behandling med Vabysmo, er anført nedenfor.

De fleste af bivirkningerne er milde til moderate og vil generelt forsvinde inden for en uge efter hver injektion.

Kontakt din læge, hvis en eller flere af følgende bivirkninger blive alvorlige.

Meget almindelige (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 patienter):

- Uklarhed i øjets linse (katarakt)

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):

- Rifter i nethinden (laget bagerst i øjet, der registrerer lys) eller et af dets lag
- Løsning af den geléagtige substans inden i øjet (glaslegemeløsning)
- Øget tryk inde i øjet (øget intraokulært tryk)
- Blødning fra de små blodkar i øjets yderste lag (konjunktival blødning)
- Bevægelige pletter eller mørke former i dit syn (flydere i glaslegemet)
- Øjensmerter
- Øget tåreproduktion (forhøjet lakrimation)
- Ridser i hornhinden, skade på det klare lag i øjeæblet, der dækker iris (skade på hornhinden)
- Øjenirritation

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter):

- Alvorlig inflammation eller infektion i øjet (endofthalmitis)
- Inflammation i den geléagtige substans inden i øjet (vitritis)
- Inflammation i iris og dens tilstødende væv i øjet (iritis, iridocyclitis, uveitis)
- Blødning inde i øjet (blødning i glaslegemet)
- Ubehag i øjet

- Kløe i øjet (pruritus)
- Rødt øje (okulær/konjunktival hyperæmi)
- En følelse af at have noget i øjet
- Slørret syn
- Nedsat evne til at se skarpt (nedsat synskarphed)
- Smerter i forbindelse med proceduren
- Nethindeløsning

Sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 patienter):

- Midlertidig nedsat evne til at se skarpt (forbigående nedsat synskarphed)
- Uklarhed i linsen på grund af en skade (traumatisk katarakt)

Ikke kendt

- Retinal vaskulitis (inflammation af blodkarrene bagerst i øjet)
- Okklusiv retinal vaskulitis (blokade af blodkarrene bagerst i øjet, typisk ved tilstedeværelse af inflammation)

Når nogle lægemidler, der virker på samme måde som Vabysmo, gives, er der kendt risiko for, at blodpropper, der blokerer blodkarrene (arterielle tromboemboliske hændelser), hvilke kan medføre hjerteanfald eller slagtilfælde. Da små mængder af medicinen kommer ind i blodet, er der en teoretisk risiko før sådanne hændelser efter injektion af Vabysmo i øjet.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).* Ved at indberette bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Din læge, apotekspersonale eller sygeplejerske er ansvarlig for opbevaring af lægemidlet og bortskaffe ubrugt produkt korrekt. Følgende information er beregnet til sundhedspersoner.

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og etiketten efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglassene i den ydre æske for at beskytte mod lys.

Før brug kan det uåbnede hætteglas opbevares ved stuetemperatur, 20 °C til 25 °C i op til 24 timer.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Vabysmo indeholder

- Aktivt stof: faricimab. 1 ml injektionsvæske, opløsning, indeholder 120 mg faricimab. Hvert hætteglas indeholder 28,8 mg faricimab i en 0,24 ml opløsning. Dette giver en brugbar mængde til indgift af en enkeltdosis på 0,05 ml opløsning indeholdende 6 mg faricimab.

- Øvrige indholdsstoffer: L-histidin, acetylsyre 30 %, L-methionin, natriumklorid, sukrose, polysorbit 20, vand til injektion.

Udseende og pakningsstørrelser

Vabysmo er en klar til opaliserende, farveløs til gul-brun opløsning.

Pakningsstørrelse med 1 hætteglas og 1 steril 5 µm stump overføringskanyle med filter (18-gauge x 1½ tomme, 1,2 mm x 40 mm) til engangsbrug.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tlf.: +32 (0) 2525 82 11

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tlf.: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

(See Ireland)

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Før du går i gang:

- Læs alle anvisningerne omhyggeligt, inden du bruger Vabysmo.
- Vabysmo-sættet indeholder et hætteglas og en overføringskanyle med filter. Hætteglasset er kun til engangsbrug. Filterkanyle er kun til engangsbrug.
- Vabysmo skal opbevares nedkølet ved en temperatur på 2 °C til 8 °C.

Må ikke nedfryses.

Må ikke omrystes.

- Lad Vabysmo nå stuetemperatur, 20 °C til 25 °C inden administration. Opbevar hætteglasset i den originale æske for at beskytte mod lys.
- Hætteglasset med Vabysmo kan opbevares ved stuetemperatur i op til 24 timer.
- Hætteglasset med Vabysmo skal inspiceres visuelt inden administration. Vabysmo er en klar til opaliserende og farveløs til gul-brun flydende opløsning.

Må ikke bruges, hvis der er synlige partikler, uklarhed eller misfarvning.

Må ikke bruges, hvis emballagen, hætteglasset og/eller overføringskanyle med filter er udløbet, beskadiget eller ikke er intakt (se **Figur A**).

- Der skal anvendes aseptisk teknik til at klargøre af den intravitreale injektion.
-



Figur A

Brugsanvisning til hætteglas:

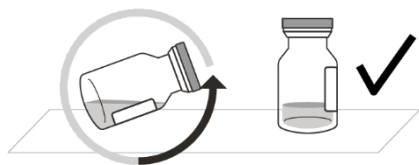
1. Saml følgende materialer:

- Ét hætteglas med Vabysmo (medfølger)
- Én steril 5-mikron stump overføringskanyle med filter 18-gauge x 1½ tomme, 1,2 mm x 40 mm (medfølger)
- Én steril 1 ml sprøjte med *luer lock* med et 0,05 ml-dosismarkering (**medfølger ikke**)
- Én steril injektionsnål 30-gauge x ½ tomme (**medfølger ikke**)

Bemærk, at en 30-gauge injektionskanyle anbefales for at undgå øget injektionstryk, der kan opleves med kanyler med mindre diameter.

- Sprintserviet (**medfølger ikke**).
-

-
2. For at sikre at al væske bundfælder sig i hætteglasset, placeres hætteglasset lodret på en jævn overflade (i ca. 1 minut) efter udpakning (se **Figur B**). Bank let på hætteglasset med din finger (se **Figur C**), da der kan sidde væske i toppen af hætteglasset.
-



Figur B



Figur C

-
3. Fjern hættten fra hætteglasset (se **Figur D**) og tør hætteglassets septum med en spritserviet (se **Figur E**).
-

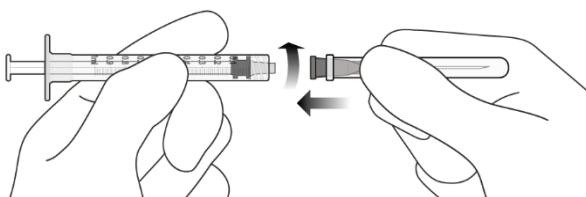


Figur D



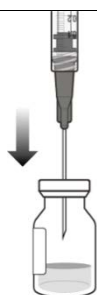
Figur E

-
4. Sæt aseptisk den medfølgende 18-gauge x 1½ tomme overføringskanylen med filter godt fast på en 1 ml sprøjte med *luer lock* (se **Figur F**).
-

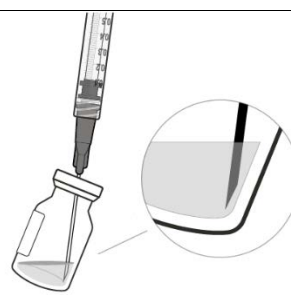


Figur F

-
5. Ved brug af aseptisk teknik trykkes overføringskanylen med filter helt ind i centrum af hætteglassets septum (se **Figur G**), hvorefter hætteglasset vippes let, så kanylen rører hætteglassets nederste kant (se **Figur H**).
-

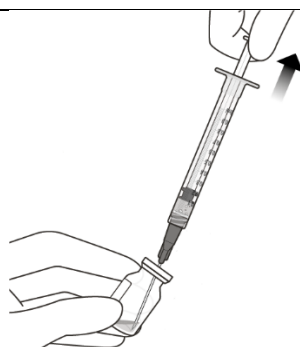


Figur G



Figur H

-
6. Sørg for, at hætteglasset skråner let og træk **langsomt** al væsken op fra hætteglasset (se **Figur I**). Hold overføringskanylens skråkant nedsænket i væsken for at undgå, at der trænger luft ind.
-

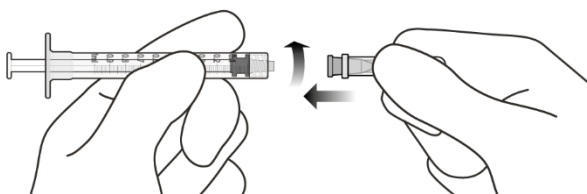


Figur I

-
7. Sørg for, at stempelstangen er trukket tilstrækkeligt tilbage ved tømning af hætteglasset, så overføringskanylen med filter kan blive tømt helt (se **Figur I**).
-
8. Adskil overføringskanylen med filter fra sprøjten og bortskaf den i henhold til de lokale regler.

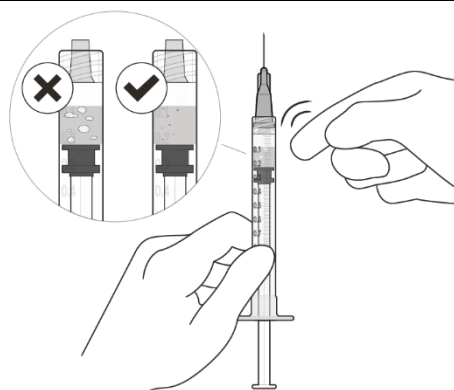
Brug ikke overføringskanylen med filter til den intravitreale injektion.

-
9. Sæt aseptisk en 30-gauge x ½ tomme injektionskanyle godt fast på sprøjten med *luer-lock* (se **Figur J**).
-



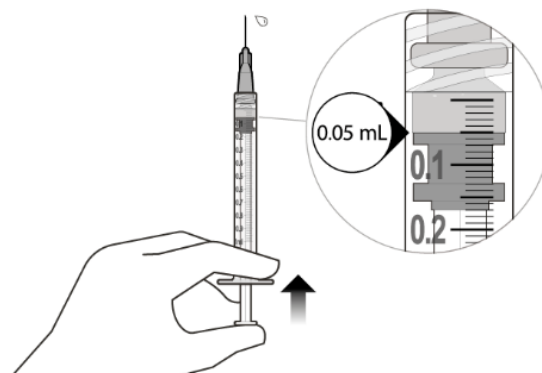
Figur J

-
10. Tag forsigtigt plastikhætten af kanylen ved at trække den lige af.
-
11. Hold sprøjten, så kanylen peger opad for at tjekke for luftbobler. Hvis der er luftbobler, skal du banke let på sprøjten med din finger, indtil boblerne stiger op til toppen (se **Figur K**).
-



Figur K

-
12. Tryk forsigtigt luften ud af sprøjten og kanylen og tryk **langsomt** stemplet ned, så spidsen af gummiproppen flugter med 0,05 ml-dosismarkeringen. Sprøjten er klar til injektion (se **Figur L**). Sørg for, at injektionen gives **umiddelbart** efter klargøring af dosen.
-



Figur L

-
13. Injicer langsomt, indtil gummiproppen når enden af sprøjten for administration af en volumen på 0,05 ml. Bekræft administration af den fulde dosis ved at tjekke, at gummiproppen har nået enden af sprøjtecylindren.

Overskydende volumen skal presses ud inden injektion. Injektionsdosis skal indstilles til 0,05 ml doserimærket for at undgå overdosering.

Affald eller ikke anvendt lægemiddel skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.
