

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Vabysmo 120 mg/ml injektionsvätska, lösning

Vabysmo 120 mg/ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml lösning innehåller 120 mg faricimab.

Förfylld spruta

Varje förfylld spruta innehåller 21 mg faricimab i 0,175 ml lösning. Detta ger tillräcklig mängd för att tillföra en enkeldos à 0,05 ml lösning innehållande 6 mg faricimab.

Injektionsflaska

Varje injektionsflaska innehåller 28,8 mg faricimab i 0,24 ml lösning. Detta ger tillräcklig mängd för att tillföra en enkeldos à 0,05 ml lösning innehållande 6 mg faricimab.

Faricimab är en humaniserad antikropp framställd med rekombinant DNA-teknik i en mammalieceldodling med ovarieceller från kinesisk hamster (CHO).

Hjälpämnen med kända effekter

Varje 0,05 ml lösning innehåller 0,02 mg polysorbat och 0,07 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning (injektion)

Klar till opaliserande, färglös till brungul lösning med pH på 5,5 och osmolalitet på 270-370 mOsm/kg.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vabysmo är avsett för behandling av vuxna patienter med:

- neovaskulär (våt) åldersrelaterad makuladegeneration (nAMD),
- synnedsättning orsakad av diabetiskt makulaödem (DME),
- synnedsättning orsakad av makulaödem sekundärt till retinal venocklusion (RVO) (grenvensocklusion eller centralvensocklusion).

4.2 Dosering och administreringsätt

Detta läkemedel måste administreras av en kvalificerad läkare med erfarenhet av intravitreala injektioner.

Dosering

Neovaskulär (våt) åldersrelaterad makuladegeneration (nAMD)

Rekommenderad dos är 6 mg (0,05 ml lösning) administrerat som intravitreal injektion var 4:e vecka (månatligen) för de 3 första doserna.

Därefter rekommenderas att 16 och/eller 20 veckor efter behandlingsstart göra en bedömning av sjukdomsaktiviteten baserat på resultaten avseende anatomi och/eller syn. Hos patienter utan sjukdomsaktivitet bör administrering av faricimab var 16:e vecka (var 4:e månad) övervägas. Hos patienter med sjukdomsaktivitet bör behandling var 8:e vecka (varannan månad) eller var 12:e vecka (var 3:e månad) övervägas. Om resultaten vad gäller anatomi och/eller syn förändras bör behandlingsintervallet justeras i enlighet därmed. Intervallet ska minskas om resultaten vad gäller anatomi och/eller syn försämras (se avsnitt 5.1). Det finns begränsade säkerhetsdata för behandlingsintervall på 8 veckor eller kortare mellan injektionerna (se avsnitt 4.4). Kontroller mellan behandlingsbesöken ska schemaläggas baserat på patientens status och läkarens bedömning, men det finns inget krav på månatliga kontroller mellan injektionerna.

Synnedstättning orsakad av diabetiskt makulaödem (DME) och makulaödem sekundärt till retinal venocklusion (RVO)

Rekommenderad dos är 6 mg (0,05 ml lösning) administrerat som en intravitreal injektion var 4:e vecka (månatligen), 3 eller fler på varandra följande, månatliga injektioner kan behövas.

Därefter individanpassas behandlingen med användning av en så kallad "treat-and-extend" behandlingsregim. Baserat på läkarens bedömning av resultatet avseende patientens anatomi och/eller syn kan behandlingsintervallet förlängas i steg om upp till 4 veckor. Om resultaten vad gäller anatomi och/eller syn förändras bör behandlingsintervallet justeras i enlighet därmed. Intervallet ska minskas om resultaten vad gäller anatomi och/eller syn försämras (se avsnitt 5.1). Behandlingsintervall kortare än 4 veckor och längre än 4 månader mellan injektionerna har inte studerats. Kontroller mellan behandlingsbesöken ska schemaläggas baserat på patientens status och läkarens bedömning, men det finns inget krav på månatliga kontroller mellan injektionerna.

Behandlingstid

Detta läkemedel är avsett för långtidsbehandling. Om resultaten avseende synskärpa och/eller anatomi visar att patienten inte har nytta av fortsatt behandling ska behandlingen sättas ut.

Uppskjutna eller missade doser

Om en dos skjuts upp eller missas ska patienten bedömas av läkare vid nästa möjliga besök och fortsätta doseringen beroende på läkarens bedömning.

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering krävs för patienter som är 65 år eller äldre (se avsnitt 5.2). Säkerhetsdata för nAMD- och RVO-patienter ≥ 85 år är begränsade (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av detta läkemedel hos en pediatrik population för indikationerna nAMD, DME och RVO.

Administreringssätt

Endast för intravitreal användning. Varje förfylld spruta eller injektionsflaska ska endast användas för behandling av ett öga.

Vabysmo ska inspekteras visuellt före administrering och ska inte användas om lösningen i den förfyllda sprutan eller injektionsflaskan innehåller partiklar eller är missfärgad.

Den intravitreal injektionen ska utföras under aseptiska förhållanden, vilket inkluderar användning av kirurgisk handdesinfektion, steril duk och sterilt ögonlocksspekulum (eller motsvarande). Patientens anamnes avseende överkänslighetsreaktioner ska utvärderas noga innan den

intravitreal injektionen utförs (se avsnitt 4.8). Adekvat anestesi och en topikal bredspektrum mikrobiocid ska administreras före injektionen för att desinfektera huden periokulärt, ögonlocket och ögats yta.

Förfylld spruta

Den förfyllda sprutan innehåller ett volymöverskott. Detta volymöverskott måste avlägsnas innan rekommenderad dos injiceras. Om hela volymen i den förfyllda sprutan injiceras kan det leda till överdosering.

För att avlägsna luftbubblor och överskottet av läkemedlet, tryck långsamt in kolven tills den nedre delen av gummiproppens rundning är i linje med 0,05 ml markeringen på sprutan (se avsnitten 4.9 och 6.6).

Injektionsfilternålen (som ingår i förpackningen) ska föras in 3,5 till 4,0 mm posteriot om limbus in i glaskroppsrummet, den horisontella meridianen ska undvikas och kanylen riktas mot ögonglobens centrum. Injektionsvolymen 0,05 ml ges därefter långsamt. Vid efterföljande injektioner ska ett annat skleralt område användas.

Injektionsflaska

Injektionsnålen (30 G x ½ tum, ingår inte i förpackningen) ska föras in 3,5 till 4,0 mm posteriot om limbus in i glaskroppsrummet, den horisontella meridianen ska undvikas och kanylen riktas mot ögonglobens centrum. Injektionsvolymen 0,05 ml injiceras sedan långsamt. Vid efterföljande injektioner ska ett annat skleralt område användas.

Kontroll efter injektion

Efter injektionen ska läkemedel som inte använts och avfall kasseras enligt gällande anvisningar.

Omedelbart efter den intravitreal injektionen ska patienten kontrolleras med avseende på förhöjt intraokulärt tryck. Lämplig metod kan bestå av en kontroll avseende perfusion av synnervshuvudet eller tonometri. Steril utrustning för paracentes ska finnas tillgänglig för användning vid behov.

Efter intravitreal injektion ska patienten instrueras att utan dröjsmål rapportera alla symtom som tyder på endoftalmit (t.ex. försämrad syn, ögonsmärta, ögonrodnad, fotofobi, dimsyn).

Anvisningar om hantering av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Aktiva eller misstänkta okulära och periokulära infektioner.

Aktiv intraokulär inflammation.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och satsnummer dokumenteras.

Reaktioner relaterade till intravitreala injektioner

Intravitreala injektioner, inklusive injektioner av faricimab, har varit associerade med endoftalmit, intraokulär inflammation, regmatogen näthinneavlossning, näthinneruptur och iatrogen traumatisk katarakt (se avsnitt 4.8). Korrekt aseptisk injektionsteknik ska alltid användas vid administrering av Vabysmo. För att möjliggöra snabb och lämplig hantering ska patienten instrueras att utan dröjsmål rapportera alla symtom, såsom smärta, nedsatt syn, fotofobi, dimsyn, glaskroppsgrumlingar eller rodnad, vilka tyder på endoftalmit eller någon av ovanstående biverkningar. Patienter med högre frekvens av injektioner kan löpa större risk för komplikationer.

Förhöjt intraokulärt tryck

Övergående ökning av intraokulärt tryck (IOPn, intraocular pressure) har setts inom 60 minuter efter intravitreal injektioner, inklusive injektioner av faricimab (se avsnitt 4.8). Särskild försiktighet krävs hos patienter med otillräckligt kontrollerat glaukom (injecera inte Vabysmo när IOP är ≥ 30 mm Hg). I samtliga fall måste ökat intraokulärt tryck och perfusion av synnervshuvudet kontrolleras och behandlas adekvat.

Systemiska effekter

Systemiska biverkningar, inklusive arteriella tromboemboliska händelser, har rapporterats efter intravitreal injektion av vaskulär endotelial tillväxtfaktor (VEGF)-hämmare och det finns en teoretisk risk att dessa kan ha samband med VEGF-hämning. En låg incidens

av arteriella tromboemboliska händelser observerades i de kliniska studierna av faricimab hos patienter med nAMD, DME och RVO. Det finns begränsat med data gällande säkerhet av behandling med faricimab hos DME-patienter med högt blodtryck ($\geq 140/90$ mmHg) och vaskulär sjukdom, samt hos patienter ≥ 85 år med nAMD och RVO.

Immunogenicitet

Eftersom faricimab är ett terapeutiskt protein finns en risk för immunogenicitet (se avsnitt 4.8). Patienterna ska instrueras att informera sin läkare om alla tecken eller symtom på intraokulär inflammation, såsom försämrad syn, ögonsmärta, ökad känslighet för ljus, glaskroppsgrumlingar eller förvärrad ögonrodnad, vilka kan vara ett kliniskt tecken på överkänslighet mot faricimab (se avsnitt 4.8).

Bilateral behandling

Säkerhet och effekt för faricimab administrerat samtidigt i båda ögonen har inte studerats. Bilateral behandling kan orsaka bilaterala okulära biverkningar och/eller potentiellt leda till ökad systemisk exponering, vilket skulle kunna öka risken för systemiska biverkningar. Till dess att data om bilateral användning blir tillgängliga finns en teoretisk risk vid användning av faricimab.

Samtidig användning av andra VEGF-hämmare

Det finns inga data tillgängliga om samtidig användning av faricimab och VEGF-hämmande läkemedel i samma öga. Faricimab ska inte administreras samtidigt med andra VEGF-hämmande läkemedel (systemiska eller okulära).

Användning av andra injektionsnålar tillsammans med den förfyllda sprutan

Använd endast den förfyllda sprutan tillsammans med den medföljande injektionsfilternålen. Det finns inga kliniska data om användning av andra injektionsnålar tillsammans med den förfyllda sprutan.

Behandlingsuppehåll

Behandlingsuppehåll ska göras hos patienter med:

- Regmatogen näthinneavlossning, makula hål i stadium 3 eller 4, näthinneperforation. Behandlingen ska inte återupptas förrän adekvat rekonstruktion har utförts.
- Behandlingsrelaterad minskning av bästa korrigerade synskärpa (best corrected visual acuity, BCVA) med ≥ 30 bokstäver jämfört med den senaste synskärpekontrollen. Behandlingen ska inte återupptas tidigare än nästa schemalagda behandling.
- Ett intraokulärt tryck på ≥ 30 mm Hg.
- En subretinal blödning som inkluderar centrum av fovea eller en blödning som omfattar ≥ 50 % av lesionens totala yta.
- Utförd eller planerad intraokulär kirurgi inom de senaste eller kommande 28 dagarna. Behandlingen ska inte återupptas tidigare än vid nästa schemalagda behandling.

Ruptur i näthinnans pigmentepitel

Ruptur i näthinnans pigmentepitel (retinal pigment epithelial, RPE) är en komplikation efter avlossning av pigmentepitel (pigment epithelial detachment, PED) hos patienter med nAMD.

Riskfaktorer associerade med utveckling av ruptur i näthinnans pigmentepitel efter behandling med VEGF-hämmare för nAMD inkluderar stor och/eller hög pigmentepitelavlossning. Vid behandlingsstart med faricimab ska försiktighet iakttas hos patienter med dessa riskfaktorer för ruptur i näthinnans pigmentepitel. RPE-rupturer är vanliga hos nAMD-patienter med PED som behandlas med intravitreal injektioner av VEGF-hämmare, inklusive faricimab. Frekvensen av RPE-ruptur var högre i faricimabgruppen (2,9 %) än i afliberceptgruppen (1,5 %). De flesta händelserna inträffade under laddningsfasen, var lindriga till måttliga och påverkade inte synen.

Populationer med begränsade data

Det finns endast begränsad erfarenhet av behandling av nAMD- och RVO-patienter ≥ 85 år och DME-patienter med diabetes typ 1, patienter med HbA1c över 10 %, patienter med högrisk proliferativ diabetisk retinopati (DR), högt blodtryck ($\geq 140/90$ mmHg) och vaskulär sjukdom, bibehållna doseringsintervall kortare än var 8:e vecka (Q8W) samt nAMD-, DME- och RVO-patienter med aktiva systemiska infektioner. Det finns begränsad säkerhetsinformation om bibehållna doseringsintervall var 8:e vecka eller kortare och dessa kan vara associerade med en högre risk för okulära och systemiska biverkningar, inklusive allvarliga biverkningar. Det finns inte heller någon erfarenhet av behandling med faricimab hos

diabetespatienter eller RVO-patienter med okontrollerad hypertoni och patienter med RVO som inte haft effekt av tidigare behandling. Läkaren ska beakta denna brist på information vid behandling av dessa patienter.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Polysorbat

Detta läkemedel innehåller 0,02 mg polysorbat per 0,05 ml dos. Patienter som är överkänsliga mot polysorbat ska inte ta detta läkemedel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts. Baserat på faricimabs metabolism och eliminering (se avsnitt 5.2) förväntas inga läkemedelsinteraktioner. Faricimab ska emellertid inte administreras samtidigt med andra systemiska eller okulära anti-VEGF-läkemedel (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandling och i minst 3 månader efter den sista intravitreal injektionen av faricimab.

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av faricimab hos gravida kvinnor. Den systemiska exponeringen är låg efter okulär administrering av Vabysmo, men på grund av dess verkningsmekanism (dvs. VEGF-hämning) måste faricimab betraktas som potentiellt teratogent och embryo-/fetotoxiskt (se avsnitt 5.3).

Faricimab ska inte användas under graviditet om inte den potentiella nyttan överväger den potentiella risken för fostret.

Amning

Det är okänt om faricimab utsöndras i bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Vabysmo ska inte användas under amning. Ett beslut ska fattas om amningen ska avbryta eller om behandlingen med faricimab ska avbrytas/avstås efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Inga effekter på reproduktionsorgan eller fertilitet observerades hos cynomolgusapa i en 6-månadersstudie med faricimab (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vabysmo har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Tillfälliga synstörningar kan förekomma efter

den intravitreal injektionen och tillhörande ögonundersökning. Patienten ska inte framföra fordon eller använda maskiner förrän synen har återställts tillräckligt.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De oftast rapporterade biverkningarna var katarakt (10 %), konjunktivalblödning (7 %), glaskroppsavlossning (4 %), förhöjt IOP (4 %), glaskroppsgtrumlingar (4 %), ögonsmärta (3 %) och ruptur i näthinnans pigmentepitel (endast nAMD) (3 %).

De allvarligaste biverkningarna var uveit (0,5 %), endoftalmit (0,4 %), vitrit (0,4 %), näthinneruptur (0,2 %), regmatogen näthinneavlossning (0,1 %) och traumatisk katarakt (< 0.1 %) (se avsnitt 4.4).

Biverkningar i tabellform

Biverkningarna som har rapporterats i kliniska studier eller vid uppföljning efter godkännande för försäljning är listade enligt MedDRA:s organsystemklass och ordnade efter frekvens enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) eller ingen känd frekvens (frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvenskategori efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Frekvens av biverkningar

Organsystem enligt MedDRA	Frekvenskategori
---------------------------	------------------

Ögon	
Katarakt	Vanliga
Konjunktivalblödning	Vanliga
Glaskroppsavlossning	Vanliga
Förhöjt intraokulärt tryck	Vanliga
Glaskroppsgрумlingar	Vanliga
Ruptur i näthinnans pigmentepitel (endast nAMD)	Vanliga
Ögonsmärta	Vanliga
Kornealabrasion	Mindre vanliga
Ögonirritation	Mindre vanliga
Ökad tårbildning	Mindre vanliga
Dimsyn	Mindre vanliga
Ögonklåda	Mindre vanliga
Okulärt obehag	Mindre vanliga
Okulär hyperemi	Mindre vanliga
Irit	Mindre vanliga
Minskad synskärpa	Mindre vanliga
Uveit	Mindre vanliga
Endoftalmit	Mindre vanliga
Känsla av främmande kropp i ögat	Mindre vanliga
Glaskroppsbloodning	Mindre vanliga
Virit	Mindre vanliga
Iridocyklit	Mindre vanliga
Konjunktival hyperemi	Mindre vanliga
Smärta vid injektion	Mindre vanliga
Näthinneruptur	Mindre vanliga
Regmatogen näthinneavlossning	Mindre vanliga

Övergående nedsättning av synskärpan	Sällsynta
Traumatisk katarakt	Sällsynta
Retinal vaskulit*	Ingen känd frekvens
Retinal ocklusiv vaskulit*	Ingen känd frekvens

Termer markerade med asterisk (*) är biverkningar som har identifierats baserat på spontanrapporter efter godkännande för försäljning. Då dessa biverkningar rapporteras frivilligt från en okänd populationsstorlek är det inte alltid möjligt att tillförlitligt beräkna frekvensen.

Beskrivning av valda biverkningar

Retinal vaskulit och retinal ocklusiv vaskulit

Sällsynta fall av retinal vaskulit och/eller retinal ocklusiv vaskulit har rapporterats spontant efter godkännande för försäljning (se avsnitt 4.4). Retinal vaskulit och retinal ocklusiv vaskulit har också rapporterats hos patienter som behandlats med intravitreal injektioner.

Produktklassrelaterade biverkningar

Det är en teoretisk risk för arteriella tromboemboliska biverkningar, inklusive stroke och hjärtinfarkt vid intravitreal användning av VEGF-hämmare. Ett lågt antal incidenter av artäriella tromboemboliska biverkningar observerades i kliniska studier med faricimab hos patienter med nAMD, DME och RVO (se avsnitt 4.4).

Genomgående vid dessa indikationer observerades ingen noterbar skillnad mellan grupperna som behandlades med faricimab eller jämförande behandling.

Immunogenicitet

Det finns en risk för immunsvår hos patienter som behandlas med faricimab (se avsnitt 4.4). Efter dosering av faricimab i upp till 112 (nAMD), 100 (DME) och 72 (RVO) veckor, påvisades behandlingsrelaterade antikroppar mot faricimab hos cirka 13,8 %, 9,6 % och 14,4 % av patienterna med nAMD, DME respektive RVO randomiserade till faricimab. Det är för närvarande oklart vilken klinisk betydelse antikroppar mot faricimab har för patientsäkerheten. Incidensen av intraokulär inflammation hos patienter med anti-faricimab antikroppar var 12/98 (12,2 %; nAMD), 15/128 (11,7 %; DME) och 9/95 (9,5 %; RVO) och hos patienter utan anti-faricimab antikroppar var den 8/562 (1,4 %; nAMD), 5/1124 (0,4%; DME) och 10/543 (1,8 %; RVO). Incidensen av allvarliga okulära biverkningar hos patienter positiva för antikroppar mot faricimab var 6/98 (6,1 %; nAMD), 14/128 (10,9 %; DME) och 7/95 (7,4 %; RVO) och hos patienter negativa för antikroppar mot faricimab var den 23/562 (4,1 %; nAMD), 45/1124 (4,0 %; DME) och 34/543 (6,3 %; RVO). Anti-faricimab antikroppar var inte associerade med påverkan på klinisk effekt eller systemisk farmakokinetik.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta

biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Överdoser med en större injektionsvolym än den rekommenderade kan höja det intraokulära trycket. I händelse av överdoser ska IOP övervakas och om behandlade läkare anser det nödvändigt ska lämplig behandling sättas in.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Oftalmologiska preparat/antineovaskulariseringspreparat, ATC-kod: S01LA09.

Verkningsmekanism

Faricimab är en humaniserad bispecifik immunglobulin G1-(IgG1)-antikropp vars effekt bygger på hämning av två skilda signalvägar genom neutralisering av både angiopoietin-2 (Ang-2) och vaskulär endotelial tillväxtfaktor A (VEGF-A).

Ang-2 orsakar vaskulär instabilitet genom att bidra till endotelial destabilisering, pericyt förlust och patologisk angiogenes, och förstärker därmed vaskulärt läckage och inflammation. Det sensibiliserar också blodkärl för VEGF-A:s aktivitet vilket leder till

ytterligare vaskulär destabilisering. Ang-2 och VEGF-A ökar synergistiskt vaskulär permeabilitet och stimulerar neovaskularisering.

Genom att hämma både Ang-2 och VEGF-A minskar faricimab vaskulär permeabilitet och inflammation, hämmar patologisk angiogenes och återställer vaskulär stabilitet.

Farmakodynamisk effekt

I sex fas III-studier som beskrivs nedan observerades en suppression vid okulära koncentrationer av fritt Ang-2 och fritt VEGF-A imedian vid studiestart från dag 7 och framåt.

nAMD

I studierna TENAYA och LUCERNE användes objektiva, förspecificerade kriterier för synskärpa och anatomi samt behandlande läkares kliniska bedömning som underlag för behandlingsbeslut vid tidpunkterna för bedömning av sjukdomsaktiviteten (vecka 20 och vecka 24).

Genomsnittlig minskning av central retinal tjocklek (central subfield thickness, CST) från studiestart till besöken för primärt effektmått (genomsnitt av veckor 40-48) var jämförbara med de som observerades för aflibercept med $-137 \mu\text{m}$ och $-137 \mu\text{m}$ hos patienter som behandlades med faricimab doserat upp till var 16:e vecka (Q16W) jämfört med $-129 \mu\text{m}$ och $-131 \mu\text{m}$ med aflibercept i TENAYA respektive LUCERNE. Denna genomsnittliga reduktion av CST kvarstod till och med år 2.

Vecka 48 sågs i båda studierna en jämförbar effekt av faricimab och aflibercept på minskningen av intraretinal vätska (intraretinal fluid, IRF), subretinal vätska (subretinal fluid, SRF) och avlossning av pigmentepitelet (PED). Effekterna på IRF, SRF, och PED kvarstod vid år 2. Även jämförbara förändringar av total koroidal neovaskularisering- (choroidal neovascularisation, CNV) lesionsområde och minskningar av CNV-läckageyta från studiestart observerades i behandlingsarmarna för de patienter som fick faricimab och de patienter som fick aflibercept.

DME

I studierna YOSEMITE och RHINE ingick anatomiska parametrar relaterade till makulaödem i de bedömningar av sjukdomsaktiviteten som användes som underlag för behandlingsbeslut.

De genomsnittliga minskningarna av CST från studiestart till besöken för kontroll av det primära effektmåttet (genomsnitt för vecka 48-56) var numeriskt större än de som observerades med aflibercept: -207 μm och -197 μm hos patienterna behandlade med faricimab var 8:e vecka (Q8W) respektive med justerbar dosering av faricimab upp till var 16:e vecka (Q16W) jämfört med -170 μm hos patienterna som behandlades med aflibercept var 8:e vecka (Q8W) i YOSEMITE. I RHINE var resultaten 196 μm , 188 μm respektive 170 μm . Konsekventa minskningar av CST observerades till och med år 2. I båda studierna uppnådde större andelar av patienterna i båda faricimabarmarna frånvaro av IRF och frånvaro av DME (definierat som CST under 325 μm) över tid till och med år 2 jämfört med aflibercept.

RVO

I fas III-studier på patienter med grenvensockklusion (BRVO, BALATON) och central/hemiretinal venockklusion (C/HRVO; COMINO) observerades minskningar av genomsnittlig CST från studiestart till vecka 24 med faricimab Q4W och var jämförbara med de som sågs med aflibercept var 4:e vecka (Q4W). Den genomsnittliga CST-minskningen från studiestart till vecka 24 var 311,4 µm för faricimab Q4W jämfört med 304,4 µm för aflibercept Q4W i BALATON och 461,6 µm jämfört med 448,8 µm i COMINO för faricimab respektive aflibercept. CST-minskningen bibehölls efter vecka 72 då patienterna övergick till justerbar dosering av faricimab upp till Q16W doseringsintervall.

Jämförbar andel av patienter i både faricimab Q4W och aflibercept Q4W-armarna uppnådde frånvaro av IRF, frånvaro av SRF och frånvaro av makulaödem (definierat som ett CST under 325 µm) över tid till och med vecka 24 i båda studierna. Dessa resultat bibehölls efter vecka 72 då patienterna övergick till justerbar dosering av faricimab upp till Q16W doseringsintervall.

Klinisk effekt och säkerhet

nAMD

Säkerhet och effekt för faricimab bedömdes i två 2-åriga, randomiserade, dubbelmaskerade non-inferiority multicenterstudier med aktiv kontroll hos patienter med nAMD: studierna TENAYA och LUCERNE. Totalt rekryterades 1 329 patienter varav 1135 (85 %) av patienterna fullföljde studien till och med vecka 112. Totalt fick 1 326 patienter minst en dos

(varav 664 fick faricimab). Patienterna var mellan 50 och 99 år och genomsnittlig ålder [standardavvikelse, SD] var 75,9 [8,6] år.

I båda studierna randomiserades patienterna i förhållandet 1:1 till en av två behandlingsgrupper:

- Faricimab 6 mg upp till Q16W efter fyra initiala månatliga doser
- Aflibercept 2 mg Q8W efter tre initiala månatliga doser.

Efter de första fyra månatliga doserna (vecka 0, 4, 8 och 12) fick patienterna randomiserade till faricimabgruppen behandling var 16:e vecka (Q16W), var 12:e vecka (Q12W) eller var 8:e vecka (Q8W) baserat på en bedömning av sjukdomsaktiviteten vecka 20 och 24. Bedömning av sjukdomsaktivitet grundades på objektiva förspecificerade kriterier för synskärpa (BCVA) och anatomi (CST) samt behandlande läkares kliniska bedömning av förekomsten av makulablödning eller sjukdomsaktivitet beroende på nAMD som kräver behandling (endast vecka 24). Patienterna stod kvar på dessa fasta doseringsintervall fram till vecka 60 utan kompletterande behandling. Vid vecka 60 överfördes patienterna i faricimab-gruppen till en justerbar doseringsregim, där behandlingsintervallet kunde ändras med 4 veckorssteg (upp till var 16:e vecka Q16W) eller reduceras med upp till 8 veckorssteg (ned till Q8W), baserat på en automatiserad objektiv bedömning med förspecificerade visuella (BCVA) och anatomiska (CST och makulablödning) sjukdomsaktivitetskriterier. Patienter i aflibercept-gruppen kvarstod på dosering var 8:e vecka (Q8W) under hela studieperioden. Studiedurationen var 112 veckor i båda studierna.

Resultat

Båda studierna visade effekt avseende det primära effektmåttet, definierat som genomsnittlig förändring av BCVA från studiestart till genomsnittet för besöken vecka 40, 44 och 48, mätt som ETDRS-(Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)-bokstavspoäng (tabell 2 och tabell 3). I båda studierna var genomsnittlig förändring av BCVA från studiestart inte sämre (non-inferior) hos patienterna behandlade med faricimab upp till Q16W jämfört med patienterna behandlade med aflibercept Q8W vid år 1 och dessa synförbättringar kvarstod vid vecka 112. Förbättringar av BCVA från studiestart till vecka 112 visas i figur 1.

Andelen patienter på vart och ett av de olika behandlingsintervallen vecka 112 i TENAYA respektive LUCERNE var:

- Q16W, 59 % och 67 %
- Q12W, 15 % och 14 %
- Q8W, 26 % och 19 %

Tabell 2: Effektergebnat vid besöken för kontroll av primärt effektmått^a och vid år 2^b i TENAYA

Effektergebnat	TENAYA			
	År 1		År 2	
	Faricimab upp till Q16W n = 334	Aflibercept Q8W n = 337	Faricimab upp till Q16W n = 334	Aflibercept Q8W n = 337
	5,8	5,1	3,7	3,3

Genomsnittlig förändring av BCVA mätt som ETDRS-bokstavspoäng från studiestart (95 % KI)	(4,6, 7,1)	(3,9, 6,4)	(2,1, 5,4)	(1,7, 4,9)
Skillnad i LS-medelvärde (95 % KI)	0,7 (-1,1, 2,5)		0,4 (-1,9, 2,8)	
Andel patienter med förbättring med ≥ 15 bokstäver från studiestart (CMH-viktad 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 %)
Skillnad i CMH-viktad % (95 % KI)	4,3 % (-1,6 %, 10,1 %)		5,6 % (-0,7 %, 11,9 %)	
Andel patienter utan minskning med	95,4 % (93,0 %, 97,7 %)	94,1 % (91,5 %, 96,7 %)	92,1 % (89,1 %, 95,1 %)	88,6 % (85,1 %, 92,2 %)

≥15 bokstäver från studiestart (CMH-viktad andel, 95 % KI)				
Skillnad i CMH-viktad % (95 % KI)	1,3 % (-2,2 %, 4,8 %)		3,4 % (-1,2 %, 8,1 %)	

^aGenomsnitt för vecka 40, 44 och 48

^bGenomsnitt för vecka 104, 108, 112

BCVA: Bästa korrigerade synskärpa

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

KI: Konfidensintervall

LS: Minsta kvadrat

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel-metod; ett statistiskt test som ger ett estimat av ett samband med ett binärt utfall och används för analys av kategoriska variabler.

Tabell 3: Effektförändring vid besöken för kontroll av primärt effektmått^a och vid år 2^b i LUCERNE

Effektförändring	LUCERNE			
	År 1		År 2	
	Faricimab upp till Q16W n = 331	Aflibercept Q8W n = 327	Faricimab upp till Q16W n = 331	Aflibercept Q8W n = 327
Genomsnittlig förändring	6,6 (5,3, 7,8)	6,6 (5,3, 7,8)	5,0 (3,4, 6,6)	5,2 (3,6, 6,8)

av BCVA mätt som ETDRS-bokst avspoäng från studiestart (95 % KI)				
Skillnad i LS-medelvär de (95 % KI)	0,0 (-1,7, 1,8)		-0,2 (-2,4, 2,1)	
Andel patienter med förbättring med ≥15 bokstäv er från studiestart (CMH-viktad 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 %)
Skillnad i CMH-viktad % (95 % KI)	-2,0 % (-8,3 %, 4,3 %)		1,1 % (-5,4 %, 7,6 %)	
Andel patienter utan minskning med ≥15 bokstäv er från	95,8 % (93,6 %, 98,0 %)	97,3 % (95,5 %, 99,1 %)	92,9 % (90,1 %, 95,8 %)	93,2 % (90,2 %, 96,2 %)

studiestart (CMH-viktad andel, 95 % KI)				
Skillnad i CMH-viktad % (95 % KI)	-1,5 % (-4,4 %, 1,3 %)		-0,2 % (-4,4 %, 3,9 %)	

^aGenomsnitt för vecka 40, 44 och 48; ^bGenomsnitt för vecka 104, 108, 112

BCVA: Bästa korrigerade synskärpa

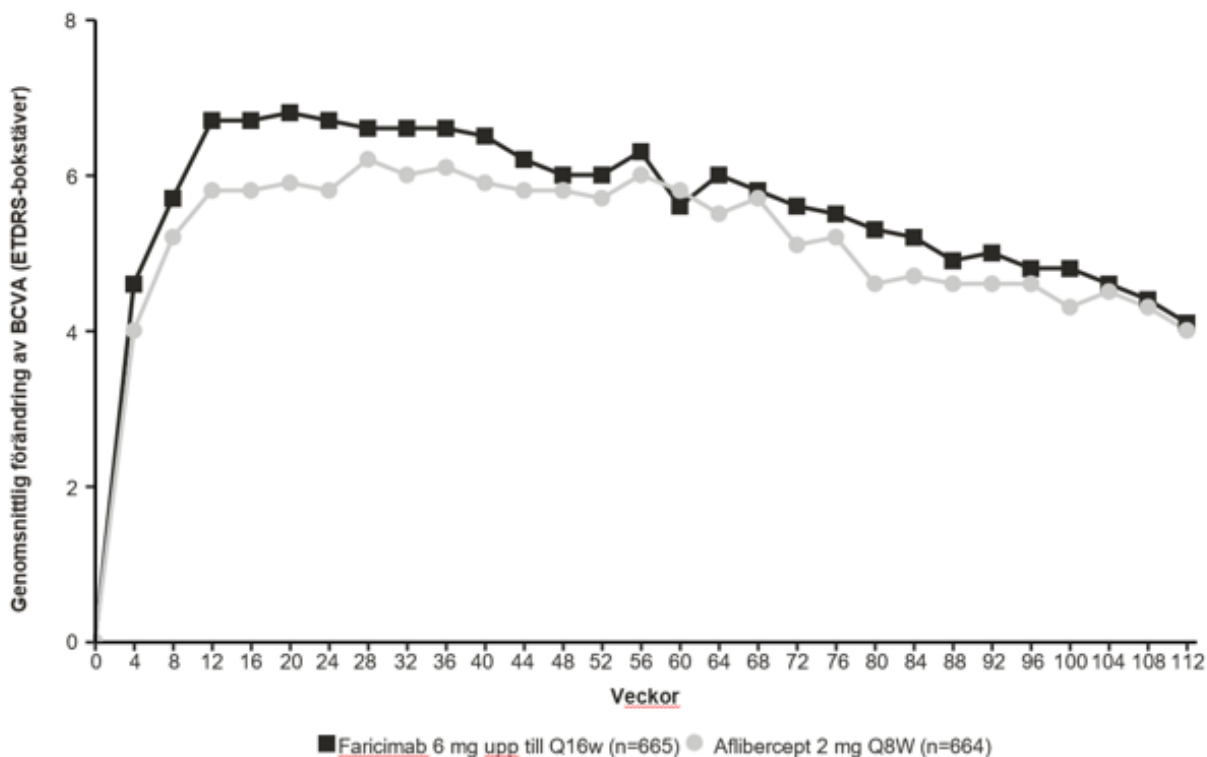
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

KI: Konfidensintervall

LS: Minsta kvadrat

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel-metod; ett statistiskt test som ger ett estimat av ett samband med ett binärt utfall och används för analys av kategoriska variabler.

Figur 1: Genomsnittlig förändring av synskärpa från studiestart till år 2 (vecka 112); sammanslagna data från studierna TENAYA och LUCERNE



I både TENAYA och LUCERNE var förbättringarna av BCVA och CST från studiestart till vecka 60 jämförbara för de två behandlingsarmarna och överensstämde med dem som sågs vecka 48.

Vid vecka 60 var 46 % av patienterna i både TENAYA och LUCERNE på ett Q16W behandlingsintervall. Av dessa kvarstod 69 % av patienterna i båda studierna på Q16W till och med vecka 112 utan reducerat behandlingsintervall.

Vid vecka 60 var 80 % respektive 78 % av patienterna i TENAYA och LUCERNE på \geq Q12W behandlingsintervall (Q16W eller Q12W). Av dessa kvarstod 67 % respektive 75 % av patienterna på \geq Q12W behandlingsintervall till och med vecka 112 utan reducerat behandlingsintervall under Q12W.

Vid vecka 60 var 33 % av patienterna i både TENAYA och LUCERNE på ett Q12W behandlingsintervall. Av dessa kvarstod 3,2 %

respektive 0 % av patienterna i TENAYA och LUCERNE på behandlingsintervall Q12W till och med vecka 112.

Vid vecka 60 var 20 % respektive 22 % av patienterna i TENAYA och LUCERNE på Q8W behandlingsintervall. Av dessa kvarstod 34 % respektive 30 % av patienterna i TENAYA och LUCERNE på behandlingsintervall Q8W till och med vecka 112.

Effektresultat i samtliga utvärderingsbara subgrupper (t.ex. ålder, kön, etnicitet, synskärpa vid studiestart, lesionstyp, lesionsstorlek) i vardera studie och i den poolade analysen överensstämde med resultaten i de totala populationerna.

I studierna visade faricimab administrerat upp till Q16W på förbättringar i det förspecificerade effektmåttet för frågeformuläret NEI VFQ-25 (National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25) med genomsnittlig förändring, från studiestart till vecka 48, i sammansatt poäng, som var jämförbara med aflibercept Q8W och som förbättrades med minst 4 poäng. Omfattningen av dessa förändringar motsvarar en förbättring av BCVA med 15 bokstäver.

Förekomsten av okulära biverkningar i studieögat var 53,9 % och 52,1 % och icke-okulära biverkningar var 73,3 % och 74,3 %, till och med vecka 112 i faricimab- respektive afliberceptarmarna (se avsnitt 4.4 och 4.8).

DME

Säkerhet och effekt för faricimab hos patienter med DME bedömdes i två 2-åriga, randomiserade, dubbelmaskerade

non-inferiority multicenterstudier med aktiv kontrollgrupp (YOSEMITE och RHINE). Totalt rekryterades 1 891 patienter till de två studierna, varav 1 622 (86 %) slutförde studierna till och med vecka 100. Totalt behandlades 1 887 patienter med minst en dos till och med vecka 56 (varav 1 262 med faricimab). Patienterna var mellan 24 och 91 år och genomsnittlig [SD] ålder var 62,2 [9,9] år. Den totala populationen inkluderade både patienter som inte tidigare behandlats med VEGF-hämmare (78 %) och patienter som före studieinklusion (22 %) hade behandlats med en VEGF-hämmare. I båda studierna randomiserades patienterna i förhållandet 1:1:1 till en av tre behandlingsgrupper:

- Faricimab 6 mg Q8W efter de första 6 månatliga doserna.
- Faricimab 6 mg med justerbar dosering upp till Q16W administrerat med 4, 8, 12 eller 16 veckors intervaller efter de första 4 månatliga doserna.
- Aflibercept 2 mg Q8W efter de första 5 månatliga doserna.

I gruppen med justerbar dosering Q16W följde doseringen en standardiserad treat-and-extend behandlingsregim. Intervallet kunde ökas i 4-veckorssteg eller minskas i 4- eller 8-veckorssteg baserat på resultat avseende anatomi och/eller syn med användning av data erhållna endast vid besöken för administrering av studieläkemedlet.

Resultat

Båda studierna visade effekt avseende det primära effektmåttet definierat som genomsnittlig förändring av BCVA från studiestart till år 1 (genomsnitt för besöken vecka 48, 52 och 56) mätt som

ETDRS-bokstavspoäng. I båda studierna var förändringen av BCVA från studiestart inte sämre (non-inferior) hos patienterna behandlade med faricimab upp till Q16W än hos patienterna behandlade med aflibercept Q8W vid år 1 och dessa synförbättringar kvarstod under år 2.

Efter 4 initiala månatliga doser kunde patienterna som fått faricimab med justerbar dosering upp till Q16W ha fått totalt minst 6 och högst 21 injektioner till och med vecka 96. Vecka 52 uppnådde 74 % och 71 % av dessa patienter ett doseringsintervall på Q16W eller Q12W i YOSEMITE respektive RHINE (53 % och 51 % på Q16W och 21 % och 20 % på Q12W). Av dessa patienter stod 75 % och 84 % kvar på dosering \geq Q12W utan minskning av intervallet till under Q12W till och med vecka 96. Av patienterna på Q16W vecka 52 stod 70 % och 82 % av patienterna kvar på dosering Q16W utan minskning av intervallet till och med vecka 96 i YOSEMITE respektive RHINE. Vecka 96 uppnådde 78 % av patienterna i faricimabgruppen med justerbar dosering upp till Q16W ett doseringsintervall på Q16W eller Q12W i båda studierna (60 % respektive 64 % på Q16W, 18 % respektive 14 % på Q12W). Hos 4 % och 6 % av patienterna förlängdes doseringsintervallet till Q8W och \leq Q8W kvarstod till och med vecka 96. 3 % och 5 % behandlades endast Q4W i YOSEMITE respektive RHINE till och med vecka 96.

Detaljerade resultat från analyserna i studierna YOSEMITE och RHINE listas i tabell 4, tabell 5 och figur 2 nedan.

Tabell 4: Effekresultat vid besöken år 1^a och år 2^b för mätning av primärt effektmått i YOSEMITE

Effektresultat	YOSEMITE					
	År 1			År 2		
	Faricimab Q8W n=315	Faricimab justerbar dosering upp till Q16W n=313	Aflibercept Q8W n=312	Faricimab Q8W n=315	Faricimab justerbar dosering upp till Q16W n=313	Aflibercept Q8W n=312
Genomsnittlig förändring av BCVA mätt som ETDRS-bokstavspöäng från studiestart (97,5% KI år 1 och 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)
Skillnad i LS-medelvärde (97,5 % KI år 1,	-0,2 (-2,0, 1,6)	0,7 (-1,1, 2,5)		-0,7 (-2,6, 1,2)	-0,7 (-2,5, 1,2)	

Effektresultat	YOSEMITE					
	År 1			År 2		
	Faricimab Q8W n=315	Faricimab justerbar dosering upp till Q16W n=313	Aflibercept Q8W n=312	Faricimab Q8W n=315	Faricimab justerbar dosering upp till Q16W n=313	Aflibercept Q8W n=312
95 % KI år 2)						
Andel patienter med minst 15 bokstävers förbättring av BCVA från studiestart (CMH-viktad andel, 95 % KI år 1 och 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 %)
Skillnad i CMH-vikt	-2,6 %	3,5 %		-0,2 %	0,2 %	

Effektresultat	YOSEMITE					
	År 1			År 2		
	Faricimab Q8W n=315	Faricimab justerbar dosering upp till Q16W n=313	Aflibercept Q8W n=312	Faricimab Q8W n=315	Faricimab justerbar dosering upp till Q16W n=313	Aflibercept Q8W n=312
ad % (95 % KI år 1 och år 2)	(-10,0 %, 4,9 %)	(-4,0 %, 11,1 %)		(-8,2 %, 7,8 %)	(-7,6 %, 8,1 %)	
Andel patienter som undvek minskning av BCVA med minst 15 bokstäver från studiestart (CMH-vidgad andel,	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 %)

Effektresultat	YOSEMITE					
	År 1			År 2		
	Faricimab Q8W n=315	Faricimab justerbar dosering upp till Q16W n=313	Aflibercept Q8W n=312	Faricimab Q8W n=315	Faricimab justerbar dosering upp till Q16W n=313	Aflibercept Q8W n=312
95 % KI (år 1 och år 2)						
Skillnad i CMH-viktad % (95 % KI år 1 och 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 %)	

^aGenomsnitt för vecka 48, 52 och 56. ^bGenomsnitt för vecka 92, 96 och 100.

BCVA: Bästa korrigerade synskärpa

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

LS: Minsta kvadrat

KI: Konfidensintervall

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel-metod; ett statistiskt test som ger ett estimat av ett samband med ett binärt utfall och används för analys av kategoriska variabler.

Observera: CMH-viktad % för afliberceptarmen redovisas för jämförelsen mellan faricimab Q8W och aflibercept. Dock är motsvarande CMH-viktad % för justerbart faricimab jämfört med aflibercept ungefär densamma som visas ovan.

Tabell 5: Effekresultat vid besöken år 1^a för kontroll av det primära effektmåttet och år 2^b i RHINE

Effekresultat	RHINE					
	År 1			År 2		
	Faricimab Q8W n = 317	Faricimab justerbart dose ring up p till Q16W n = 319	Aflibercept Q8W n = 315	Faricimab Q8W n = 317	Faricimab justerbart dose ring up p till Q16W n = 319	Aflibercept Q8W n = 315
Genomsnittlig förändring av BCVA mätt som ETDRS-bokstavspoäng från studiestart	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)

Effektresultat	RHINE					
	År 1			År 2		
	Faricimab Q8W n = 317	Faricimab justerad dosering upp till Q16W n = 319	Aflibercept Q8W n = 315	Faricimab Q8W n = 317	Faricimab justerad dosering upp till Q16W n = 319	Aflibercept Q8W n = 315
(97,5% KI år 1 och 95 % KI år 2)						
Skillnad i LS-medelvärde (97,5 % KI år 1, 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 patienter med minst 15 boks tävers förbättring av	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 %)

Effektresultat	RHINE					
	År 1			År 2		
	Faricimab Q8W n = 317	Faricimab justerbär dose ring up p till Q16W n = 319	Aflibercept Q8W n = 315	Faricimab Q8W n = 317	Faricimab justerbär dose ring up p till Q16W n = 319	Aflibercept Q8W n = 315
BCVA från studiestart (CMH-vidktad andel, 95 % KI år 1 och år 2)						
Skillnad i CMH-vidktad % (95 % KI år 1 och 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 %)	
Andel patienter som	98,9 % (97,6 % ,	98,7 % (97,4 % ,	98,6 %	96,6 % (94,4 %, 98,8 %)	96,8 %	97,6 %

Effektresultat	RHINE					
	År 1			År 2		
	Faricimab Q8W n = 317	Faricimab justerad dosering upp till Q16W n = 319	Aflibercept Q8W n = 315	Faricimab Q8W n = 317	Faricimab justerad dosering upp till Q16W n = 319	Aflibercept Q8W n = 315
Undvek minskning av BCVA med minst 15 bokstäver från studiestart (CMH-viktad andel, 95 % KI år 1 och år 2)	100,0 %	100,0 %	(97,2 %, , 99,9 %)		(94,8 %, , 98,9 %)	(95,7 %, , 99,5 %)
Skillnad i CMH-viktad %	0,3 % (-1,6 %, 2,1 %)	0,0 % (-1,8 %, 1,9 %)		-1,0 % (-3,9 %, 1,9 %)	-0,7 % (-3,5 %, 2,0 %)	

Effektresultat	RHINE					
	År 1			År 2		
	Faricimab Q8W n = 317	Faricimab justerbart dosering upp till Q16W n = 319	Aflibercept Q8W n = 315	Faricimab Q8W n = 317	Faricimab justerbart dosering upp till Q16W n = 319	Aflibercept Q8W n = 315
(95 % KI år 1 och år 2)						

^aGenomsnitt för vecka 48, 52 och 56. ^bGenomsnitt för vecka 92, 96 och 100.

BCVA: Bästa korrigerade synskärpa

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

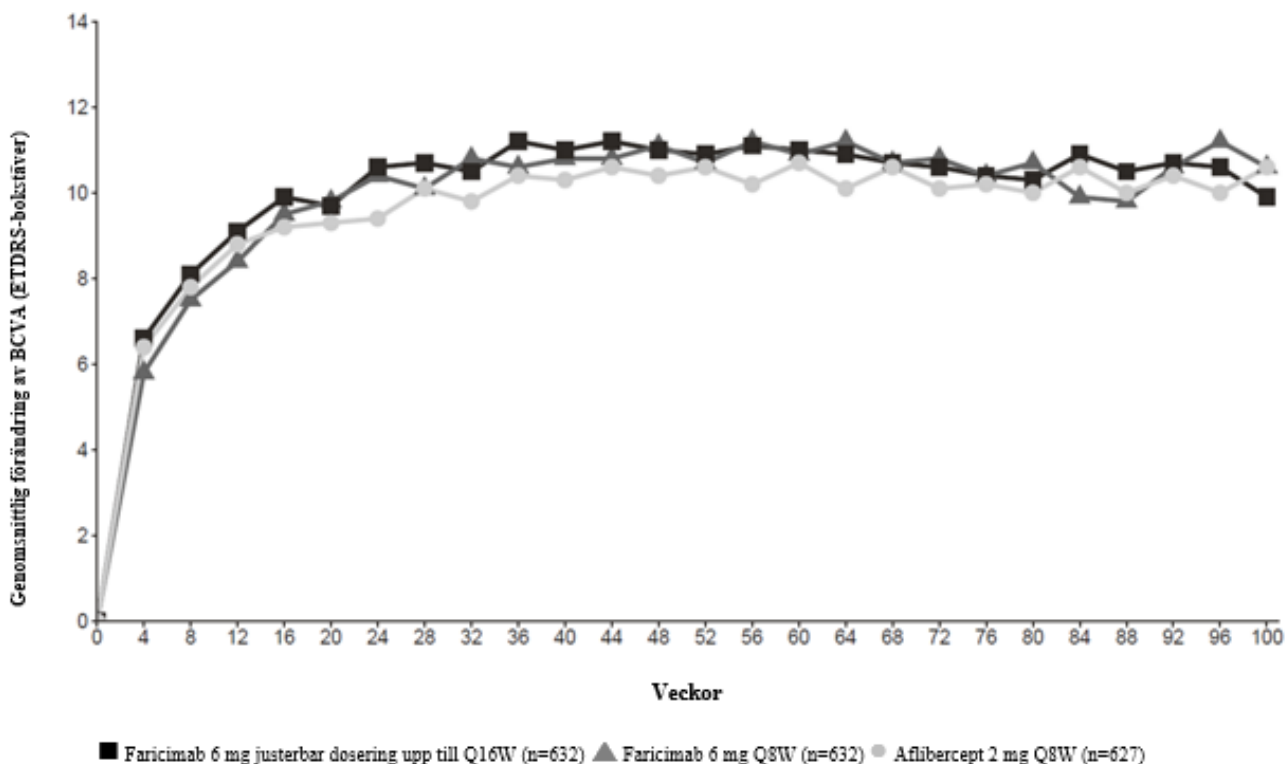
LS: Minsta kvadrat

KI: Konfidensintervall

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel-metod; ett statistiskt test som ger ett estimat av ett samband med ett binärt utfall och används för bedömning av kategoriska variabler.

Observera: CMH-viktad % för afliberceptarmen redovisas för jämförelsen mellan faricimab Q8W och aflibercept. Dock är motsvarande CMH-viktad % för justerbart faricimab jämfört med aflibercept ungefär densamma som visas ovan.

Figur 2. Genomsnittlig förändring av synskärpa från studiestart till år 2 (vecka 100); sammanslagna data från YOSEMITE och RHINE



Effektresultat hos patienter som var naiva för behandling med VEGF-hämmare före studiedeltagandet och hos alla övriga utvärderingsbara subgrupper (t.ex. ålder, kön, etnicitet, HbA1c vid studiestart, synskärpa vid studiestart) i respektive studie överensstämde med resultaten för de totala populationerna.

I studierna visade faricimab Q8W och faricimab med justerbar dosering upp till Q16W förbättringar i det förspecificerade effektmåttet för NEI VFQ-25 med genomsnittlig förändring från studiestart till vecka 52, sammansatta poäng som var jämförbara med aflibercept Q8W och som översteg tröskelvärdet på 4 poäng. Faricimab Q8W och faricimab med justerbar dosering upp till Q16W visade också kliniskt meningsfulla förbättringar i det förspecificerade effektmåttet för NEI VFQ-25 med förändring från studiestart till vecka 52 i poäng för aktiviteter på nära håll, aktiviteter på distans samt bilkörning, vilka var jämförbara med aflibercept Q8W. Omfattningen av dessa förändringar motsvarar en förbättring av BCVA med 15 bokstäver. Jämförbara andelar patienter behandlade med faricimab Q8W, faricimab med justerbar

dosering upp till Q16W och aflibercept Q8W upplevde en kliniskt meningsfull förbättring med ≥ 4 poäng från studiestart till vecka 52 i sammansatt poäng för NEI VFQ-25, ett förspecificerat effektmått. Dessa resultat kvarstod vecka 100.

Ytterligare ett huvudsakligt effektmått i DME-studierna var förändring i ETDRS-DRSS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Diabetic Retinopathy Severity Scale) från studiestart till vecka 52. Av de 1 891 patienter som inkluderades i studierna YOSEMITE och RHINE var 708 respektive 720 patienter utvärderingsbara för DR-effektmått.

ETDRS-DRSS-poängen låg mellan 10 och 71 vid studiestart.

Majoriteten av patienterna, cirka 60 %, hade måttlig till svår icke-proliferativ DR (DRSS 43/47/53) vid studiestart.

Andelen patienter som uppnådde förbättring med ≥ 2 steg och ≥ 3 steg på ETDRS-DRSS från studiestart till vecka 52 och vecka 96 visas i tabell 6 och tabell 7 nedan.

Tabell 6: Andel patienter som uppnådde förbättring med ≥ 2 och ≥ 3 steg på ETDRS-DRSS från studiestart till vecka 52 och till vecka 96 i YOSEMITE (DR-utvärderingsbar population)

	YOSEMITE					
	Vecka 52			Vecka 96		
	Faricima b Q8W n=237	Faricima b justerbar dosering	Afliberce pt Q8W n=229	Faricima b Q8W n=220	Faricima b justerbar dosering	Afliberce pt Q8W n=221

		upp till Q16W n=242			upp till Q16W n=234	
Andel patienter med ≥ 2 stegs förbättring på ETDRS-D RSS från studiestart (CMH-viktad andel)	46,0 %	42,5 %	35,8 %	51,4 %	42,8 %	42,2 %
Viktad skillnad (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 patienter med ≥ 3 stegs förbättring på ETDRS-D RSS från studiestart	16,8 %	15,5 %	14,7 %	22,4 %	14,6 %	20,9 %

rt (CMH-viktad andel)						
Viktad skillnad (95 % KI år 1 och 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-metod; ett statistiskt test som ger ett estimat av ett samband med ett binärt utfall och används för bedömning av kategoriska variabler.

Observera: CMH-viktad % för afliberceptarmen redovisas för jämförelsen mellan faricimab Q8W och aflibercept. Dock är motsvarande CMH-viktad % för justerbart faricimab jämfört med aflibercept ungefär densamma som visas ovan.

Tabell 7: Andel patienter som uppnådde förbättring med ≥ 2 och ≥ 3 steg på ETDRS-DRSS från studiestart till vecka 52 och till vecka 96 i RHINE (DR-utvärderingsbar population)

	RHINE					
	Vecka 52			Vecka 96		
	Faricimab Q8W n = 231	Faricimab justerbar	Aflibercept Q8W n = 238	Faricimab Q8W n = 214	Faricimab justerbar	Aflibercept Q8W n = 203

		dosering upp till Q16W n = 251			dosering upp till Q16W n = 228	
Andel patienter med ≥2 stegs förbättri ng på ETDRS-D RSS från studiestar t (CMH-vik tad andel)	44,2 %	43,7 %	46,8 %	53,5 %	44,3 %	43,8 %
Viktad skillnad (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 patienter med ≥3 stegs förbättri ng på ETDRS-D RSS från	16,7 %	18,9 %	19,4 %	25,1 %	19,3 %	21,8 %

studiestart (CMH-viktad andel)						
Viktad skillnad (95 % KI år 1 och 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-metod; ett statistiskt test som ger ett estimat av ett samband med ett binärt utfall och används för bedömning av kategoriska variabler.

Observera: CMH-viktad % för afliberceptarmen redovisas för jämförelsen mellan faricimab Q8W och aflibercept. Dock är motsvarande CMH-viktad % för justerbart faricimab jämfört med aflibercept ungefär densamma som visas ovan.

Behandlingseffekter i utvärderingsbara subgrupper (t.ex. tidigare VGEF-behandling, ålder, kön, etnicitet, HbA1c vid studiestart och synskärpa vid studiestart) i respektive studie överensstämde med resultaten för den totala populationen.

Behandlingseffekter i subgrupper efter DR-svårighetsgrad vid studiestart skiljde sig från varandra och visade största

≥2-stegsförbättring på DRSS bland patienter med måttligt svår till svår icke-proliferativ DR, varav cirka 90 % uppnådde jämförbara förbättringar i alla behandlingsgrupper i båda studierna.

Förekomsten av okulära biverkningar i studieögat var 49,7%, 49,2% och 45,4% och icke-okulära biverkningar var 73,0%, 74,2% och 75,7% till och med vecka 100, i faricimab Q8W, faricimab upp till Q16W respektive aflibercept Q8W armarna (se avsnitt 4.4 och 4.8).

RVO

Säkerheten och effekten av faricimab utvärderades i två randomiserade, dubbelmaskerade, 72 veckor långa multicenterstudier på patienter med makulaödem sekundärt till BRVO (BALATON) eller CRVO/HRVO (COMINO). Jämförande data från aktiv kontroll är tillgängliga till och med månad 6.

Totalt rekryterades 1282 patienter (553 i BALATON och 729 i COMINO) till de två studierna, varav 1276 patienter behandlades med minst en dos till och med vecka 24 (641 med faricimab). Patienternas ålder var från 28 till 93 med ett medelvärde standardavvikelse [SD] på 64 [10,7] år, och 22 till 100 med ett medelvärde [standardavvikelser (SD)] på 65 [13,2] år i BALATON respektive COMINO.

Totalt 489 av de 553 patienter randomiserade till BALATON slutförde studien vid vecka 72; 263 patienter som initialt randomiserats till faricimab ("tidigare faricimab") och 267 patienter

som initialt randomiserats till aflibercept ("tidigare aflibercept") fick minst en dos faricimab under den justerbara doseringsfasen för faricimab.

Totalt 656 av 729 patienter randomiserade till COMINO fullföljde studien vid vecka 72; 353 tidigare faricimab-patienter och 342 tidigare afliberceptpatienter fick minst en dos faricimab under den justerbara doseringsfasen för faricimab.

I båda studierna randomiserades patienterna i förhållandet 1:1 till en av de två behandlingsarmarna fram till vecka 24

- Faricimab 6 mg var 4:e vecka (Q4W) i 6 på varandra följande månatliga doser
- Aflibercept 2 mg Q4W i 6 på varandra följande månatliga doser

Efter 6 initiala månatliga doser bytte patienter som initialt randomiserats till armen med aflibercept 2 mg till 6 mg faricimab, och kan ha fått faricimab 6 mg faricimab upp till en var 16:e vecka (Q16W) justerbar doseringsregim, där doseringsintervallet kunde ökas i steg om 4 veckor eller minskas med 4, 8 eller 12 veckor baserat på automatiserad objektiv utvärdering av prespecificerade visuella och anatomiska sjukdomsaktivitetskriterier.

Resultat

Båda studierna visade effekt avseende det primära effektmåttet, definierat som förändring av BCVA från studiestart till vecka 24, mätt med ETDRS bokstavspoäng. I båda studierna hade patienter som behandlades med faricimab Q4W en "inte sämre" (non-inferior) genomsnittlig förändring av BCVA från studiestart,

jämfört med patienter som behandlades med aflibercept Q4W, och dessa synförbättringar bibehölls till och med vecka 72 när patienterna övergick till en justerbar doseringsregim av Vabysmo upp till Q16W.

Mellan vecka 24 och vecka 68 uppnådde 81,5 % och 74,0 % av patienterna som fick justerbar dosering av faricimab 6 mg upp till Q16W ett doseringsintervall på \geq Q12W (Q16W eller Q12W) i BALATON respektive COMINO. Av dessa patienter fullföljde 72,1 % och 61,6 % minst en cykel på Q12W och bibehöll en dosering på \geq Q12W utan en intervallreduktion under Q12W till och med vecka 68 i BALATON respektive COMINO; 1,2 % och 2,5 % av patienterna fick endast en dosering Q4W till och med vecka 68 i BALATON respektive COMINO.

I studierna visade patienterna i faricimab Q4W-armen vid vecka 24 en förbättring av det förspecificerade effektmåttet, förändring från studiestart till vecka 24, i den sammansatta poäng NEI VFQ-25 som var jämförbar med aflibercept Q4W. Faricimab Q4W uppvisade även förbättring av det förspecificerade effektmåttet, förändring från studiestart till vecka 24, i NEI VFQ-25-aktiviteter i närheten och distansaktiviteter, som var jämförbara med aflibercept Q4W. Dessa resultat bibehölls efter vecka 72 när alla patienterna fick justerbar dosering av Vabysmo upp till Q16W doseringsintervall.

Tabell 8: Effektergebnat av primärt effektmått vid vecka 24 och vid studiens slut^a i BALATON

Effektergebnat	BALATON	
	24 veckor	72 veckor ^a
t		

	Faricimab Q4W n = 276	Aflibercept Q4W n = 277	Faricimab Q4W till Faricimab justerbar n = 276	Aflibercept Q4W till Faricimab justerbar n = 277
Genomsnittlig förändring i BCVA mätt som ETDRS-bokstavspoäng från studiestart (95 % KI)	16,9 (15,7, 18,1)	17,5 (16,3, 18,6)	18,1 (16,9, 19,4)	18,8 (17,5, 20,0)
Skillnad i LS-medelvärde (95 % KI)	-0.6 (-2,2, 1,1)			
Andel patienter med ≥ 15 bokstävers vinst från studiestart (CMH viktad andel, 95 % KI)	56,1 % (50,4 %, 61,9 %)	60,4 % (54,7 %, 66,0 %)	61,5 % (56,0 %, 67,0 %)	65,8 % (60,3 %, 71,2 %)
Skillnad i CMH viktad % (95% KI)	-4,3 % (-12,3 %, 3,8 %)			

^aGenomsnitt vid vecka 64, 68, 72

BCVA: Best Corrected Visual Acuity

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

KI: Konfidensintervall

LS: Least Square

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel-metod; ett statistiskt test som ger ett estimat av ett samband med ett binärt utfall och används för bedömning av kategoriska variabler.

Tabell 9: Effektergebnat av primärt effektmått vid vecka 24 och vid studiens slut^a i COMINO

Effektergebnat	COMINO			
	24 veckor		72 veckor ^a	
	Faricimab Q4W n = 366	Aflibercept Q4W n = 363	Faricimab Q4W till faricimab justerbar n = 366	Aflibercept Q4W till faricimab justerbar n = 363
Genomsnittlig förändring i BCVA mätt som ETDRS-bokstavspoäng från studiestart (95 % KI)	16,9 (15,4, 18,3)	17,3 (15,9, 18,8)	16,9 (15,2, 18,6)	17,1 (15,4, 18,8)
Skillnad i LS-medelvärde (95 % KI)	-0,4 (-2,5, 1,6)			
	56,6 %	58,1 %	57,6 %	59,5 %

Andel patienter med ≥ 15 bokstävers vinst från studiestart (CMH viktad andel, 95 % KI)	(51,7 %, 61,5 %)	(53,3 %, 62,9 %)	(52,8 %, 62,5 %)	(54,7 %, 64,3 %)
Skillnad i CMH viktad % (95% KI)	-1,5 % (-8,4 %, 5,3 %)			

^aGenomsnitt vid vecka 64, 68, 72

BCVA: Best Corrected Visual Acuity

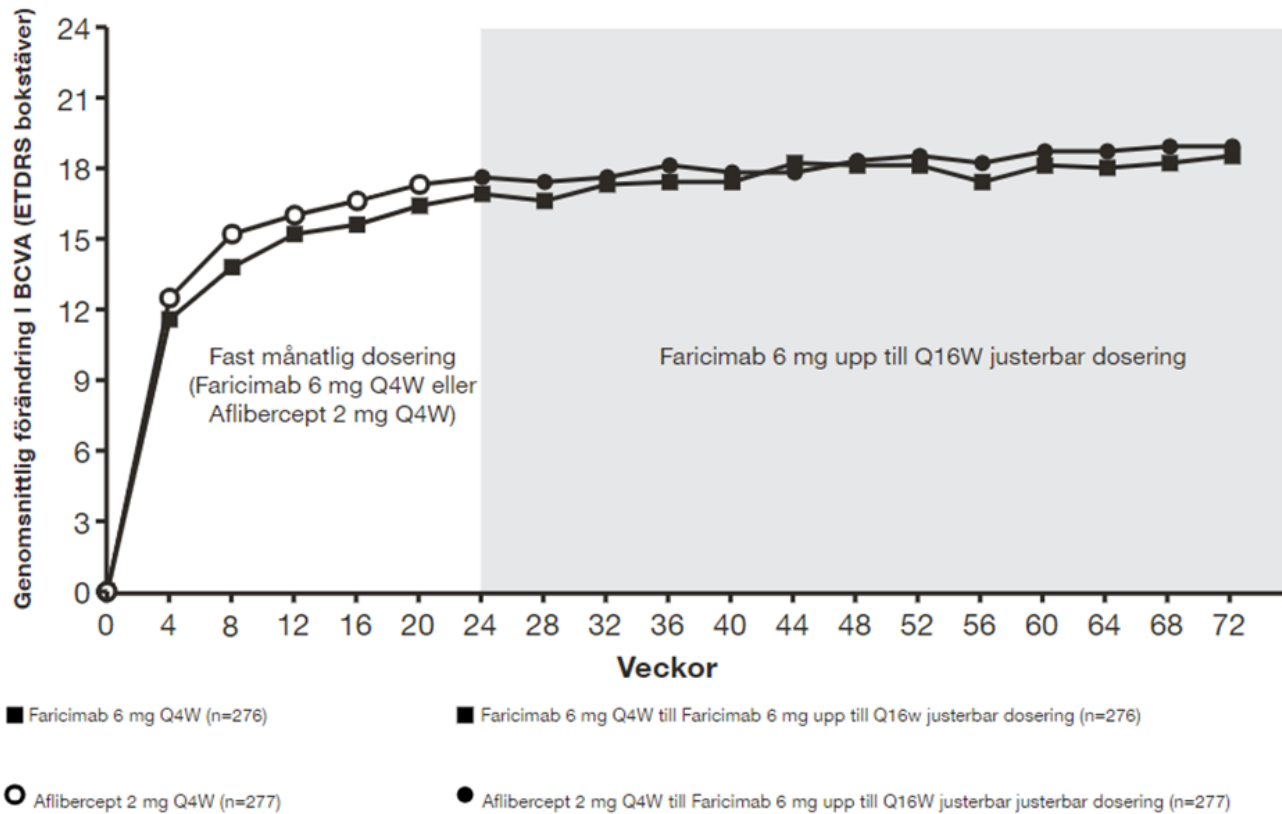
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

KI: Konfidensintervall

LS: Least Square

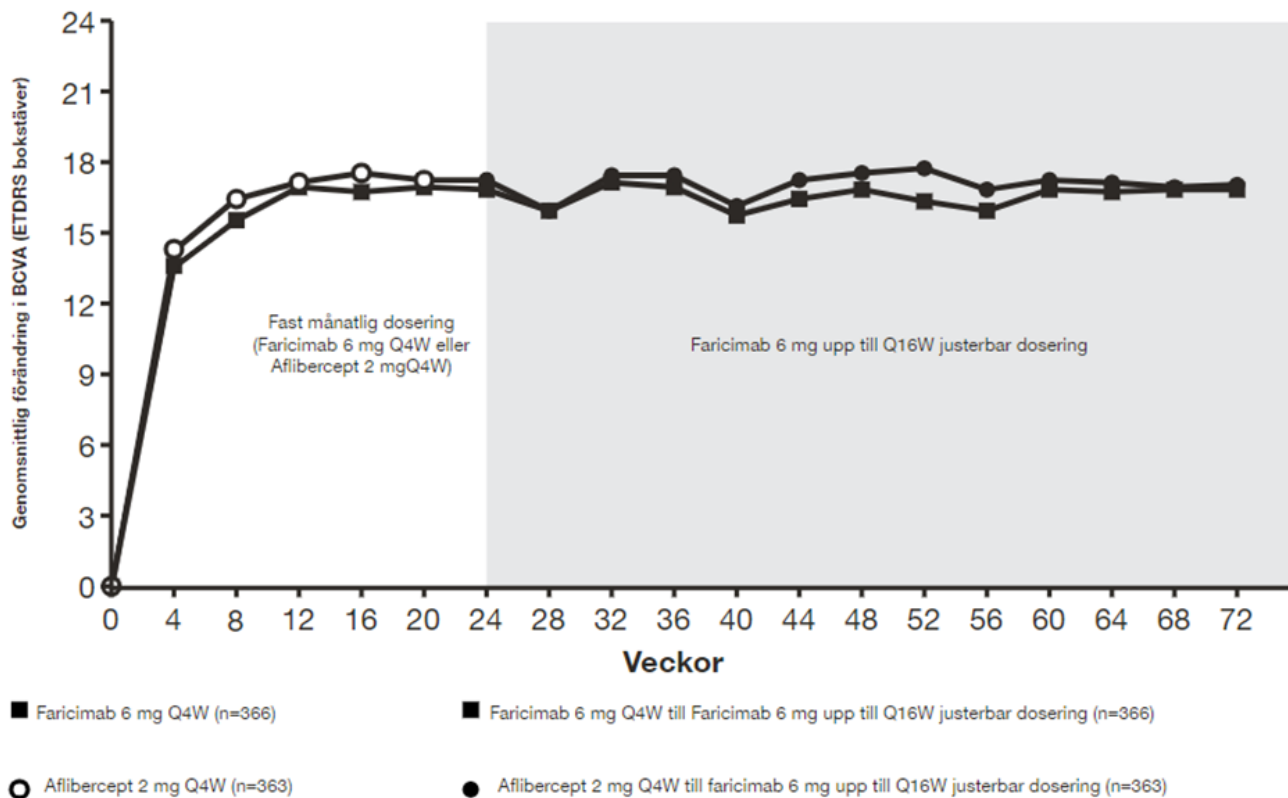
CMH: Cochran-Mantel-Haenszel-metod; ett statistiskt test som ger ett estimat av ett samband med ett binärt utfall och används för bedömning av kategoriska variabler.

Figur 3: Genomsnittlig förändring av synskärpa från studiestart till vecka 72 i BALATON



Faricimab 6 mg upp till Q16W justerbar dosering startad vid vecka 24, dock fick inte alla patienter faricimab vid vecka 24.

Figur 4: Genomsnittlig förändring av synskärpa från studiestart till vecka 72 i COMINO



Faricimab 6 mg upp till Q16W justerbar dosering startad vid vecka 24, dock fick inte alla patienter faricimab vid vecka 24.

Incidensen av okulära biverkningar i studieögat var 20,1 % och 24,6 % och icke-okulära biverkningar var 32,9 % och 36,4 % till och med vecka 24 i faricimab Q4W- respektive aflibercept Q4W-armarna (se avsnitt 4.8).

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för faricimab för alla grupper av den pediatrika populationen för nAMD, DME och RVO (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2)

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Faricimab administreras intravitreal för att utöva lokala effekter i ögat.

Absorption och distribution

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys (nAMD- och DME-patienter, N = 2 246) beräknas maximala plasmakoncentrationer av fritt (ej bundet till VEGF-A och Ang-2) faricimab (C_{\max}) inträffa cirka 2 dagar efter dosering.

Genomsnittligt (\pm SD [standardavvikelse]) C_{\max} i plasma skattas till 0,23 (0,07) $\mu\text{g/ml}$ och 0,22 (0,07) $\mu\text{g/ml}$ hos nAMD- respektive DME-patienter. Efter upprepad administrering förutses genomsnittliga dalkoncentrationer av fritt faricimab i plasma vara 0,002-0,003 $\mu\text{g/ml}$ vid dosering var 8:e vecka.

Faricimab uppvisade dosproportionell farmakokinetik (baserat på C_{\max} och AUC) över dosintervallet 0,5-6 mg. Ingen ackumulering av faricimab kunde ses i glaskropp eller plasma efter månatlig dosering.

Maximala plasmakoncentrationer av fritt faricimab förväntas vara cirka 600 och 6 000 gånger lägre än i kammervatten respektive glaskroppen. Systemiska farmakodynamiska effekter är därför inte troliga, och detta antagande stöds ytterligare av frånvaron av signifikanta förändringar av koncentrationen av fritt VEGF och Ang-2 i plasma vid faricimabbehandling i kliniska studier.

Populationsfarmakokinetisk analys har visat att ålder och kroppsvikt påverkar faricimabs okulära respektive systemiska farmakokinetik. Ingen av dessa effekter ansågs vara kliniskt meningsfull; ingen dosjustering krävs.

Metabolism och eliminering

Faricimab är ett proteinbaserat läkemedel och dess metabolism och eliminering har därför inte fullständigt karakteriserats.

Faricimab förväntas kataboliseras i lysosomer till små peptider och aminosyror som kan utsöndras renalt på liknande sätt som vid eliminering av endogent IgG.

Faricimabs plasmakoncentration över tid sjönk parallellt med koncentrationen över tid i kammervatten och glaskropp. Skattad genomsnittlig okulär halveringstid och skenbar systemisk halveringstid för faricimab är ungefär 7,5 dagar.

Den farmakokinetiska analysen av patienter med nAMD, DME och RVO (n=2977) har visat att faricimabs farmakokinetik är jämförbar hos patienter med nAMD, DME och RVO.

Särskilda populationer

Äldre

I de sex kliniska fas III-studierna var cirka 58 % (1 496/2571) av de patienter som randomiserades till faricimab ≥ 65 år.

Populationsfarmakokinetiska analyser har visat att ålder påverkar faricimabs okulära farmakokinetik. Effekten ansågs inte vara kliniskt betydelsefull. Ingen dosjustering krävs för patienter som är 65 år eller äldre (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

Inga särskilda studier har genomförts med faricimab på patienter med nedsatt njurfunktion. Farmakokinetisk analys av patienterna i samtliga kliniska studier, där 63 % hade nedsatt njurfunktion (lätt

38 %, måttlig 23 % och grav 2 %), visade inga skillnader vad avser systemisk farmakokinetik för faricimab efter intravitreal administrering av faricimab. Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Inga särskilda studier har utförts med faricimab på patienter med nedsatt leverfunktion. Emellertid anses inga särskilda hänsyn krävas för denna population eftersom metabolismen sker via proteolys och inte beror av leverfunktionen. Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Övriga särskilda populationer

Den systemiska farmakokinetiken för faricimab påverkas inte av etnicitet. Kön visades inte ha någon kliniskt betydelsefull påverkan på faricimabs systemiska farmakokinetik. Ingen dosjustering är nödvändig.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga studier av faricimabs karcinogena eller mutagena potential har utförts.

Hos dräktiga cynomolgusapor framkallade intravenösa injektioner av faricimab som gav en serumexponering (C_{max}) 500 gånger högre än den maximala exponeringen hos människa, inte någon utvecklingstoxicitet eller teratogenicitet, och hade ingen påverkan på placentans vikt eller struktur, även om faricimab, baserat på dess farmakologiska effekt, ska bedömas som potentiellt teratogent och embryo-/fetotoxiskt.

Efter okulär administrering av faricimab är den systemiska exponeringen mycket låg.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

L-histidin

Ättiksyra 30 % (för pH-justering) (E 260)

L-metionin

Polysorbat 20 (E 432)

Natriumklorid

D-sackaros

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Förfylld spruta: 2 år

Injektionsflaska: 30 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C - 8 °C).

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvara den förfyllda sprutan i det förseglade tråget i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Före användning kan den öppnade förfyllda sprutan eller injektionsflaskan förvaras vid rumstemperatur, 20 °C-25 °C, i originalförpackningen i upp till 24 timmar.

Säkerställ att injektionen ges omedelbart efter beredning av dosen.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förfylld spruta

Injektionsvätska, lösning i en förfylld spruta består av en glascylinder (typ I) med dosmarkering, butylgummipropp och manipuleringsäker förslutning (inklusive ett styvt kanyllock, en butylgummipropp och en Luer Lock-adapter). Behållaren är monterad med en kolvstång och ett förlängt fingergrepp. Varje förfylld spruta innehåller 21 mg faricimab i 0,175 ml lösning.

Förpackningsstorlek med en steril injektionsfilternål med extra tunna väggar (30 G × ½ tum, 0,30 mm x 12,7 mm, 5 µm) förpackad tillsammans med en förfylld spruta.

Gummispetslocket, gummiproppen, glascylindern och injektionsfilternålen är i kontakt med läkemedlet.

Injektionsflaska

0,24 ml steril lösning i en injektionsflaska av glas med belagd gummipropp, förseglad med aluminiumkapsyl med gul snäppskiva av plast.

Förpackningsstorlek med en injektionsflaska och en trubbig filterförsedd överföringskanyl (18 G x 1½ tum, 1,2 mm x 40 mm, 5 µm).

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Får ej skakas.

Vabysmo ska inspekteras visuellt när det tas ut från kylskåpet och före administrering. Om partiklar är synliga eller om innehållet i injektionsflaskan är grumligt ska Vabysmo inte användas.

Förfylld spruta

Den förfyllda sprutan är endast avsedd för engångsbruk i ett öga. Öppna sprutor är synliga eller grumliga eller innehåller grumligt får den förfyllda sprutan inte användas.

Den förfyllda sprutan innehåller mer än den rekommenderade dosen på 6 mg.

Använd inte förpackningen

om, den förfyllda sprutan och/eller injektionsfilternålen är skadad eller

Injektionsflaska

Injektionsflaskan innehåller mer än den rekommenderade dosen på 6 mg. Hela injektionsflaskans fyllningsvolym (0,24 ml) ska inte användas. Överskridande volym ska sprutas ut före injektionen. Injektion av hela injektionsflaskans volym leder till överdosering. Injektionsdosen måste ställas in på dosmarkeringen 0,05 ml, dvs. 6 mg faricimab.

Innehållet i injektionsflaskan och den filterförsedda överföringskanylen levereras sterila och är endast avsedda för engångsbruk. Använd inte förpackningen om, injektionsflaskan och/eller den filterförsedda överföringskanylen är skadad eller utgången. Detaljerad bruksanvisning finns i bipacksedeln.

Överblivet läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Instruktion för användning av förfylld spruta:

Avlägsnandet av sprutan från innerförpackningen (steg 1) och alla efterföljande steg ska utföras med aseptisk teknik

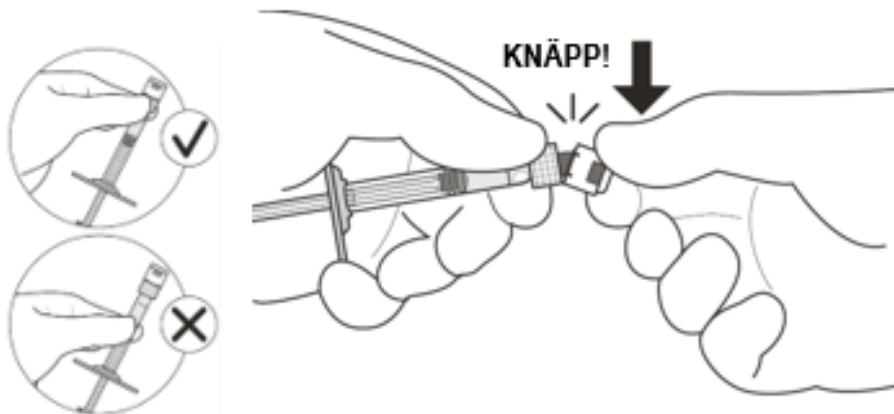
Observera: dosen måste ställas in på dosmarkeringen 0,05 ml.

Ta ut sprutan och ta av sprutlocket

1 Dra av locket från innerförpackningen och lyft ur sprutan aseptiskt.

2 Håll sprutan i den vita ringen, bryt av sprutans lock (se figur C).

Vrid inte av locket.



Figur C

Sätt på injektionsfilternålen

3 Ta aseptiskt ur injektionsfilternålen från innerförpackningen.

4 Sätt aseptiskt fast injektionsfilternålen på sprutans Luer lock (se figur D).



Figur D

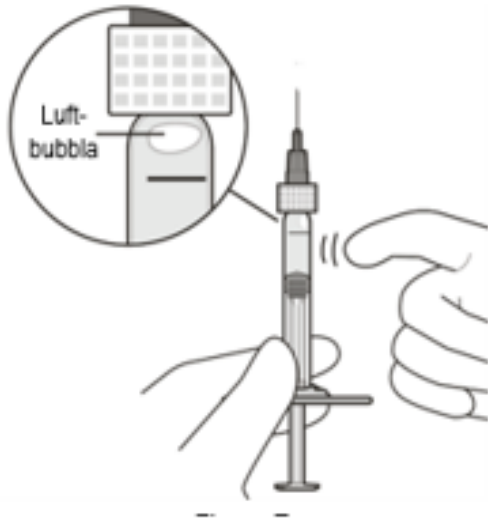
Använd endast den medföljande injektionsfilternålen för administreringen

5 Ta försiktigt av nålskyddet genom att dra det rakt ut.

Avlägsna luftbubblor

6 Håll sprutan med injektionsfilternålen uppåt. Kontrollera om det finns luftbubblor i sprutan.

7 Om det finns luftbubblor, knacka försiktigt på sprutan med fingret tills bubblorna stiger till toppen (**se figur E**).

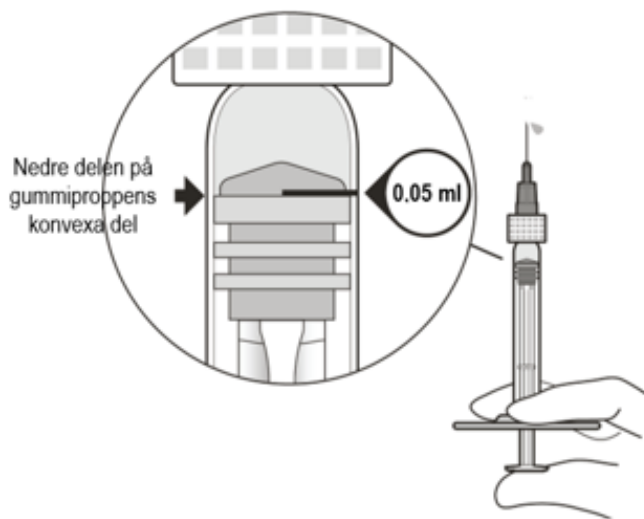


Figur E

Justera läkemedelsdosen och avlägsna luft

8 Håll sprutan i ögonhöjd och tryck **långsamt** på kolvstången tills den **nedre kanten på gummiproppens konvexa del** är i linje med dosmarkeringen 0,05 ml (**se figur F**). Då sprutas luft och överflödigt lösning ut och dosen ställs in på 0,05 ml.

Försäkra dig om att injektionen ges **omedelbart** efter beredning av dosen.



Figur F

Injektion

9 Injektionen ska ges under aseptiska förhållanden.

Ge injektionen **långsamt** tills gummiproppen når botten på sprutan för att leverera en volym på 0,05 ml.

Sätt inte tillbaka nålskyddet eller ta av injektionsfilternålen från sprutan.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639

Grenzach-Wyhlen

Tyskland

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/22/1683/001

EU/1/22/1683/002

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 15 september 2022

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

19 december 2024. Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

<https://www.ema.europa.eu/en>