PŘÍLOHA I

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Vabysmo 120 mg/ml injekční roztok
Vabysmo 120 mg/ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje 120 mg faricimabu.

Předplněná injekční stříkačka

Jedna předplněná injekční stříkačka s 0,175 ml roztoku obsahuje 21 mg faricimabu. To poskytuje použitelné množství pro podání jedné dávky 0,05 ml roztoku obsahujícího 6 mg faricimabu.

Injekční lahvička

Jedna injekční lahvička s 0,24 ml roztoku obsahuje 28,8 mg faricimabu. To poskytuje použitelné množství pro podání jedné dávky 0,05 ml roztoku obsahujícího 6 mg faricimabu.

Faricimab je humanizovaná protilátka vyráběná technologií rekombinantní DNA v buňkách z vaječníků čínského křečíka (CHO).

Pomocné látky se známým účinkem

0,05 ml roztoku obsahuje 0,02 mg polysorbátu a 0,07 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce)

Čirý až opalizující, bezbarvý až hnědožlutý roztok s pH 5,5 a osmolalitou 270 - 370 mosm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Vabysmo je indikován k léčbě dospělých pacientů:
- s neovaskulární (vlhkou) formou věkem podmíněné makulární degenerace (VPMD),
- s poruchou zraku způsobenou diabetickým makulárním edémem (DME),
- s poruchou zraku způsobenou makulárním edémem při okluzi retinální žíly (RVO) (okluze větve retinální žíly nebo okluze centrální retinální žíly).

4.2 Dávkování a způsob podání

Tento léčivý přípravek musí podávat kvalifikovaný lékař s praxí v aplikaci intravitreálních injekcí.

Dávkování

Neovaskulární (vlhká) forma věkem podmíněné makulární degenerace (VPMD)

Doporučená dávka je 6 mg (0,05 ml roztoku) aplikovaná intravitreální injekcí každé 4 týdny (jednou měsíčně) v případě prvních 3 dávek.

Poté se doporučuje zhodnotit aktivitu onemocnění na základě anatomických a/nebo zrakových parametrů 16 a/nebo 20 týdnů po zahájení léčby, aby bylo možné léčbu individualizovat. U pacientů bez známek aktivního onemocnění je třeba zvážit podání faricimabu každých 16 týdnů (4 měsíce). U pacientů s aktivním onemocněním je třeba zvážit léčbu každých 8 týdnů (2 měsíce) nebo 12 týdnů (3 měsíce). Při změně anatomických a/nebo zrakových parametrů je třeba dávkovací interval odpovídajícím způsobem upravit a při zhoršení anatomických a/nebo zrakových parametrů má být interval zkrácen (viz bod 5.1). Údaje o bezpečnosti léčby v intervalech 8 týdnů nebo kratších mezi jednotlivými injekcemi jsou omezené (viz bod 4.4). Kontroly mezi návštěvami s aplikací léku je třeba naplánovat podle stavu pacienta a posouzení lékaře, měsíční kontroly mezi injekcemi se přitom nevyžadují.

Porucha zraku způsobená diabetickým makulárním edémem (DME) a makulární edém při okluzi retinální žíly (RVO)

Doporučená dávka je 6 mg (0,05 ml roztoku) aplikovaná intravitreální injekcí každé 4 týdny (jednou měsíčně); může být potřeba podat 3 nebo více po sobě následujících dávek aplikovaných jednou měsíčně.

Poté léčba pokračuje individuálně v režimu „treat and extend“. Na základě posouzení anatomických a/nebo zrakových parametrů konkrétního pacienta lékařem lze poté dávkovací interval postupně prodloužit, a to až o 4 týdny. Při změně anatomických a/nebo zrakových parametrů je třeba dávkovací interval odpovídajícím způsobem upravit a při zhoršení anatomických a/nebo zrakových parametrů má být interval zkrácen (viz bod 5.1). Dávkovací intervaly mezi injekcemi kratší než 4 týdny a delší než 4 měsíce nebyly studovány. Kontroly mezi návštěvami s aplikací léku je třeba naplánovat podle stavu pacienta a posouzení lékaře, měsíční kontroly mezi injekcemi se přitom nevyžadují.

Délka léčby

Tento léčivý přípravek je určen k dlouhodobé léčbě. Je-li ze zrakových a/nebo anatomických parametrů patrné, že pro pacienta není další léčba přínosná, léčbu je třeba ukončit.

Opožděná nebo vynechaná dávka

Při opoždění nebo vynechání dávky se pacient dostaví ke kontrole lékařem při další plánované návštěvě a bude pokračovat v léčbě podle posouzení lékaře.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti
U pacientů ve věku nejméně 65 let se nevyžaduje žádná úprava dávkování (viz bod 5.2). Údaje o bezpečnosti u pacientů s VPMD a RVO ve věku ≥ 85 let jsou omezené (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin
U pacientů s poruchou funkce ledvin se nevyžaduje žádná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater
U pacientů s poruchou funkce jater se nevyžaduje žádná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Pediatrická populace
Použití tohoto léčivého přípravku u pediatrické populace pro indikace VPMD, DME a RVO není relevantní.

Způsob podání

Pouze intravitreální podání. Jednu předplněnou injekční stříkačku nebo injekční lahvičku lze použít k léčbě pouze jednoho oka.

Před podáním je třeba přípravek Vabysmo vizuálně zkontrolovat a vyloučit přítomnost pevných částic a změny barvy. V přítomnosti pevných částic nebo změny barvy nelze předplněnou injekční stříkačku nebo injekční lahvičku použít.

Intravitreální injekci je třeba aplikovat za aseptických podmínek, které zahrnují použití chirurgické dezinfekce rukou, sterilního oděvu a sterilního spekula očních víček (nebo ekvivalentní náhrady). Před aplikací intravitreální injekce je třeba pečlivě vyhodnotit hypersenzitivní reakce v anamnéze pacienta (viz bod 4.8). Před injekcí aplikujte odpovídající anestezii a širokospektrý lokální mikrobiocidní přípravek k dezinfekci kůže kolem oka, očního víčka a povrchu oka.

Předplněná injekční stříkačka
Předplněná injekční stříkačka obsahuje přebytečný objem. Před podáním doporučené dávky musí být přebytečný objem odstraněn. Aplikace celého objemu předplněné injekční stříkačky by mohla vést k předávkování.

Vytlačte vzduchové bubliny spolu s přebytečným léčivým přípravkem pomalým stlačováním pístu, dokud se spodní okraj kupole pryžové zátky nezarovná se značkou dávky 0,05 ml (viz body 4.9 a 6.6).

Zaveďte injekční jehlu s filtrem (je součástí balení) 3,5 až 4,0 mm posteriorně od limbu do prostoru sklivce směrem do středu očního bulbu; vyhněte se přitom horizontálnímu meridiánu. Poté zvolna aplikujte objem injekce 0,05 ml. K následným injekcím zvolte odlišné místo skléry.

Injekční lahvička
Zaveďte injekční jehlu (30 G x ½ palce, není součástí balení) 3,5 až 4,0 mm posteriorně od limbu do prostoru sklivce směrem do středu oční koule; vyhněte se přitom vodorovnému meridiánu. Poté zvolna aplikujte objem injekce 0,05 ml. K následným injekcím zvolte odlišné místo skléry.

Sledování po injekci

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být po injekci zlikvidován v souladu s místními požadavky.

U pacientů je třeba bezprostředně po intravitreální injekci měřit nitrooční tlak k vyloučení jeho zvýšení. K vhodným metodám měření patří mimo jiné měření perfuze na papile zrakového nervu nebo tonometrie. Bude-li třeba, musí být k dispozici sterilní vybavení pro paracentézu.

Pacienti musí být poučeni, že mají po intravitreální injekci neprodleně hlásit všechny příznaky možné endoftalmitidy (např. ztrátu zraku, bolest oka, zarudnutí oka, fotofobii, rozmazané vidění).

Návod k zacházení s tímto léčivým přípravkem před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Aktivní nebo suspektní oční nebo periokulární infekce.

Aktivní nitrooční zánět.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Reakce na intravitreální injekci

Byla zjištěna souvislost intravitreálních injekcí včetně intravitreálních injekcí faricimabu s endoftalmitidou, nitroočním zánětem, rhegmatogenním odchlípením sítnice, trhlinou sítnice a iatrogenní traumatickou kataraktou (viz bod 4.8). Aplikace přípravku Vabysmo musí být provedena za aseptických podmínek. Pacienti musí být poučeni, že mají neprodleně hlásit všechny příznaky, jako je bolest, ztráta zraku, fotofobie, rozmazané vidění, zákalky nebo zarudnutí oka, svědčící pro endoftalmitidu nebo jakékoliv z výše uvedených nežádoucích účinků, aby bylo možné zajistit akutní a odpovídající léčbu. Vyšší frekvence injekcí může zvyšovat riziko procedurálních komplikací.

Zvýšení nitroočního tlaku

Během 60 minut po intravitreální injekci včetně intravitreálních injekcí faricimabu byly zjištěny přechodné zvýšení nitroočního tlaku (viz bod 4.8.) U pacientů s nedostatečně kontrolovaným glaukomem je třeba zvláštní opatrnost (přípravek Vabysmo neaplikujte při nitroočním tlaku ≥ 30 mmHg). Ve všech případech musí být měřen a odpovídajícím způsobem léčen nitrooční tlak a u perfuze papily zrakového nervu.

Systémové účinky

Po intravitreální injekci inhibitorů vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF) byly hlášeny systémové nežádoucí příhody včetně arteriálních tromboembolických příhod a existuje teoretické riziko souvislosti těchto příhod s inhibicí VEGF. V klinických studiích s faricimabem k léčbě pacientů s VPMD, DME a RVO byla pozorována nízká incidence arteriálních tromboembolických příhod. Ta je podobná jako v ostatních klinických studiích s inhibitory VEGF u těchto pacientů. Údaje o bezpečnosti faricimabu u pacientů s DME s vysokým krevním tlakem (≥ 140/90 mmHg) a cévním onemocněním a u pacientů s VPMD a RVO ve věku ≥ 85 let jsou omezené.

Imunogenita

Faricimab je terapeutická bílkovina, a může být proto imunogenní (viz bod 4.8). Je třeba pacienty poučit, aby oznámili lékaři veškeré známky nebo příznaky nitroočního zánětu, jako jsou ztráta zraku, bolest oka, zvýšená citlivost na světlo, zákalky nebo zhoršení zarudnutí oka, které by mohly být klinickou známkou hypersenzitivity na faricimab (viz bod 4.8).

Oboustranná léčba

Bezpečnost a účinnost faricimabu aplikovaného souběžně do obou očí nebyly hodnoceny. Oboustranná léčba by mohla způsobit oboustranné oční nežádoucí účinky a/nebo by mohla potenciálně vést ke zvýšení systémové expozice, která by mohla zvýšit riziko systémových nežádoucích účinků. Dokud nebudou k dispozici údaje o bilaterálním použití faricimabu, jde o teoretické riziko.

Souběžné použití jiných inhibitorů VEGF

O souběžné aplikaci faricimabu a jiných inhibitorů VEGF do stejného oka nejsou k dispozici žádné údaje. Faricimab neaplikujte souběžně s jinými inhibitory VEGF (systémovými ani očními).

Použití jiných injekčních jehel s předplněnou injekční stříkačkou

Používejte předplněnou injekční stříkačku pouze s injekční jehlou s filtrem, která je součástí balení. Nejsou dostupné žádné klinické údaje o použití jiných injekčních jehel s předplněnou injekční stříkačkou.

Přerušení léčby

Léčbu je třeba přerušit u pacientů:
- s rhegmatogenním odchlípením sítnice, makulární dírou stupně 3 nebo 4, trhlinou sítnice; v léčbě lze pokračovat až po odpovídající nápravě
- s léčbou souvisejícím zhoršením nejlépe korigované zrakové ostrosti (Best Corrected Visual Acuity - BCVA) o ≥ 30 písmen ve srovnání s předchozím měřením zrakové ostrosti; v léčbě lze pokračovat nejdříve v dalším plánovaném termínu léčby
- s nitroočním tlakem ≥ 30 mmHg
- se subretinálním krvácením do středu makuly nebo s plochou krvácení ≥ 50 % celé plochy léze
- s nitroočním chirurgickým výkonem provedeným v předchozích 28 dnech nebo plánovaným během následujících 28 dnů; v léčbě lze pokračovat nejdříve v dalším plánovaném termínu léčby.

Trhlina retinálního pigmentového epitelu

Trhlina retinálního pigmentového epitelu (RPE) je komplikací odchlípení pigmentového epitelu (PED) u pacientů s VPMD. K rizikovým faktorům trhliny retinálního pigmentového epitelu po aplikaci inhibitoru VEGF k léčbě VPMD patří rozsáhlé a/nebo značné odchlípení pigmentového epitelu. Při zahájení léčby faricimabem u pacientů s těmito rizikovými faktory trhliny retinálního pigmentového epitelu je třeba opatrnosti. Trhliny RPE jsou časté u pacientů s VPMD a PED léčených intravitreálními inhibitory VEGF včetně faricimabu. Míra výskytu trhliny RPE ve skupině s faricimabem byla vyšší (2,9 %) než ve skupině s aflibercceptem (1,5 %). K většině příhod došlo během úvodní fáze. Jednalo se o lehké až středně těžké příhody bez vlivu na zrakovou ostrost.

Populace s omezenými údaji

Zkušenost s léčbou VPMD a RVO u pacientů ve věku ≥ 85 let a DME u pacientů s diabetem mellitem 1. typu s hodnotou HbA_{1c} vyšší než 10 %, u pacientů s vysokým rizikem proliferativní diabetické retinopatie (DR), vysokým krevním tlakem (≥ 140/90 mmHg) a cévním onemocněním, dávkovacími intervaly dlouhodobě kratšími než každých 8 týdnů nebo u pacientů s VPMD, DME a RVO s aktivními systémovými infekcemi je omezená. Informace o bezpečnosti léčby při dávkovacích intervalech dlouhodobě kratších než 8 týdnů jsou omezené a tyto intervaly mohou souviset se zvýšeným rizikem očních a systémových nežádoucích účinků včetně závažných nežádoucích účinků. Chybí i zkušenost s léčbou faricimabem u diabetiků nebo pacientů s RVO s nekompenzovanou hypertenzí a pacientů s RVO, u kterých předchozí léčba selhala. Lékař musí při léčbě takových pacientů zohlednit nedostatek informací.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku”.

Obsah polysorbátu

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,02 mg polysorbátu v jedné 0,05ml dávce. Pacientům s hypersenzitivitou na polysorbát nemá být tento přípravek podáván.

Edukační materiály

Lékaři předepisující tento přípravek mají být obeznámeni s příručkou pro pacienta, která slouží k zajištění informovanosti o známkách a příznacích nitroočního zánětu a endoftalmitidy, a mají ji poskytnout pacientovi/pečovateli s vysvětlením těchto příhod.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Na základě biotransformace a eliminace faricimabu (viz bod 5.2) se nepředpokládají žádné interakce. Faricimab ale nemá být aplikován souběžně s jinými systémovými nebo očními inhibitory VEGF (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku mají během léčby a po dobu nejméně 3 měsíců po poslední intravitreální injekci faricimabu používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Údaje o podávání faricimabu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Systémová expozice po oční aplikaci faricimabu je nízká, vzhledem k mechanismu účinku (tj. inhibice VEGF) je ale třeba faricimab považovat za potenciálně teratogenní a toxický pro embryo/plod (viz bod 5.3).

Faricimab nemá být v těhotenství používán, pokud možný přínos nepřeváží možné riziko pro plod.

Kojení

Není známo, zda se faricimab vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Přípravek Vabysmo se nemá během kojení podávat. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání faricimabu.

Fertilita

V 6měsíční studii faricimabu na makacích jávských nebyly zjištěny žádné účinky na reprodukční orgány ani fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Vabysmo má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Po aplikaci intravitreální injekce a souvisejícím očním vyšetřením může dojít k přechodné poruše zraku. Je třeba, aby pacienti neřídili motorová vozidla a neobsluhovali stroje, dokud porucha zraku dostatečně neodezní.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly katarakta (10 %), krvácení do spojivky (7 %), odchlípení sklivce (4 %), zvýšení nitroočního tlaku (4 %), sklivcové zákalky (4 %), bolest oka (3 %) a trhlina retinálního pigmentového epitelu (pouze VPMD) (3 %).

Nejzávažnějšími nežádoucími účinky byly uveitida (0,5 %), endoftalmitida (0,4 %), vitritida (0,4 %), trhlina sítnice (0,2 %), rhegmatogenní odchlípení sítnice (0,1 %) a traumatická katarakta (< 0,1 %) (viz bod 4.4).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích nebo po uvedení přípravku na trh jsou uvedeny podle třídy orgánových systémů MedDRA s použitím následujících kategorií frekvence výskytu: velmi časté (≥ 1/10 pacientů); časté (≥ 1/100 až < 1/10 pacientů); méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100 pacientů); vzácné (≥ 1/10 000 až < 1 000 pacientů) nebo není známo (frekvence z dostupných údajů nelze určit). V každé kategorii frekvence výskytu jsou nežádoucí účinky řazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Frekvence výskytu nežádoucích účinků

Třída orgánových systémů MedDRA	**Frekvence výskytu**
Poruchy oka	
Katarakta	časté
Krvácení do spojivky	časté
Odchlípení sklivce	časté
Vzestup nitroočního tlaku	časté
Sklivcové zákalky	časté
Trhlina retinálního pigmentového epitelu (pouze VPMD)	časté
Bolest oka	časté
Abraze rohovky	méně časté
Podráždění oka	méně časté
Zvýšená tvorba slz	méně časté
Rozmazané vidění	méně časté
Svědění oka	méně časté
Diskomfort v oku	méně časté
Hyperemie oka	méně časté
Iritida	méně časté
Zhoršení zrakové ostrosti	méně časté
Uveitida	méně časté
Endoftalmitida	méně časté
Pocit cizího tělesa v oku	méně časté
Krvácení do sklivce	méně časté
Vitritida	méně časté
Iridocyklitida	méně časté
Konjunktivální hyperemie	méně časté
Procedurální bolest	méně časté
Trhlina sítnice	méně časté
Rhegmatogenní odchlípení sítnice	méně časté
Přechodné zhoršení zrakové ostrosti	vzácné
Traumatická katarakta	vzácné
Retinální vaskulitida*	není známo
Retinální okluzivní vaskulitida*	není známo

Termíny označené hvězdičkou (*) jsou nežádoucí účinky, které byly identifikovány na základě spontánních hlášení po uvedení přípravku na trh. Protože tyto účinky jsou hlášeny dobrovolně z populace neurčité velikosti, není vždy možné spolehlivě odhadnout jejich frekvenci.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Retinální vaskulitida a retinální okluzivní vaskulitida

Vzácné případy retinální vaskulitidy a/nebo retinální okluzivní vaskulitidy byly spontánně hlášeny po uvedení přípravku na trh (viz bod 4.4). Retinální vaskulitida a retinální okluzivní vaskulitida byly také hlášeny u pacientů léčených intravitreálními terapiemi.

Skupinové nežádoucí účinky

Po intravitreální aplikaci inhibitorů VEGF hrozí teoretické riziko arteriální tromboembolie včetně cévní mozkové příhody a infarktu myokardu. V klinických studiích s faricimabem k léčbě pacientů s VPMD, DME a RVO se vyskytly arteriální tromboembolické příhody s nízkou (viz bod 4.4) incidencí. Nebyl zjištěn žádný patrný rozdíl mezi skupinami léčenými faricimabem a komparátorem bez ohledu na indikaci.

Imunogenita

Léčba faricimabem může u pacientů vyvolat imunitní odpověď (viz bod 4.4). Protilátky proti faricimabu související s léčbou byly zachyceny přibližně u 13,8 % pacientů s VPMD, 9,6 % pacientů s DME a 14,4 % pacientů s RVO randomizovaných k léčbě faricimabem až po dobu 112 (VPMD), 100 (DME) a 72 (RVO) týdnů. Klinický význam protilátek proti faricimabu z hlediska bezpečnosti není v současnosti jednoznačný. Výskyt nitroočního zánětu u pacientů s protilátkami proti faricimabu byl 12/98 (12,2 %; VPMD), 15/128 (11,7 %; DME) a 9/95 (9,5 %; RVO) a u pacientů bez protilátek proti faricimabu byl 8/562 (1,4 %; VPMD), 5/1 124 (0,4 %; DME) a 10/543 (1,8 %; RVO). Incidence závažných očních nežádoucích příhod u pacientů s protilátkami proti faricimabu byl 6/98 (6,1 %; VPMD), 14/128 (10,9 %; DME) a 7/95 (7,4 %; RVO) a u pacientů bez protilátek proti faricimabu byl 23/562 (4,1 %; VPMD), 45/1 124 (4,0 %; DME) a 34/543 (6,3 %; RVO). Protilátky proti faricimabu neovlivňovaly klinickou účinnost ani systémovou farmakokinetiku.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Aplikace většího objemu, než je doporučená dávka, může vést k vzestupu nitroočního tlaku.
Při předávkování je třeba měřit nitrooční tlak a případně zahájit vhodnou léčbu, bude-li podle posouzení ošetřujícího lékaře třeba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: oftalmologika, antineovaskularizační látky, ATC kód: S01LA09

Mechanismus účinku

Faricimab je humanizovaná bispecifická protilátka třídy IgG1, která inhibuje dvě odlišné dráhy neutralizací angiopoietinu 2 (Ang-2) a vaskulárního endoteliálního růstového faktoru A (VEGF-A).

Ang-2 způsobuje vaskulární nestabilitu tím, že podporuje destabilizaci endotelu, úbytek pericytů a patologickou angiogenezi, čímž potencuje prosakování cév a zánět. Zároveň senzibilizuje krevní

cévy na aktivituVEGF-A, což vede k další vaskulární destabilizaci. Ang-2 a VEGF-A synergicky zvyšují vaskulární permeabilitu a stimulují neovaskularizaci.

Faricimab jako duální inhibitor Ang-2 i VEGF-A omezuje permeabilitu cév a zánět, inhibuje patologickou angiogenezi a obnovuje vaskulární stabilitu.

Farmakodynamické účinky

V šesti níže popsaných studiích fáze III bylo od 7. dne léčby zjištěno potlačení mediánu očních koncentrací volného Ang-2 a volného VEGF-A oproti výchozím hodnotám.

VPMD

Ve studiích TENAYA a LUCERNE byla použita objektivní, předem specifikovaná zraková a anatomická kritéria, která spolu s klinickým hodnocením ošetřujícího lékaře řídila terapeutická rozhodnutí v časových termínech hodnocení aktivity onemocnění (týden 20 a týden 24).

Průměrné zmenšení tloušťky centrální části sítnice (CST) od výchozího měření při návštěvách s hodnocením primárního cílového parametru (průměry za týdny 40 - 48) bylo srovnatelné s hodnotami naměřenými pro aflibercept, a to -137 µm a -137 µm u pacientů léčených faricimabem aplikovaným až každých 16 týdnů ve srovnání s -129 µm a -131 µm pro aflibercept ve studiích TENAYA, resp. LUCERNE. Během 2. roku zůstala tato průměrná zmenšení CST zachována.

V týdnu 48 byl v obou studiích zjištěn srovnatelný účinek faricimabu a afliberceptu na zmenšení množství intraretinální (IRF) a subretinální (SRF) tekutiny a PED. Během 2. roku zůstala tato zmenšení IRF, SRF a PED zachována. Zároveň byly zjištěny srovnatelné změny celkové plochy léze CNV a zmenšení plochy prosakování z CNV oproti výchozí hodnotě u pacientů v léčebných ramenech s faricimabem a afliberceptem.

DME

Anatomické parametry související s makulárním edémem byly součástí hodnocení aktivity onemocnění, kterým se řídila terapeutická rozhodnutí ve studiích YOSEMITE a RHINE.

Průměrné zmenšení CST oproti výchozí hodnotě při návštěvách k hodnocení primárního cílového parametru (průměr za týdny 48 - 56) bylo numericky větší -207 µm a -197 µm u pacientů léčených faricimabem každých 8 týdnů a faricimabem v nastavitelném dávkovacím režimu až každých 16 týdnů ve srovnání s -170 µm u pacientů léčených afliberceptem každých 8 týdnů ve studii YOSEMITE, resp. 196 µm, 188 µm a 170 µm ve studii RHINE. Byla zjištěna konzistentní zmenšení až do druhého roku. Absence IRF a absence DME (definovaná jako dosažení CST menší než 325 µm) v čase až do druhého roku v obou studiích byla zjištěna u většího podílu pacientů v obou ramenech s faricimabem ve srovnání s ramenem s afliberceptem.

RVO

Ve studiích fáze III s pacienty s okluzí větve retinální žíly (BRVO; BALATON) a okluzí centrální retinální žíly/hemiretinální žilní okluzí (C/HRVO; COMINO) bylo pozorováno zmenšení průměrné CST v týdnu 24 oproti výchozí hodnotě při léčbě faricimabem každé 4 týdny, která byla srovnatelná s hodnotami pro aflibercept každé 4 týdny. Průměrné zmenšení CST v týdnu 24 oproti výchozí hodnotě bylo 311,4 µm pro faricimab každé 4 týdny ve srovnání se 304,4 µm pro aflibercept každé 4 týdny ve studii BALATON a 461,6 µm pro faricimab ve srovnání se 448,8 µm pro aflibercept ve studii COMINO. Zmenšení CST byla zachována do týdne 72, kdy pacienti přešli na faricimab v nastavitelném dávkovacím režimu až každých 16 týdnů.

Absence IRF, absence SRF a absence makulárního edému (definovaná jako dosažení CST menší než 325 µm) v čase do týdne 24 v obou studiích byla zjištěna u srovnatelného podílu pacientů v ramenu s faricimabem každé 4 týdny i v ramenu s afliberceptem každé 4 týdny. Tyto výsledky byly zachovány

do týdne 72, kdy pacienti přešli na faricimab v nastavitelném dávkovacím režimu až každých 16 týdnů.

Klinická účinnost a bezpečnost

VPMD

Bezpečnost a účinnost faricimabu byly hodnoceny ve dvou randomizovaných, multicentrických, dvojitě maskovaných, aktivně kontrolovaných, dvouletých studiích non-inferiority u pacientů s VPMD - TENAYA a LUCERNE. Do studií bylo zařazeno celkem 1 329 pacientů, studie až do týdne 112 absolvovalo 1 135 (85 %) pacientů. Nejméně jednu dávku dostalo celkem 1 326 pacientů (664 pacientů dostalo faricimab). Pacienti byli ve věku od 50 do 99 let s průměrem 75,9 let se standardní odchylkou (SD) 8,6 roku.

Pacienti v obou studiích byli randomizováni v poměru 1:1 do jednoho ze dvou léčebných ramen:

- faricimab 6 mg až každých 16 týdnů po prvních čtyřech měsíčních dávkách
- aflibercept 2 mg každých 8 týdnů po prvních třech měsíčních dávkách.

Pacienti randomizovaní do ramena s faricimabem pokračovali po prvních čtyřech měsíčních dávkách (týdny 0, 4, 8 a 12) dávkovacím režimem každých 16 týdnů, každých 12 týdnů nebo každých 8 týdnů podle aktivity onemocnění hodnocené v týdnech 20 a 24. Aktivita onemocnění byla hodnocena na základě objektivních předem stanovených zrakových (BCVA) a anatomických (CST) kritérií a klinického hodnocení ošetřujícího lékaře týkajícího se makulárního krvácení nebo aktivity VPMD vyžadující léčbu (pouze týden 24). Pacienti pokračovali ve fixních dávkovacích režimech do týdne 60 bez doplňkové léčby. Pacienti v ramenu s faricimabem přešli od týdne 60 na nastavitelný dávkovací režim, při kterém bylo možné dávkovací interval prodloužit až o 4 týdny (až na každých 16 týdnů) nebo zkrátit až o 8 týdnů (až na každých 8 týdnů) podle automatického objektivního hodnocení předem stanovených zrakových (BCVA) a anatomických (CST a makulární krvácení) kritérií aktivity onemocnění. Pacienti v ramenu s afliberceptem zůstali během celé studie u dávkování každých 8 týdnů. Obě studie trvaly 112 týdnů.

Výsledky

Obě studie prokázaly účinnost v primárním cílovém parametru definovaném jako průměrná změna oproti výchozí hodnotě BCVA stanovená jako průměr měření skóre písmen na optotypu Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) při návštěvách v týdnu 40, 44 a 48 (tabulky 2 a 3). Průměrná změna po 1. roce oproti výchozí hodnotě BCVA byla v obou studiích neinferiorní pro faricimab až každých 16 týdnů i pro aflibercept každých 8 týdnů a zlepšení zraku trvalo až do týdne 112. Obrázek 1 uvádí zlepšení BCVA v týdnu 112 oproti výchozí hodnotě.

Podíl pacientů ve skupinách s různými léčebnými intervaly v týdnu 112 ve studii TENAYA, resp. LUCERNE byl následující:

- každých 16 týdnů: 59 %, resp. 67 %
- každých 12 týdnů: 15 %, resp. 14 %
- každých 8 týdnů: 26 %, resp. 19 %.

Tabulka 2: Parametry účinnosti při návštěvách k hodnocení primárního cílového parametru[a] a po 2 letech[b] ve studii TENAYA

Parametry účinnosti	TENAYA			
	1. rok		2. rok	
	Faricimab až každých 16 týdnů n = 334	Aflibercept každých 8 týdnů n = 337	Faricimab až každých 16 týdnů n = 334	Aflibercept každých 8 týdnů n = 337
Průměrná změna BCVA oproti výchozí hodnotě měřená pomocí skóre písmen na optotypu ETDRS (95% CI)	5,8 (4,6; 7,1)	5,1 (3,9; 6,4)	3,7 (2,1; 5,4)	3,3 (1,7; 4,9)
Rozdíl průměrných (LS) změn (95% CI)	0,7 (-1,1; 2,5)		0,4 (-1,9; 2,8)	
Podíl pacientů se ziskem ≥ 15 písmen oproti výchozí hodnotě (vážený podíl v testu podle CMH, 95% CI)	20,0 % (15,6 %; 24,4 %)	15,7 % (11,9 %; 19,6 %)	22,5 % (17,8 %; 27,2 %)	16,9 % (12,7 %; 21,1 %)
Rozdíl vážených podílů v testu podle CMH (95% CI)	4,3 % (-1,6 %; 10,1 %)		5,6 % (-0,7 %; 11,9 %)	
Podíl pacientů bez ztráty ≥ 15 písmen oproti výchozí hodnotě (vážený podíl v testu podle CMH, 95% CI)	95,4 % (93,0 %; 97,7 %)	94,1 % (91,5 %; 96,7 %)	92,1 % (89,1 %; 95,1 %)	88,6 % (85,1 %; 92,2 %)
Rozdíl vážených podílů v testu podle CMH (95% CI)	1,3 % (-2,2 %; 4,8 %)		3,4 % (-1,2 %; 8,1 %)	

[a] Průměr v týdnech 40, 44 a 48. [b] Průměr v týdnech 104, 108 a 112.
BCVA - nejlepší korigovaná zraková ostrost
ETDRS - Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
CI - interval spolehlivosti
LS - metoda nejmenších čtverců
CMH - statistický test podle Cochrana a Mantel-Haenszela, který umožňuje stanovit odhad vztahu s binárním parametrem při měření kategorických proměnných.

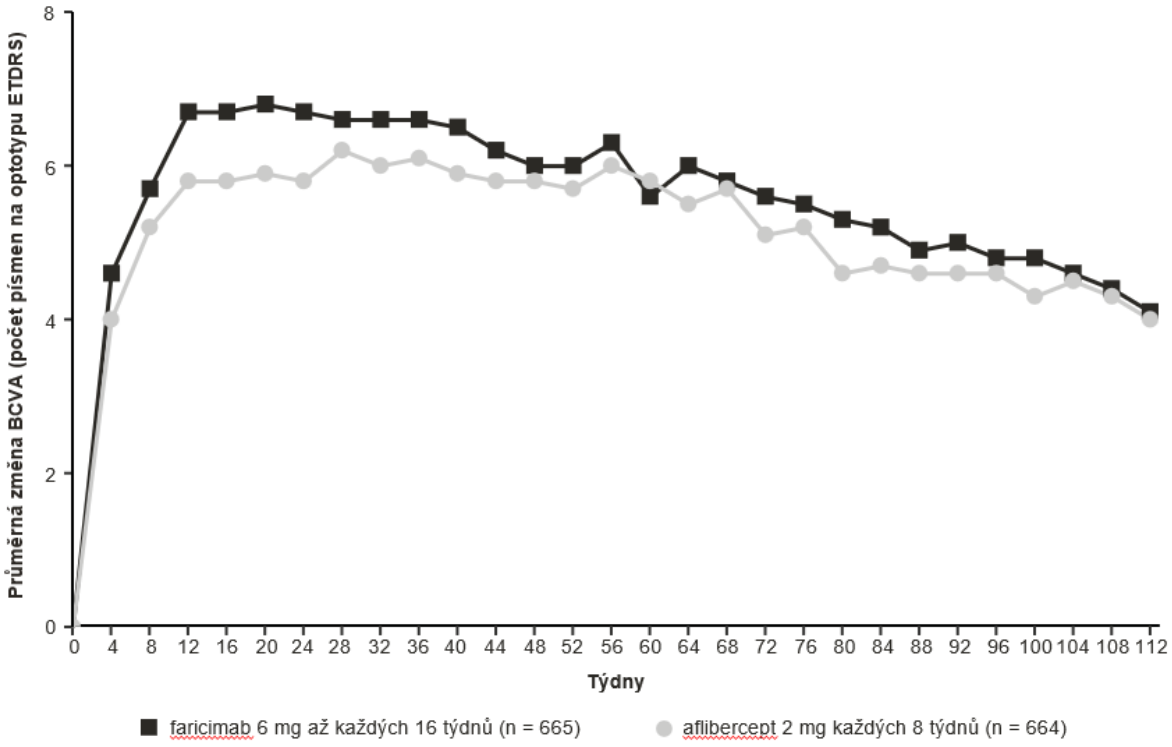
Tabulka 3: Parametry účinnosti při návštěvách k hodnocení primárního cílového parametru[a] a po 2 letech[b] ve studii LUCERNE

Parametry účinnosti	LUCERNE			
	1. rok		2. rok	
	Faricimab až každých 16 týdnů n = 331	Aflibercept každých 8 týdnů n = 327	Faricimab až každých 16 týdnů n = 331	Aflibercept každých 8 týdnů n = 327
Průměrná změna BCVA oproti výchozí hodnotě měřená pomocí skóre písmen na optotypu ETDRS (95% CI)	6,6 (5,3; 7,8)	6,6 (5,3; 7,8)	5,0 (3,4; 6,6)	5,2 (3,6; 6,8)
Rozdíl průměrných (LS) změn (95% CI)	0,0 (-1,7; 1,8)		-0,2 (-2,4; 2,1)	
Podíl pacientů se ziskem ≥ 15 písmen oproti	20,2 % (15,9 %; 24,6 %)	22,2 % (17,7 %; 26,8 %)	22,4 % (17,8 %; 27,1 %)	21,3 % (16,8 %; 25,9 %)

výchozí hodnotě (vážený podíl v testu podle CMH, 95% CI)				
Rozdíl vážených podílů v testu podle CMH (95% CI)	-2,0 % (-8,3 %; 4,3 %)		1,1 % (-5,4 %; 7,6 %)	
Podíl pacientů bez ztráty ≥ 15 písmen oproti výchozí hodnotě (vážený podíl v testu podle CMH, 95% CI)	95,8 % (93,6 %; 98,0 %)	97,3 % (95,5 %; 99,1 %)	92,9 % (90,1 %; 95,8 %)	93,2 % (90,2 %; 96,2 %)
Rozdíl vážených podílů v testu podle CMH (95% CI)	-1,5 % (-4,4 %; 1,3 %)		-0,2 % (-4,4 %; 3,9 %)	

[a] Průměr v týdnech 40, 44 a 48. [b] Průměr v týdnech 104, 108 a 112.
BCVA - nejlepší korigovaná zraková ostrost
ETDRS - Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
CI - interval spolehlivosti
LS - metoda nejmenších čtverců
CMH - statistický test podle Cochrana a Mantel-Haenszela, který umožňuje stanovit odhad vztahu s binárním parametrem při měření kategorických proměnných.

Obrázek 1: Průměrná změna zrakové ostrosti po 2 letech (týden 112) oproti výchozí hodnotě ve studiích TENAYA a LUCERNE



Zlepšení BCVA a CST v týdnu 60 oproti výchozí hodnotě byla ve studii TENAYA i LUCERNE srovnatelná pro obě léčebná ramena a odpovídala zlepšením v týdnu 48.

V týdnu 60 bylo v dávkovacím režimu každých 16 týdnů 46 % pacientů ve studii TENAYA i ve studii LUCERNE. Dávkovací režim každých 16 týdnů byl zachován bez zkrácení intervalu do týdne 112 u 69 % z těchto pacientů v obou studiích.

V týdnu 60 bylo v dávkovacím režimu ≥ každých 12 týdnů (každých 16 týdnů nebo každých 12 týdnů) 80 %, resp. 78 % pacientů ve studii TENAYA a ve studii LUCERNE. Dávkovací režim ≥ každých 12 týdnů byl zachován bez zkrácení intervalu pod každých 12 týdnů do týdne 112 u 67 %, resp. 75 % z těchto pacientů.

V týdnu 60 bylo v dávkovacím režimu každých 12 týdnů 33 % pacientů ve studii TENAYA i ve studii LUCERNE. Dávkovací režim každých 12 týdnů byl zachován do týdne 112 u 3,2 %, resp. 0 % z těchto pacientů ve studii TENAYA a ve studii LUCERNE.

V týdnu 60 bylo v dávkovacím režimu každých 8 týdnů 20 %, resp. 22 % pacientů ve studii TENAYA a ve studii LUCERNE. Dávkovací režim každých 8 týdnů byl zachován do týdne 112 u 34 %, resp. 30 % z těchto pacientů ve studii TENAYA a ve studii LUCERNE.

Výsledky hodnocení účinnosti ve všech hodnotitelných podskupinách (např. podle věku, pohlaví, rasového původu, výchozí zrakové ostrosti, typu ložiska, velikosti ložiska) v jednotlivých studiích i při společné analýze odpovídaly výsledkům celkových populací.

Výsledky napříč studiemi pro faricimab až každých 16 týdnů ukázaly zlepšení předem stanoveného cílového parametru účinnosti - průměrné změny v týdnu 48 oproti výchozí hodnotě měřené pomocí kompozitního skóre dotazníku National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25), které bylo srovnatelné s aflibercептem každých 8 týdnů a překračovalo prahovou hodnotu 4 bodů. Rozsah těchto změn odpovídá zlepšení BCVA o 15 písmen.

Incidence očních nežádoucích příhod v hodnoceném oku byla 53,9 % a 52,1 % a neočních nežádoucích příhod 73,3 % a 74,3 % do týdne 112 v ramenu s faricimabem, resp. v ramenu s aflibercептem (viz body 4.4 a 4.8).

DME

Bezpečnost a účinnost faricimabu byly hodnoceny ve dvou randomizovaných, multicentrických, dvojitě maskovaných, aktivně kontrolovaných dvouletých studiích non-inferiority u pacientů s DME - YOSEMITE a RHINE. Do obou studií bylo zařazeno celkem 1 891 pacientů, 1 622 (86 %) pacientů ve studiích absolvovalo 100 týdnů. Do týdne 56 dostalo nejméně jednu dávku celkem 1 887 pacientů (1 262 pacientů dostalo faricimab). Pacienti byli ve věku od 24 do 91 let s průměrem (SD) 62,2 (9,9) roku. Celková populace zahrnovala pacienty bez předchozí léčby inhibitorem VEGF (78 %) i pacienty po předchozí léčbě inhibitorem VEGF před účastí ve studii (22 %). Pacienti v obou studiích byli randomizováni v poměru 1:1:1 do jednoho ze tří léčebných režimů:

- faricimab 6 mg každých 8 týdnů po prvních 6měsíčních dávkách
- faricimab 6 mg až každých 16 týdnů s možností nastavení intervalu na každé 4 týdny nebo na každých 8, 12 nebo 16 týdnů po prvních 4měsíčních dávkách
- aflibercept 2 mg každých 8 týdnů po prvních 5měsíčních dávkách.

V ramenu s nastavitelným dávkovacím režimem až každých 16 týdnů byl použit standardizovaný režim „treat and extend“. Dávkovací interval bylo možné na základě anatomických a/nebo zrakových parametrů s údaji získanými pouze při návštěvách s aplikací studijní léčby prodloužit o 4 týdny nebo zkrátit o 4 nebo 8 týdnů.

Výsledky

Obě studie ukázaly účinnost v primárním cílovém parametru definovaném jako průměrná změna oproti výchozí hodnotě BCVA po 1 roce (průměr měření skóre písmen na optotypu ETDRS při návštěvách v týdnu 48, 52 a 56). Průměrná změna oproti výchozí hodnotě BCVA byla v obou studiích neinferiorní pro faricimab až každých 16 týdnů i pro aflibercept každých 8 týdnů po 1 roku a zlepšení zraku přetrvávalo během 2. roku.

Po počátečních 4měsíčních dávkách dostali pacienti v ramenu s faricimabem v nastavitelném dávkovacím režimu až každých 16 týdnů celkem nejméně 6 a nejvýše 21 injekcí do týdne 96. V týdnu 52 dosáhlo dávkovacího režimu každých 16 týdnů nebo každých 12 týdnů 74 % pacientů a 71 % pacientů (53 % a 51 % s režimem každých 16 týdnů a 21 % a 20 % s režimem každých 12 týdnů) ve studii YOSEMITE, resp. RHINE. Z těchto pacientů pokračovalo do týdne 96 s dávkovacím režimem ≥ každých 12 týdnů bez zkrácení dávkovacího intervalu pod každých 12 týdnů 75 % pacientů ve studii YOSEMITE a 84 % pacientů ve studii RHINE; z pacientů s dávkovacím režimem každých 16 týdnů v týdnu 52 pokračovalo do týdne 96 s dávkovacím režimem každých 16 týdnů bez zkrácení dávkovacího intervalu 70 % pacientů ve studii YOSEMITE a 82 % pacientů ve studii RHINE. V týdnu 96 dosáhlo dávkovacího režimu každých 16 týdnů nebo každých 12 týdnů v obou studiích 78 % pacientů v ramenu s faricimabem v nastavitelném dávkovacím režimu až každých 16 týdnů (60 %, resp. 64 % s režimem každých 16 týdnů a 18 %, resp. 14 % s režimem každých 12 týdnů). Na dávkovací režim každých 8 týdnů přešla a do týdne 96 na dávkovacím režimu ≤ každých 8 týdnů zůstala 4 % pacientů ve studii YOSEMITE a 6 % pacientů ve studii RHINE; dávkovací režim pouze každé 4 týdny použila do týdne 96 3 % pacientů ve studii YOSEMITE a 5 % pacientů ve studii RHINE.

Podrobné výsledky analýz studií YOSEMITE a RHINE uvádí následující tabulka 4, tabulka 5 a obrázek 2.

Tabulka 4: Parametry účinnosti při návštěvách k hodnocení primárního cílového parametru v 1. roce[a] a ve 2. roce[b] ve studii YOSEMITE

Parametry účinnosti	**YOSEMITE**					
	1. rok			2. rok		
	Faricimab každých 8 týdnů n = 315	Faricimab nastavitelný režim až každých 16 týdnů n = 313	Aflibercept každých 8 týdnů n = 312	Faricimab každých 8 týdnů n = 315	Faricimab nastavitelný režim až každých 16 týdnů n = 313	Aflibercept každých 8 týdnů n = 312
Průměrná změna BCVA oproti výchozí hodnotě měřená pomocí skóre písmen na optotypu ETDRS (97,5% CI 1. rok a 95% CI 2. rok)	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)
Rozdíl průměrných (LS) změn (97,5% CI 1. rok a 95% CI 2. rok)	-0,2 (-2,0; 1,6)	0,7 (-1,1; 2,5)		-0,7 (-2,6; 1,2)	-0,7 (-2,5; 1,2)	
Podíl pacientů se ziskem nejméně 15 písmen oproti výchozí hodnotě BCVA (vážený podíl v testu podle CMH, 95% CI 1. rok a 2. rok)	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 %)
Rozdíl vážených podílů v testu podle CMH (95% CI 1. rok a 2. rok)	-2,6 % (-10,0 %; 4,9 %)	3,5 % (-4,0 %; 11,1 %)		-0,2 % (-8,2 %; 7,8 %)	0,2 % (-7,6 %; 8,1 %)	

Parametry účinnosti	**YOSEMITE**					
	1. rok			2. rok		
	Faricimab každých 8 týdnů n = 315	Faricimab nastavitelný režim až každých 16 týdnů n = 313	Aflibercept každých 8 týdnů n = 312	Faricimab každých 8 týdnů n = 315	Faricimab nastavitelný režim až každých 16 týdnů n = 313	Aflibercept každých 8 týdnů n = 312
Podíl pacientů bez ztráty nejméně 15 písmen oproti výchozí hodnotě BCVA (vážený podíl v testu podle CMH, 95% CI 1. rok a 2. rok)	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 %)
Rozdíl vážených podílů v testu podle CMH (95% CI 1. rok a 2. rok)	-0,8 % (-2,8 %; 1,3 %)	-0,3 % (-2,2 %; 1,5 %)		-0,4 % (-2,9 %; 2,2 %)	-0,2 % (-2,6 %; 2,2 %)	

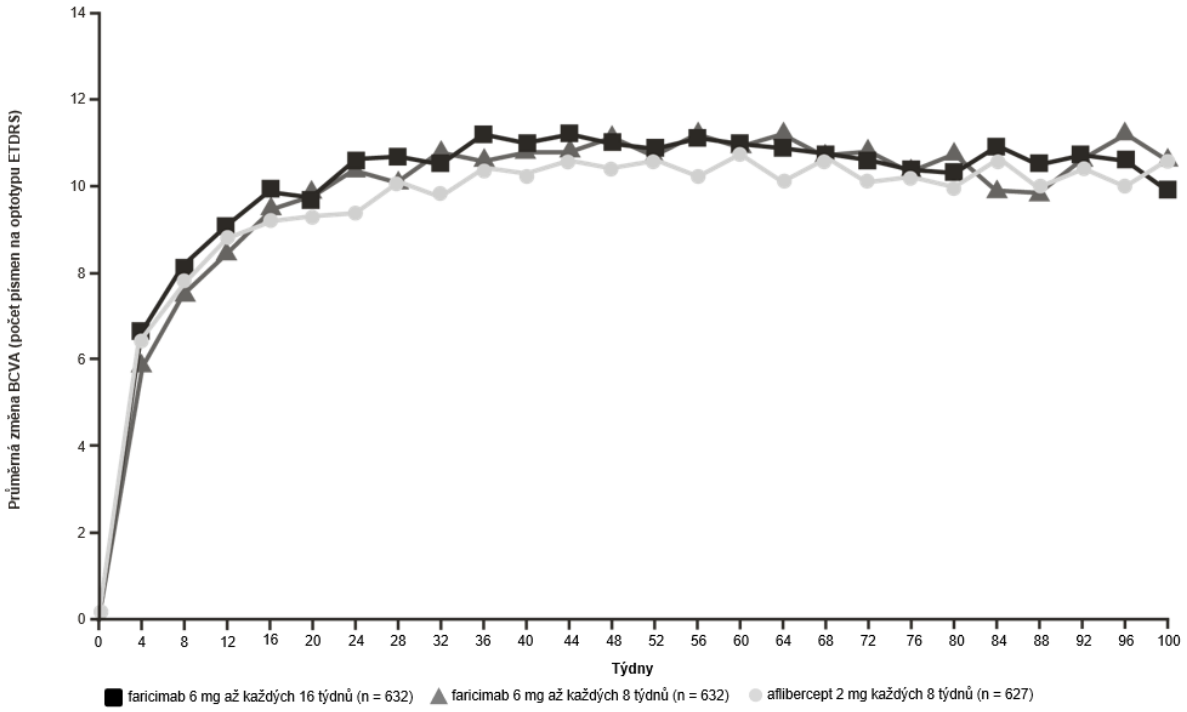
[a] Průměr v týdnech 48, 52 a 56; [b] Průměr v týdnech 92, 96 a 100
BCVA - nejlepší korigovaná zraková ostrost
ETDRS - Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
LS - metoda nejmenších čtverců
CI - interval spolehlivosti
CMH - statistický test podle Cochrana a Mantel-Haenszela, který umožňuje stanovit odhad vztahu s binárním parametrem při měření kategorických proměnných.
Poznámka: vážený podíl v testu podle CMH pro rameno s afliberceptem je uveden pro faricimab každých 8 týdnů vs. aflibercept; odpovídající vážený podíl v testu podle CMH pro faricimab v nastavitelném režimu vs. aflibercept je ale podobný výše uvedenému.

Tabulka 5: Parametry účinnosti při návštěvách k hodnocení primárního cílového parametru v 1. roce[a] a ve 2. roce[b] ve studii RHINE

Parametry účinnosti	**RHINE**					
	1. rok			2. rok		
	Faricimab každých 8 týdnů n = 317	Faricimab nastavitelný režim až každých 16 týdnů n = 319	Aflibercept každých 8 týdnů n = 315	Faricimab každých 8 týdnů n = 317	Faricimab nastavitelný režim až každých 16 týdnů n = 319	Aflibercept každých 8 týdnů n = 315
Průměrná změna BCVA oproti výchozí hodnotě měřená pomocí skóre písmen na optotypu ETDRS (97,5% CI 1. rok a 95% CI 2. rok)	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)
Rozdíl průměrných (LS) změn (97,5% CI 1. rok a 95% CI 2. rok)	1,5 (-0,1; 3,2)	0,5 (-1,1; 2,1)		1,5 (-0,5; 3,6)	0,7 (-1,3; 2,7)	
Podíl pacientů se ziskem nejméně 15 písmen oproti výchozí hodnotě BCVA (vážený podíl v testu podle CMH, 95% CI 1. rok a 2. rok)	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 %)
Rozdíl vážených podílů v testu podle CMH (95% CI 1. rok a 2. rok)	3,5 % (-4,0 %; 11,1 %)	-2,0 % (-9,1 %; 5,2 %)		0,8 % (-7,4 %; 9,0 %)	-8 % (-15,7 %; -0,3 %)	
Podíl pacientů bez ztráty nejméně 15 písmen oproti výchozí hodnotě BCVA (vážený podíl v testu podle CMH, 95% CI 1. rok a 2. rok)	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 %)
Rozdíl vážených podílů v testu podle CMH (95% CI 1. rok a 2. rok)	0,3 % (-1,6 %; 2,1 %)	0,0 % (-1,8 %; 1,9 %)		-1,0 % (-3,9 %; 1,9 %)	-0,7 % (-3,5 %; 2,0 %)	

[a] Průměr v týdnech 48, 44 a 56; [b] Průměr v týdnech 92, 96 a 100
BCVA - nejlepší korigovaná zraková ostrost
ETDRS - Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
LS - metoda nejmenších čtverců
CI - interval spolehlivosti
CMH - statistický test podle Cochrana a Mantel-Haenszela, který umožňuje stanovit odhad vztahu s binárním parametrem při měření kategorických proměnných.
Poznámka: vážený podíl v testu podle CMH pro rameno s afliberceptem je uveden pro faricimab každých 8 týdnů vs. aflibercept; odpovídající vážený podíl v testu podle CMH pro faricimab v nastavitelném režimu vs. aflibercept je ale podobný výše uvedenému.

Obrázek 2: Průměrná změna zrakové ostrosti po 2. roce (týden 100) oproti výchozí hodnotě; společné údaje ze studií YOSEMITE a RHINE



Výsledky účinnosti u pacientů bez předchozí léčby inhibitorem VEGF před účastí ve studii a ve všech ostatních hodnotitelných podskupinách (např. podle věku, pohlaví, rasového původu, výchozí HbA_{1c}, výchozí zrakové ostrosti) v jednotlivých studiích odpovídaly výsledkům pro celkové populace.

Výsledky napříč studiemi pro faricimab v nastavitelném dávkovacím režimu každých 8 týdnů a až každých 16 týdnů ukázaly zlepšení předem stanoveného cílového parametru účinnosti - průměrné změny v týdnu 52 oproti výchozí hodnotě měřené pomocí kompozitního skóre NEI VFQ-25, které bylo srovnatelné s afliberceptem každých 8 týdnů a překračovalo prahovou hodnotu 4 bodů. Zároveň bylo prokázáno pro faricimab v nastavitelném dávkovacím režimu každých 8 týdnů a až každých 16 týdnů klinicky významné zlepšení předem stanoveného cílového parametru účinnosti - změny v týdnu 52 oproti výchozí hodnotě měřené pomocí skóre NEI VFQ-25 činností na blízko, skóre činností na dálku a skóre řízení vozidla, které bylo srovnatelné s afliberceptem každých 8 týdnů. Rozsah těchto změn odpovídá zlepšení BCVA o 15 písmen. Podíl pacientů s klinicky významným zlepšením kompozitního skóre NEI VFQ-25 o ≥ 4 body v týdnu 52 oproti výchozí hodnotě, předem stanoveným cílovým parametrem účinnosti, byl srovnatelný pro faricimab každých 8 týdnů, faricimab v nastavitelném dávkovacím režimu až každých 16 týdnů a aflibercept každých 8 týdnů. Tyto výsledky přetrvávaly do týdne 100.

Dodatečným primárním parametrem účinnosti ve studiích DME byla změna skóre na stupnici Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Diabetic Retinopathy Severity Scale (ETDRS-DRSS) v týdnu 52 oproti výchozí hodnotě. Cílové parametry diabetické retinopatie (DR) byly hodnotitelné u 708 pacientů, resp. u 720 pacientů z 1 891 pacientů zařazených do studií YOSEMITE a RHINE.

Výchozí skóre ETDRS-DRSS se pohybovalo v rozmezí od 10 do 71.

Většina pacientů, přibližně 60 %, mělo výchozí středně těžkou až těžkou neproliferativní DR (DRSS 43/47/53).

Podíl pacientů, kteří dosáhli zlepšení skóre ETDRS-DRSS o ≥ 2 stupně a o ≥ 3 stupně v týdnu 52 a v týdnu 96 oproti výchozí hodnotě, uvádí následující tabulka 6 a tabulka 7.

Tabulka 6: Podíl pacientů se zlepšením skóre ETDRS-DRSS o ≥ 2 stupně a o ≥ 3 stupně v týdnu 52 a v týdnu 96 oproti výchozí hodnotě ve studii YOSEMITE (hodnotitelná populace s DR)

	YOSEMITE					
	52 týdnů			**96 týdnů**		
	Faricimab každých 8 týdnů n = 237	Faricimab nastavitelný režim až každých 16 týdnů n = 242	Aflibercept každých 8 týdnů n = 229	Faricimab každých 8 týdnů n = 220	Faricimab nastavitelný režim až každých 16 týdnů n = 234	Aflibercept každých 8 týdnů n = 221
Podíl pacientů se zlepšením skóre ETDRS-DRSS o ≥ 2 stupně oproti výchozí hodnotě (vážený podíl v testu podle CMH)	46,0 %	42,5 %	35,8 %	51,4 %	42,8 %	42,2 %
Vážený rozdíl (97,5% CI v 1. roce, 95% CI v 2. roce)	10,2 % (0,3 %; 20,0 %)	6,1 % (-3,6 %; 15,8 %)		9,1 % (0,0 %; 18,2 %)	0,0 % (-8,9 %; 8,9 %)	
Podíl pacientů se zlepšením skóre ETDRS-DRSS o ≥ 3 stupně oproti výchozí hodnotě (vážený podíl v testu podle CMH)	16,8 %	15,5 %	14,7 %	22,4 %	14,6 %	20,9 %
Vážený rozdíl (95% CI v 1. roce a v 2. roce)	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
CI - interval spolehlivosti
CMH - statistický test podle Cochrana a Mantel-Haenszela, který umožňuje stanovit odhad vztahu s binárním parametrem při měření kategorických proměnných.
Poznámka: vážený podíl v testu podle CMH pro rameno s afliberceptem je uveden pro faricimab každých 8 týdnů vs. aflibercept; odpovídající vážený podíl v testu podle CMH pro faricimab v nastavitelném režimu vs. aflibercept je ale podobný výše uvedenému.

Tabulka 7: Podíl pacientů se zlepšením skóre ETDRS-DRSS o ≥ 2 stupně a o ≥ 3 stupně v týdnu 52 a v týdnu 96 oproti výchozí hodnotě ve studii RHINE (hodnotitelná populace s DR)

	RHINE					
	52 týdnů			**96 týdnů**		
	Faricimab každých 8 týdnů n = 231	Faricimab nastavitelný režim až každých 16 týdnů n = 251	Aflibercept každých 8 týdnů n = 238	Faricimab každých 8 týdnů n = 214	Faricimab nastavitelný režim až každých 16 týdnů n = 228	Aflibercept každých 8 týdnů n = 203
Podíl pacientů se zlepšením skóre ETDRS-DRSS o ≥ 2 stupně oproti výchozí hodnotě (vážený podíl v testu podle CMH)	44,2 %	43,7 %	46,8 %	53,5 %	44,3 %	43,8 %
Vážený rozdíl (97,5% CI v 1. roce, 95% CI v 2. roce)	-2,6 % (-12,6 %; 7,4 %)	-3,5 % (-13,4 %; 6,3 %)		9,7 % (0,4 %; 19,1 %)	0,3 % (-8,9 %; 9,5 %)	
Podíl pacientů se zlepšením skóre ETDRS-DRSS o ≥ 3 stupně oproti výchozí hodnotě (vážený podíl v testu podle CMH)	16,7 %	18,9 %	19,4 %	25,1 %	19,3 %	21,8 %
Vážený rozdíl (95% CI v 1. roce a v 2. roce)	-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
CI - interval spolehlivosti
CMH - statistický test podle Cochrana a Mantel-Haenszela, který umožňuje stanovit odhad vztahu s binárním parametrem při měření kategorických proměnných.
Poznámka: vážený podíl v testu podle CMH pro rameno s afliberceptem je uveden pro faricimab každých 8 týdnů vs. aflibercept; odpovídající vážený podíl v testu podle CMH pro faricimab v nastavitelném režimu vs. aflibercept je ale podobný výše uvedenému.

Účinky léčby v hodnotitelných podskupinách (např. podle předchozí léčby inhibitorem VEGF, věku, pohlaví, rasového původu, výchozí HbA_{1c} a výchozí zrakové ostrosti) v jednotlivých studiích obecně odpovídaly výsledkům pro celkovou populaci.

Účinky léčby v podskupinách podle výchozí závažnosti DR se lišily; největší zlepšení skóre DRSS o ≥ 2 stupně bylo zjištěno u pacientů se středně těžkou a těžkou neproliferativní DR, z nichž zlepšení dosáhlo přibližně 90 % konzistentně ve všech léčebných ramenech v obou studiích.

Incidence očních nežádoucích příhod v hodnoceném oku byla 49,7 %; 49,2 % a 45,4 % a neočních nežádoucích příhod 73,0 %; 74,2 % a 75,7 % do týdne 100 v ramenu s faricimabem každých 8 týdnů, v ramenu s faricimabem až každých 16 týdnů a v ramenu s afliberceptem každých 8 týdnů (viz body 4.4 a 4.8).

Do dvouleté, multicentrické, dlouhodobé rozšířené studie RHONE-X, jejímž cílem bylo zhodnotit dlouhodobou bezpečnost a snášenlivost faricimabu v dávce 6 mg podávaného intravitreálně v individualizovaném léčebném intervalu, bylo zařazeno 1 474 pacientů, kteří předtím absolvovali studii YOSEMITE nebo RHINE.

Dlouhodobý bezpečnostní profil faricimabu pozorovaný ve studii RHONE-X byl v souladu s profilem zaznamenaným ve studiích YOSEMITE a RHINE.

RVO

Bezpečnost a účinnost faricimabu byly hodnoceny ve dvou randomizovaných, multicentrických, dvojitě maskovaných, 72týdenních studiích s pacienty s makulárním edémem při BRVO (BALATON) nebo CRVO/HRVO (COMINO). Údaje s aktivní kontrolou komparátorem jsou dostupné za prvních 6 měsíců studií.

Do obou studií bylo zařazeno celkem 1 282 pacientů (553 do studie BALATON a 729 do studie COMINO); do týdne 24 dostalo nejméně jednu dávku celkem 1 276 pacientů (641 pacientů dostalo faricimab). Pacienti byli ve věku od 28 do 93 let s průměrem [SD] 64 [10,7] let ve studii BALATON a od 22 do 100 let s průměrem [SD] 65 [13,2] let ve studii COMINO.

Celkem 489 z 553 pacientů randomizovaných ve studii BALATON ji dokončilo v týdnu 72; 263 pacientů původně randomizovaných k podávání faricimabu („dříve faricimab“) a 267 pacientů původně randomizovaných k podávání afliberceptu („dříve aflibercept“) dostalo alespoň jednu dávku faricimabu během fáze nastavitelného dávkování faricimabu.

Celkem 656 z 729 pacientů randomizovaných ve studii COMINO ji dokončilo v týdnu 72; 353 pacientů původně randomizovaných k podávání faricimabu („dříve faricimab“) a 342 pacientů původně randomizovaných k podávání afliberceptu („dříve aflibercept“) dostalo alespoň jednu dávku faricimabu během fáze nastavitelného dávkování faricimabu.

Pacienti v obou studiích byli randomizováni v poměru 1:1 do jednoho ze dvou léčebných ramen do týdne 24:

- faricimab 6 mg každé 4 týdny po dobu 6 po sobě jdoucích měsíců
- aflibercept 2 mg každé 4 týdny po dobu 6 po sobě jdoucích měsíců.

Po počátečních šesti měsíčních dávkách byli pacienti původně randomizovaní k afliberceptu v dávce 2 mg převedeni na faricimab v dávce 6 mg a mohli dostávat faricimab v dávce 6 mg v nastavitelném dávkovacím režimu až každých 16 týdnů, ve kterém bylo možné dávkovací interval zvyšovat po 4 týdnech nebo snižovat po 4, 8 nebo 12 týdnech podle automatizovaného objektivního hodnocení předem stanovených vizuálních a anatomických kritérií aktivity onemocnění.

Výsledky

Obě studie prokázaly účinnost v primárním cílovém parametru definovaném jako změna BCVA po 24 týdnech oproti výchozí hodnotě, měřená pomocí skóre písmen na optotypu ETDRS. Průměrná změna BCVA oproti výchozí hodnotě byla v obou studiích neinferiorní pro pacienty léčené faricimabem každé 4 týdny ve srovnání s pacienty léčenými afliberceptem každé 4 týdny a tato zlepšení zraku byla zachována do týdne 72, kdy pacienti přešli na faricimab v nastavitelném dávkovacím režimu až každých 16 týdnů.

Mezi týdnem 24 a týdnem 68 dosáhlo dávkovacího intervalu ≥ každých 12 týdnů (každých 16 týdnů nebo každých 12 týdnů) 81,5 % a 74,0 % pacientů dostávajících faricimab v nastavitelném dávkovacím režimu až každých 16 týdnů ve studii BALATON, resp. ve studii COMINO. Z těchto pacientů 72,1 % a 61,6 % absolvovalo nejméně jeden cyklus každých 12 týdnů a zachovalo si dávkovací interval ≥ každých 12 týdnů bez zkrácení intervalu pod každých 12 týdnů do týdne 68 ve studii BALATON, resp. ve studii COMINO; 1,2 % a 2,5 % z těchto pacientů používalo dávkovací interval pouze každé 4 týdny do týdne 68 ve studii BALATON, resp. ve studii COMINO.

V obou studiích bylo ve 24. týdnu prokázáno zlepšení v předem stanoveném cílovém parametru účinnosti, kterým byla změna kompozitního skóre NEI VFO-25 po 24 týdnech v porovnání s výchozí hodnotou, přičemž v ramenu s faricimabem každé 4 týdny byly hodnoty tohoto parametru srovnatelné s ramenemem s afliberceptem každé 4 týdny. Zároveň bylo prokázáno zlepšení předem stanoveného cílového parametru účinnosti, kterým byla změna v hodnotě skóre NEI VGQ-25 vidění na blízko a vidění na dálku po 24 týdnech oproti výchozí hodnotě, přičemž v ramenu s faricimabem každé 4 týdny byly hodnoty tohoto parametru srovnatelné s ramenemem s afliberceptem každé 4 týdny. Tyto

výsledky byly zachovány do týdne 72, kdy všichni pacienti dostávali faricimab v nastavitelném dávkovacím režimu až každých 16 týdnů.

Tabulka 8: Parametry účinnosti při návštěvě v týdnu 24 k hodnocení primárního cílového parametru a na konci studie[a] ve studii BALATON

Parametry účinnosti	**BALATON**			
	24 týdnů		**72 týdnů[a]**	
	Faricimab každé 4 týdny n = 276	Aflibercept každé 4 týdny n = 277	Faricimab každé 4 týdny na faricimab nastavitelný režim n = 276	Aflibercept každé 4 týdny na faricimab nastavitelný režim n = 277
Průměrná změna BCVA oproti výchozí hodnotě měřená pomocí skóre písmen na optotypu ETDRS (95% CI)	16,9 (15,7; 18,1)	17,5 (16,3; 18,6)	18,1 (16,9; 19,4)	18,8 (17,5; 20,0)
Rozdíl průměrných (LS) změn (95% CI)	-0,6 (-2,2; 1,1)			
Podíl pacientů se zlepšením skóre o ≥ 15 písmen oproti výchozí hodnotě (vážený podíl v testu podle CMH, 95% CI)	56,1 % (50,4 %; 61,9 %)	60,4 % (54,7 %; 66,0 %)	61,5 % (56,0 %; 67,0 %)	65,8 % (60,3 %; 71,2 %)
Rozdíl vážených podílů v testu podle CMH % (95% CI)	-4,3 % (-12,3 %; 3,8 %)			

[a] Průměr v týdnech 64, 68, 72
BCVA - nejlepší korigovaná zraková ostrost
ETDRS - Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
CI - interval spolehlivosti
LS - metoda nejmenších čtverců
CMH - statistický test podle Cochrana a Mantel-Haenszela, který umožňuje stanovit odhad vztahu s binárním parametrem při měření kategorických proměnných.

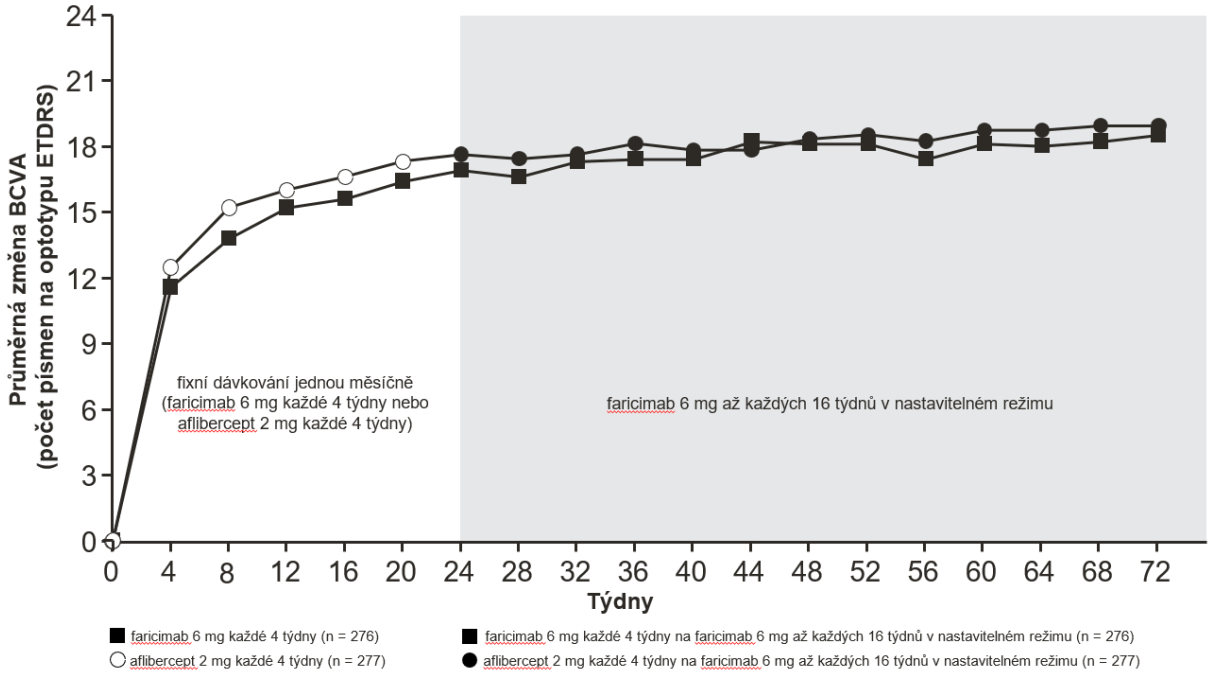
Tabulka 9: Parametry účinnosti při návštěvě v týdnu 24 k hodnocení primárního cílového parametru a na konci studie[a] ve studii COMINO

Parametry účinnosti	**COMINO**			
	24 týdnů		**72 týdnů[a]**	
	Faricimab každé 4 týdny n = 366	Aflibercept každé 4 týdny n = 363	Faricimab každé 4 týdny na faricimab nastavitelný režim n = 366	Aflibercept každé 4 týdny na faricimab nastavitelný režim n = 363
Průměrná změna BCVA oproti výchozí hodnotě měřená pomocí skóre písmen na optotypu ETDRS (95% CI)	16,9 (15,4; 18,3)	17,3 (15,9; 18,8)	16,9 (15,2; 18,6)	17,1 (15,4; 18,8)

Parametry účinnosti	COMINO			
	24 týdnů		72 týdnů[a]	
	Faricimab každé 4 týdny n = 366	Aflibercept každé 4 týdny n = 363	Faricimab každé 4 týdny na faricimab nastavitelný režim n = 366	Aflibercept každé 4 týdny na faricimab nastavitelný režim n = 363
Rozdíl průměrných (LS) změn (95% CI)	-0,4 (-2,5; 1,6)			
Podíl pacientů se zlepšením skóre o ≥ 15 písmen oproti výchozí hodnotě (vážený podíl v testu podle CMH, 95% CI)	56,6 % (51,7 %; 61,5 %)	58,1 % (53,3 %; 62,9 %)	57,6 % (52,8 %; 62,5 %)	59,5 % (54,7 %; 64,3 %)
Rozdíl vážených podílů v testu podle CMH % (95% CI)	-1,5 % (-8,4 %; 5,3 %)			

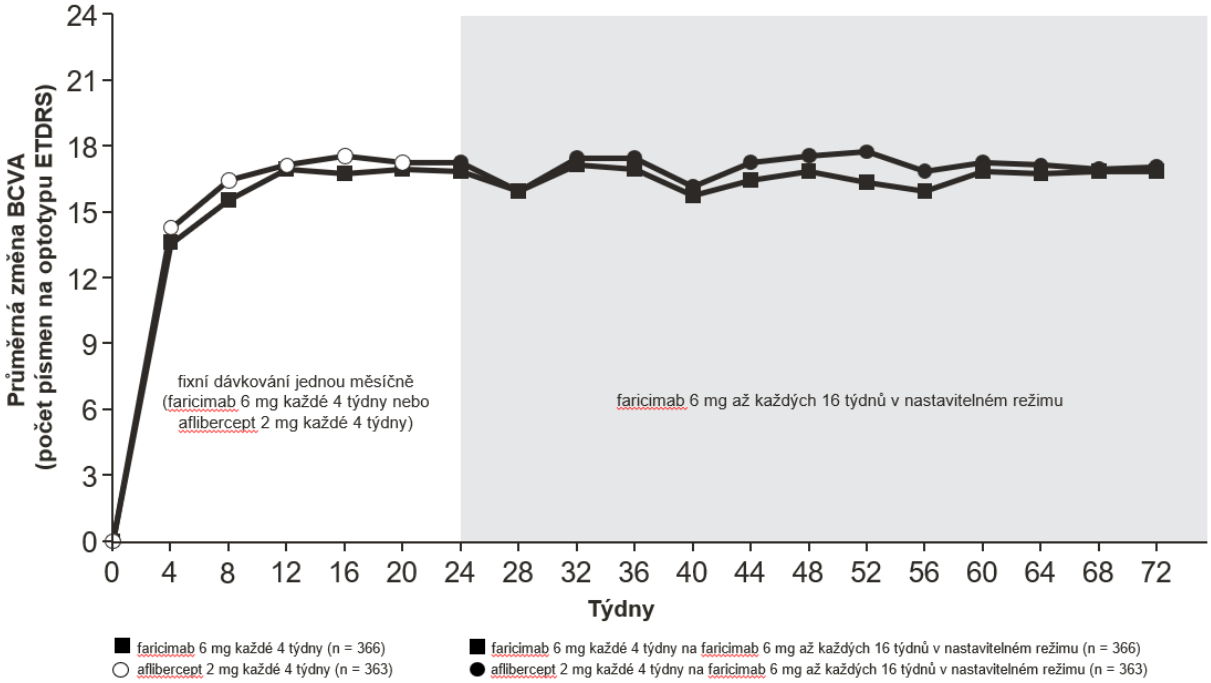
[a] Průměr v týdnech 64, 68, 72
BCVA - nejlepší korigovaná zraková ostrost
ETDRS - Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
CI - interval spolehlivosti
LS - metoda nejmenších čtverců
CMH - statistický test podle Cochrana a Mantel-Haenszela, který umožňuje stanovit odhad vztahu s binárním parametrem při měření kategorických proměnných.

Obrázek 3: Průměrná změna zrakové ostrosti v týdnu 72 oproti výchozí hodnotě ve studii BALATON



Faricimab 6 mg v nastavitelném dávkovacím režimu až každých 16 týdnů začal být používán v týdnu 24, ne všichni pacienti ale dostali faricimab v týdnu 24.

Obrázek 4: Průměrná změna zrakové ostrosti v týdnu 72 oproti výchozí hodnotě ve studii COMINO



Faricimab 6 mg v nastavitelném dávkovacím režimu až každých 16 týdnů začal být používán v týdnu 24, ne všichni pacienti ale dostali faricimab v týdnu 24.

Incidence očních nežádoucích příhod v hodnoceném oku byla 20,1 % a 24,6 % a mimoočních nežádoucích příhod 32,9 % a 36,4 % do týdne 24 v ramenu s faricimabem každé 4 týdny, resp. v ramenu s aflibercept každé 4 týdny (viz bod 4.8).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s faricimabem u všech podskupin pediatrické populace pro subjekty s VPMD, DME a RVO (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Faricimab se aplikuje intravitreálně k dosažení lokálního účinku v oku.

Absorpce a distribuce

Maximální plazmatické koncentrace volného (nevázaného na VEGF-A a Ang-2) faricimabu (C_{max}) se na základě populační farmakokinetické analýzy (zahrnující VPMD a DME n = 2 246) vyskytují odhadem přibližně 2 dny po dávce. Průměrné plazmatické C_{max} (± směrodatná odchylka [SD]) se odhadují na 0,23 (0,07) µg/ml u pacientů s VPMD a 0,22 (0,07) µg/ml u pacientů s DME. Predikované průměrné minimální plazmatické koncentrace volného faricimabu po opakovaném podání v režimu každých 8 týdnů jsou 0,002 - 0,003 µg/ml.

Farmakokinetika faricimabu byla úměrná dávce (na základě C_{max} a AUC) v rozmezí dávek od 0,5 mg do 6 mg. Ve sklivci ani v plazmě nebyla po měsíčním podávání patrná kumulace faricimabu.

Predikované maximální plazmatické koncentrace volného faricimabu jsou přibližně 600 až 6 000x nižší než v nitrooční tekutině, resp. ve sklivci. Systémové farmakodynamické účinky proto nejsou pravděpodobné; tomu nasvědčuje i nepřítomnost významných změn plazmatické koncentrace volného VEGF a Ang-2 po léčbě faricimabem v klinických studiích.

Populační farmakokinetická analýza doložila účinek věku a tělesné hmotnosti na oční, resp. systémovou farmakokinetiku faricimabu. Má se za to, že ani jeden z těchto účinků není klinicky významný; úprava dávkování se nevyžaduje.

Biotransformace a eliminace

Faricimab je léčivo na bázi bílkoviny; metabolismus a eliminace faricimabu proto nejsou plně charakterizovány. Předpokládá se, že lyzozomy štěpí faricimab na malé peptidy a aminokyseliny, které mohou být vylučovány ledvinami podobně jako endogenní IgG.

Profil plazmatické koncentrace faricimabu v závislosti na čase klesal paralelně s časovým profilem koncentrace ve sklivci a v nitrooční tekutině. Odhadovaný průměrný oční poločas a zdánlivý systémový poločas faricimabu je přibližně 7,5 dne.

Farmakokinetická analýza pacientů s VPMD, DME a RVO (n = 2 977) ukázala, že farmakokinetika faricimabu je u pacientů s VPMD, DME a RVO srovnatelná.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti
V šesti klinických studiích fáze III bylo přibližně 58 % (1 496/2 571) pacientů randomizovaných k léčbě faricimabem ve věku ≥ 65 let. Populační farmakokinetická analýza doložila účinek věku na oční farmakokinetiku faricimabu. Účinek nebyl považován za klinicky významný. U pacientů ve věku 65 let a více není požadována úprava dávkování (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin
Nebyly provedeny žádné specifické studie faricimabu u pacientů s poruchou funkce ledvin. Při farmakokinetické analýze pacientů ve všech klinických studiích, z nichž 63 % mělo poruchu funkce ledvin (38 % lehkou, 23 % středně těžkou a 2 % těžkou), nebyly zjištěny žádné rozdíly v systémové farmakokinetice faricimabu po intravitreální aplikaci faricimabu. U pacientů s poruchou funkce ledvin není požadována úprava dávkování (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater
Nebyly provedeny žádné specifické studie faricimabu u pacientů s poruchou funkce jater. U této populace ale nejsou zapotřebí žádné zvláštní ohledy vzhledem k tomu, že metabolismus probíhá cestou proteolýzy nezávisle na funkci jater. U pacientů s poruchou funkce jater není požadována úprava dávkování (viz bod 4.2).

Jiné zvláštní skupiny pacientů

Rasový původ nemá vliv na systémovou farmakokinetiku faricimabu. U pohlaví nebyl prokázán klinicky relevantní vliv na systémovou farmakokinetiku faricimabu. Úprava dávkování se nevyžaduje.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nebyly provedeny žádné studie ke stanovení kancerogenního nebo mutagenního potenciálu faricimabu.

U březích samic makaka jávského nevyvolala aplikace intravenózních injekcí faricimabu vedoucí k sérové expozici (C_{max}) vyšší než 500násobek maximální expozice u člověka vývojovou toxicitu ani teratogenitu a neměla žádný vliv na hmotnost ani strukturu placenty. Přesto faricimab má být na základě farmakologického účinku považován za potenciálně teratogenní a toxický pro embryo/plod.

Systémová expozice po oční aplikaci faricimabu je velmi nízká.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Histidin
Kyselina octová (30%, pro úpravu pH) (E 260)
Methionin
Polysorbát 20 (E 432)
Chlorid sodný
Sacharóza
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Předplněná injekční stříkačka: 2 roky
Injekční lahvička: 30 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v blistru v původní krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Před otevřením lze předplněnou injekční stříkačku nebo injekční lahvičku uchovávat při pokojové teplotě (20 °C – 25 °C) v původní krabičce až po dobu 24 hodin.
Zajistěte aplikaci injekce okamžitě po přípravě dávky.

6.5 Druh obalu a obsah balení

<u>Předplněná injekční stříkačka</u>

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce, která se skládá z válce ze skla (třídy I) se značkou dávky, butylpryžové zátky a uzávěru garantujícího neporušenost obalu (včetně rigidního krytu hrotu, butylpryžového krytu hrotu a spojky Luer-Lock). Předplněná injekční stříkačka je opatřena pístem a rozšířenou opěrkou prstů. Jedna předplněná injekční stříkačka s 0,175 ml roztoku obsahuje 21 mg faricimabu.

Balení obsahuje jednu sterilní injekční jehlu s filtrem Extra Thin Wall (30 G x ½ palce; 0,30 mm x 12,7 mm; 5 µm) a jednu předplněnou injekční stříkačku.

Pryžový kryt hrotu, pryžová zátka, skleněný válec a injekční jehla s filtrem jsou v kontaktu s léčivým přípravkem.

<u>Injekční lahvička</u>

0,24 ml sterilního roztoku ve skleněné injekční lahvičce s potahovanou pryžovou zátkou s hliníkovým uzávěrem se žlutým odtrhovacím plastovým víčkem.

Balení obsahuje jednu injekční lahvičku a jednu tupou jehlu s filtrem určenou k nabrání léku (18 G x 1½ palce; 1,2 mm x 40 mm; 5 µm).

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravkem netřepejte.

Přípravek Vabysmo po vyjmutí z chladničky a před aplikací vizuálně zkontrolujte. V přítomnosti viditelných pevných částic nebo zákalu nesmí být přípravek Vabysmo použit.

Předplněná injekční stříkačka
Jednu předplněnou injekční stříkačku lze použít k léčbě pouze jednoho oka. Sterilní předplněnou injekční stříkačku je třeba otevřít výhradně za aseptických podmínek. Před podáním roztok vizuálně zkontrolujte. V přítomnosti viditelných pevných částic nebo zákalu nesmí být předplněná injekční stříkačka použita.

Předplněná injekční stříkačka obsahuje více než doporučenou dávku 6 mg faricimabu (ekvivalent 0,05 ml). Jedna předplněná injekční stříkačka s 0,175 ml roztoku obsahuje 21 mg faricimabu. Přebytečný objem před aplikací injekce musí být odstraněn.

Přípravek nepoužívejte, je-li obal, předplněná injekční stříkačka a/nebo injekční jehla s filtrem poškozen(a) nebo doba použitelnosti již uplynula. Podrobný návod k použití je součástí příbalové informace.

Injekční lahvička
Injekční lahvička obsahuje více než doporučenou dávku 6 mg. Plnicí objem injekční lahvičky (0,24 ml) se nesmí použít celý. Přebytečný objem před aplikací injekce je třeba odstranit. Aplikace celého objemu injekční lahvičky povede k předávkování. Injekční dávka musí být na značce dávky 0,05 ml, tj. 6 mg faricimabu.

Obsah lahvičky a jehla s filtrem určená k nabrání léku jsou sterilní a jsou určeny pouze pro jednorázové použití. Přípravek nepoužívejte, je-li obal, injekční lahvička a/nebo jehla s filtrem určená k nabrání léku poškozen(a). Podrobný návod k použití je součástí příbalové informace.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Návod k použití předplněné injekční stříkačky:

Vyjmutí injekční stříkačky z blistru (1. krok) a všechny následné kroky musí být provedeny s použitím aseptické techniky.

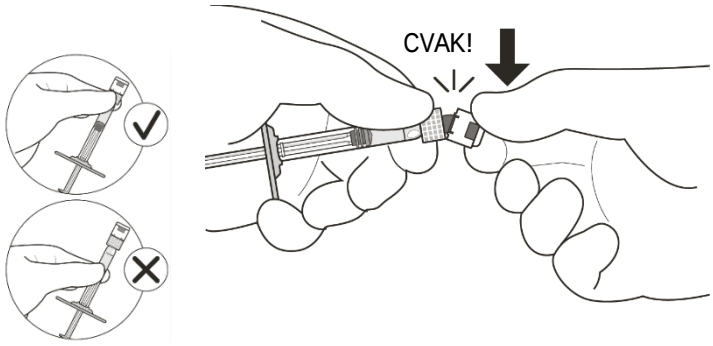
Poznámka: dávka musí být nastavena na značce dávky 0,05 ml.

Otevřete obal a odlomte kryt hrotu injekční stříkačky

1 Strhněte fólii z blistru a asepticky vyjměte předplněnou injekční stříkačku.

2 Uchopte injekční stříkačku za bílý lem v horní části; odlomte kryt hrotu injekční stříkačky (**viz obrázek C**).

Krytem hrotu injekční stříkačky **netočte**.

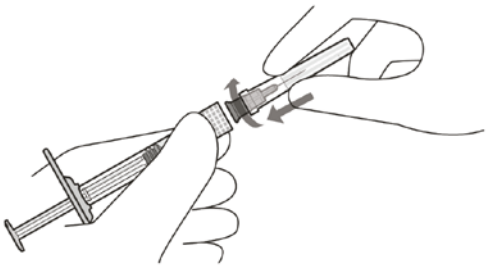


Obrázek C

Nasaďte injekční jehlu s filtrem

3 Asepticky vyjměte injekční jehlu s filtrem z obalu.

4 Asepticky a pevně nasaďte injekční jehlu s filtrem na konektor Luer Lock injekční stříkačky (**viz obrázek D**).



Obrázek D

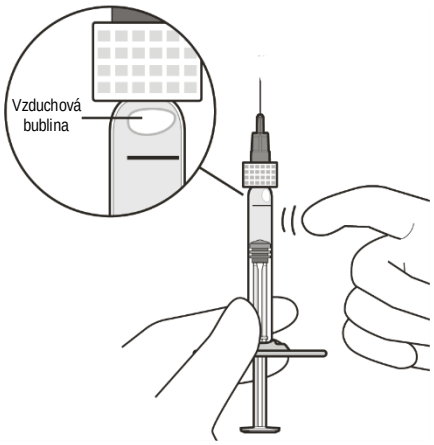
K podání použijte výhradně dodanou injekční jehlu s filtrem

5 Opatrně rovným směrem stáhněte z jehly kryt.

Odstraňte vzduchové bubliny

6 Otočte injekční stříkačku jehlou nahoru a zkontrolujte přítomnost vzduchových bublin.

7 V přítomnosti vzduchových bublin zlehka poklepejte prstem na injekční stříkačku, aby bubliny vystoupaly vzhůru (**viz obrázek E**).

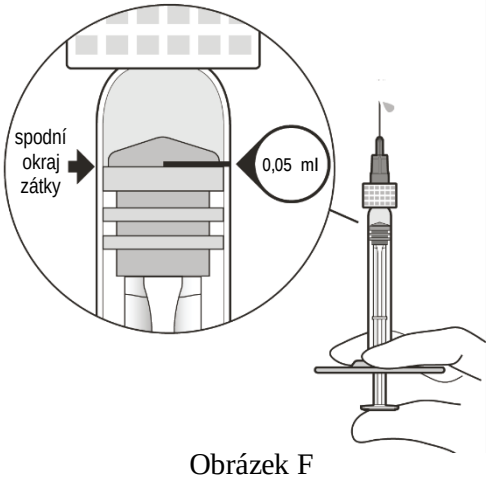


Obrázek E

Upravte dávku léčivého přípravku a odstraňte vzduch

8 Zvedněte injekční stříkačku do úrovně očí a **pomalu** stlačujte píst, dokud se **spodní okraj kupole pryžové zátky** nezarovná se značkou dávky 0,05 ml (**viz obrázek F**). Tím odstraníte vzduch a přebytečný roztok a nastavíte dávku na 0,05 ml.

Injekci aplikujte **okamžitě** po přípravě dávky.



Obrázek F

Aplikace injekce

9 Injekci je třeba aplikovat za aseptických podmínek.

Pomalu tlačte na píst, dokud pryžová zátka nedosáhne konce injekční stříkačky. Tím aplikujete objem 0,05 ml.

Nenasazujte zpět na injekční jehlu s filtrem kryt a **nesnímejte** jehlu z injekční stříkačky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. září 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky https://www.ema.europa.eu.

PŘÍLOHA II

A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce/výrobců biologické léčivé látky/biologických léčivých látek

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
Německo

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:
- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením přípravku Vabysmo na trh v jednotlivých členských státech EU se musí držitel rozhodnutí o registraci dohodnout s příslušným orgánem státní správy na obsahu a formátu edukačního programu včetně komunikačních prostředků, distribučních metod a všech ostatních aspektech programu.

Edukační program má za cíl vhodně informovat pacienty/pečovatele o rizicích přípravku Vabysmo, hlavních známkách a příznacích těchto rizik a potřebě vyhledat akutní lékařskou pomoc k minimalizaci rizik a veškerých výsledných komplikací prostřednictvím urychleného zásahu.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí v každém členském státu EU, kde je přípravek Vabysmo uváděn na trh, dostupnost/výdej následujícího edukačního balíčku pro všechny pacienty/pečovatele, u kterých se předpokládá, že budou používat přípravek Vabysmo:

- Informační balíček pro pacienta

Informační balíček pro pacienta obsahuje příbalovou informaci a příručku pro pacienta/pečovatele. Příručka pro pacienta je dostupná v psané podobě a jako audionahrávka a obsahuje následující hlavní prvky:

- popis vlhké formy věkem podmíněné makulární degenerace (VPMD), diabetického makulárního edému (DME) a okluze retinální žíly (RVO)
- popis přípravku Vabysmo, účinků přípravku Vabysmo a očekávaných výsledků léčby přípravkem Vabysmo
- popis hlavních známek a příznaků hlavních rizik souvisejících s přípravkem Vabysmo, tj. infekční endoftalmitidy a nitroočního zánětu
- informace o tom, kdy je třeba vyhledat akutní lékařskou pomoc, pokud se objeví známky a příznaky těchto rizik
- doporučení vhodné péče po injekci.

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
KRABIČKA
PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STŘÍKAČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Vabysmo 120 mg/ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
faricimab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml roztoku obsahuje 120 mg faricimabu.
Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 21 mg faricimabu v 0,175 ml roztoku.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Přípravek také obsahuje: histidin, kyselinu octovou, methionin, polysorbát 20, chlorid sodný, sacharózu, vodu pro injekci.
Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok
21 mg/0,175 ml
K podání 1 jednorázové dávky 6 mg/0,05 ml

1 předplněná injekční stříkačka
1 injekční jehla s filtrem

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravitreální podání
Pouze jednorázové použití
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci
Po otevření blistru postupujte za aseptických podmínek

Upozornění:
K podání použijte výhradně dodanou injekční jehlu s filtrem
Dávka musí být nastavena na značku dávky 0,05 ml

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce
Chraňte před mrazem
Uchovávejte blistr v původní krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/22/1683/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR - 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR - DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA FÓLII BLISTRU
PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STŘÍKAČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Vabysmo 120 mg/ml injekční roztok
faricimab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

21 mg/0,175 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze jednorázové použití
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci
Intravitreální podání
K podání použijte výhradně dodanou injekční jehlu s filtrem

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce
Chraňte před mrazem
Chraňte před světlem

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/22/1683/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU
PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STŘÍKAČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Vabysmo 120 mg/ml injekce
faricimab
intravitreální podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

21 mg/0,175 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
KRABIČKA
INJEKČNÍ LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Vabysmo 120 mg/ml injekční roztok
faricimab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml roztoku obsahuje 120 mg faricimabu.
Jedna injekční lahvička obsahuje 28,8 mg faricimabu (120 mg/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Přípravek také obsahuje: histidin, kyselinu octovou, methionin, polysorbát 20, chlorid sodný, sacharózu, vodu pro injekci.
Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok
1 x 0,24ml injekční lahvička
1 jehla s filtrem

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze jednorázové použití
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci
Intravitreální podání
Jedna dávka: 6 mg/0,05 ml
28,8 mg/0,24 ml

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce
Chraňte před mrazem
Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/22/1683/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR - 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR - DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU
INJEKČNÍ LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Vabysmo 120 mg/ml injekční roztok
faricimab
intravitreální podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

28,8 mg/0,24 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Vabysmo 120 mg/ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
faricimab

▼Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.
- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Kromě této příbalové informace Vám lékař předá příručku pro pacienta, která obsahuje důležité informace o bezpečnosti, které Vám pomohou pochopit přínosy a rizika spojená s přípravkem Vabysmo a opatření, která máte přijmout, pokud se u Vás vyskytnou určité příznaky.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Vabysmo a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než je Vám přípravek Vabysmo podán
3. Jak se přípravek Vabysmo používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Vabysmo uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Vabysmo a k čemu se používá

Co je přípravek Vabysmo a k čemu se používá
Přípravek Vabysmo je lék obsahující léčivou látku faricimab, která patří do skupiny takzvaných antineovaskularizačních přípravků.

Přípravek aplikuje lékař injekcí do oka k léčbě následujících poruch zraku u dospělých:
- vlhká forma věkem podmíněné makulární degenerace (VPMD),
- porucha zraku způsobená diabetickým makulárním edémem (DME),
- porucha zraku způsobená makulárním edémem při uzávěru sítnicové žíly (RVO) (uzávěr větve sítnicové žíly nebo uzávěr centrální sítnicové žíly).

Tato onemocnění postihují makulu - centrální část sítnice (vrstva očního pozadí citlivá na světlo), která zajišťuje přesné, centrální vidění. Příčinou VPMD je růst abnormálních krevních cév, ze kterých prosakují krev a tekutina do makuly, a příčinou DME je prosakování z krevních cév vedoucí k otoku makuly. Při uzávěru centrální sítnicové žíly dochází k ucpání hlavní krevní cévy (žíly) odvádějící krev ze sítnice a při uzávěru větve sítnicové žíly dochází k ucpání jedné z drobnějších větví hlavní krevní žíly. Zvýšený krevní tlak v uzavřených krevních cévách vede k prosakování tekutiny do sítnice s následným otokem makuly (makulární edém).

Jak přípravek Vabysmo působí
Přípravek Vabysmo specificky rozeznává bílkoviny s názvem angiopoietin 2 a vaskulární endoteliální růstový faktor A a blokuje jejich působení. Nadměrné hladiny těchto bílkovin mohou vyvolat růst abnormálních krevních cév a/nebo poškození normálních cév s následným prosakováním do makuly, otokem nebo poškozením s nežádoucím účinkem na zrak. Přípravek Vabysmo se naváže na tyto bílkoviny a zablokuje jejich účinek. Tím brání růstu abnormálních cév, prosakování a otoku. Přípravek

Vabysmo může zlepšit onemocnění a/nebo zpomalit zhoršování onemocnění, a tím zachovat, či dokonce zlepšit zrak.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než je Vám přípravek Vabysmo podán

Přípravek Vabysmo nemůžete dostat:
- jestliže jste alergický(á) na faricimab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- při aktivní infekci nebo podezření na infekci v oku nebo v okolí oka.
- při bolesti nebo zarudnutí oka (oční zánět).

Pokud se Vás cokoli z toho týká, oznamte to lékaři. Přípravek Vabysmo Vám nemá být aplikován.

Upozornění a opatření
Před aplikací přípravku Vabysmo upozorněte lékaře:
- jestliže máte zelený zákal (glaukom, oční onemocnění obvykle způsobené vysokým nitroočním tlakem).
- jestliže jste v minulosti viděl(a) záblesky nebo zákalky (tmavé plovoucí body) nebo jestliže se velikost a počet zákalků náhle zvýší.
- jestliže jste během posledních 4 týdnů absolvoval(a) oční operaci nebo jestliže v následujících 4 týdnech plánujete oční operaci.
- jestliže jste kdykoliv v minulosti měl(a) jakékoliv oční onemocnění nebo absolvoval(a) léčbu oka.

Okamžitě se obraťte na lékaře, jestliže se u Vás:
- vyskytne náhlá ztráta zraku.
- vyskytnou známky možné oční infekce nebo zánětu, jako je zvětšení zarudnutí oka, bolesti oka, nepříjemný pocit v oku, rozmazané nebo zhoršené vidění, zvýšený počet malých částic, které vidíte, zvýšená citlivost na světlo.

Dále je důležité vědět, že:
- bezpečnost a účinnost současné aplikace přípravku Vabysmo do obou očí nebyla hodnocena a tato aplikace může zvýšit riziko nežádoucích účinků.
- injekce přípravku Vabysmo mohou u některých pacientů dočasně zvýšit nitrooční tlak během 60 minut po injekci. Lékař u Vás bude tyto projevy po každé injekci sledovat.
- lékař zkontroluje, zda máte jiné rizikové faktory, které mohou zvyšovat pravděpodobnost trhliny nebo odchlípení jedné z vrstev očního pozadí (odchlípení nebo trhlina sítnice a odchlípení nebo trhlina pigmentového epitelu sítnice) a které vyžadují opatrnost při aplikaci přípravku Vabysmo.

Podání některých léků, které působí podobně jako přípravek Vabysmo, souvisí s rizikem ucpání krevních cév krevními sraženinami (arteriální tromboembolické příhody), které může vést k srdečnímu infarktu nebo cévní mozkové příhodě. Existuje teoretické riziko těchto příhod po injekci přípravku Vabysmo do oka, kdy malé množství přípravku přechází do krve.

Zkušenosti s léčbou jsou omezené u:
- pacientů s aktivní infekcí.
- pacientů s VPMD a RVO ve věku 85 let nebo starších.
- pacientů s DME s cukrovkou 1. typu.
- diabetiků s vysokými průměrnými hodnotami cukru v krvi (Hb1Ac přes 10 %).
- diabetiků s očním onemocněním, které je způsobeno cukrovkou a nazývá se proliferativní diabetická retinopatie.
- diabetiků s vysokým krevním tlakem vyšším než 140/90 mmHg a onemocněním cév.
- pacientů s DME, kteří dostávají injekce méně než každých 8 týdnů po dlouhou dobu.

S léčbou pacientů, kteří dostávají injekce méně než každých 8 týdnů po dlouhou dobu, jsou pouze omezené zkušenosti a tito pacienti mohou být více ohroženi nežádoucími účinky.

S léčbou nejsou žádné zkušenosti u:
- diabetiků nebo pacientů s RVO s nekontrolovaným vysokým krevním tlakem.

Pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká, lékař vezme tento nedostatek informací v úvahu při léčbě přípravkem Vabysmo.

Děti a dospívající
Použití přípravku Vabysmo u dětí a dospívajících nebylo hodnoceno, protože VPMD, DME a RVO se vyskytují hlavně u dospělých.

Další léčivé přípravky a přípravek Vabysmo
Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství a kojení
Přípravek Vabysmo nebyl hodnocen u těhotných žen. Nepřeváží-li předpokládaný přínos léčby pro matku možné riziko pro nenarozené dítě, nemá být přípravek Vabysmo během těhotenství používán.

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Přípravek Vabysmo se během kojení nedoporučuje podávat, protože není známo, zda se vylučuje do mateřského mléka.

Pacientky, které by mohly otěhotnět, musí během léčby a nejméně tři měsíce po konci léčby přípravkem Vabysmo používat účinnou antikoncepční metodu. Pokud během léčby otěhotníte nebo budete mít podezření na otěhotnění, okamžitě to sdělte lékaři.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů
Po injekci přípravku Vabysmo můžete mít přechodně zrakové potíže (např. rozmazané vidění). Neřiďte dopravní prostředky a neobsluhujte stroje, dokud potíže neodezní.

Přípravek Vabysmo obsahuje sodík
Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Přípravek Vabysmo obsahuje polysorbát
Tento léčivý přípravek obsahuje 0,02 mg polysorbátu v jedné 0,05ml dávce. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte jakékoli alergie.

3. Jak se přípravek Vabysmo používá

Jak se přípravek Vabysmo podává

Doporučená dávka je 6 mg faricimabu.

Neovaskulární (vlhká) forma věkem podmíněné makulární degenerace (VPMD)
- Během prvních 3 měsíců dostanete každý měsíc jednu injekci.
- Dále můžete dostávat injekce až každé 4 měsíce. Frekvenci injekcí určí lékař na základě stavu oka.

Porucha zraku způsobená diabetickým makulárním edémem (DME) a makulárním edémem při uzávěru sítnicové žíly (RVO) (uzávěr větve sítnicové žíly nebo uzávěr centrální sítnicové žíly)
- Každý měsíc po dobu nejméně 3 měsíců dostanete jednu injekci.
- Dále můžete dostávat injekce méně často. Frekvenci injekcí určí lékař na základě stavu oka.

Způsob podání
Přípravek Vabysmo aplikuje injekcí do oka lékař s praxí v aplikaci očních injekcí.

Lékař před aplikací opatrně očistí oko dezinfekcí, aby nedošlo k infekci. Pak oko znecitliví očními kapkami (místní anestezie), aby injekce bolela méně nebo nebolela.

Jak dlouho léčba přípravkem Vabysmo potrvá
Jedná se o dlouhodobou léčbu, která pravděpodobně potrvá měsíce až roky. Lékař Vás bude pravidelně kontrolovat, aby zjistil, zda je léčba účinná. Lékař může na základě odpovědi na léčbu přípravkem Vabysmo zvýšit nebo snížit frekvenci injekcí.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Vabysmo
Pokud vynecháte dávku, domluvte se s lékařem co nejdříve na novém termínu.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Vabysmo
Před ukončením léčby se poraďte s lékařem. Ukončení léčby může zvýšit riziko ztráty zraku a zrak se Vám může zhoršit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nežádoucí účinky injekce přípravku Vabysmo mohou být způsobeny samotným přípravkem nebo aplikací injekce a většinou postihují léčené oko.

Některé nežádoucí účinky by mohly být závažné
Pokud se u Vás vyskytne kterákoli z následujících známek alergických reakcí, zánětu nebo infekcí, sdělte to **okamžitě** lékaři:
- bolest oka, zhoršení nepříjemného pocitu, zvětšení zarudnutí oka, rozmazané nebo zhoršené vidění, zvýšení počtu zákalků nebo zvýšená citlivost na světlo - jedná se o známky možné oční infekce, zánětu nebo alergické reakce.
- náhlé zhoršení nebo změna zraku.

Další možné nežádoucí účinky
K jiným nežádoucím účinkům, které se mohou vyskytnout po léčbě přípravkem Vabysmo, patří nežádoucí účinky uvedené níže.

Většinou se jedná o lehké až středně těžké nežádoucí účinky, které obvykle do týdne po injekci odezní.

Jestliže bude některý z následujících nežádoucích účinků těžký, obraťte se na lékaře.

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):
- žádné

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob):
- šedý zákal oční čočky (katarakta)
- trhlina v jedné z vrstev očního pozadí (trhlina pigmentové vrstvy sítnice - pouze VPMD)
- odchlípení sklivce (rosolovitá hmota uvnitř oka)

- zvýšený nitrooční tlak
- krvácení z drobných cév ve vnější vrstvě oka (krvácení do spojivky)
- pohybující se body nebo tmavé stíny v zorném poli (sklivcové zákalky)
- bolest oka

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob):
- závažný nitrooční zánět nebo infekce
- zánět sklivce (rosolovitá hmota uvnitř oka)/červené oko
- zánět duhovky a okolní tkáně
- krvácení do sklivce
- nepříjemný pocit v oku
- svědění oka
- trhlina v sítnici (světločivná vrstva na očním pozadí)
- červené oko (překrvení oka/spojivky)
- pocit cizího tělesa v oku
- rozmazané vidění
- snížená zraková ostrost
- bolest při výkonu
- odchlípení sítnice
- zvýšené slzení
- poškrábání rohovky - čiré vrstvy na povrchu oční koule pokrývající duhovku
- podráždění oka

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1 000 osob):
- přechodně snížená zraková ostrost
- zakalení čoček způsobené úrazem (poúrazový šedý zákal)

Není známo
- retinální vaskulitida (zánět krevních cév na očním pozadí)
- retinální okluzivní vaskulitida (ucpání krevních cév na očním pozadí, obvykle při výskytu zánětu)

Podání některých léků, které působí podobně jako přípravek Vabysmo, souvisí s rizikem ucpání krevních cév krevními sraženinami (tepenné tromboembolické příhody), které může vést k srdečnímu infarktu nebo cévní mozkové příhodě. Existuje teoretické riziko těchto příhod po injekci přípravku Vabysmo do oka, kdy malé množství přípravku přechází do krve.

Hlášení nežádoucích účinků
Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Vabysmo uchovávat

Za uchovávání tohoto přípravku a správnou likvidaci zbylého přípravku odpovídá lékař, lékárník nebo zdravotní sestra. Následující informace jsou určeny pro zdravotnické pracovníky.

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a štítku za „EXP”. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte blistr v původní krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Předplněnou injekční stříkačku lze uchovávat při pokojové teplotě 20 °C – 25 °C v původní krabičce až po dobu 24 hodin.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Vabysmo obsahuje
- Léčivou látkou je faricimab. Jeden ml injekčního roztoku obsahuje 120 mg faricimabu. Jedna předplněná injekční stříkačka s 0,175 ml roztoku obsahuje 21 mg faricimabu. To poskytuje použitelné množství k podání jedné dávky 0,05 ml roztoku obsahujícího 6 mg faricimabu.
- Dalšími složkami jsou: histidin, kyselina octová (30%) (E 260), methionin, chlorid sodný, sacharóza, polysorbát 20 (E 432), voda pro injekci (viz bod 2 „Přípravek Vabysmo obsahuje sodík a polysorbát“).

Jak přípravek Vabysmo vypadá a co obsahuje toto balení
Přípravek Vabysmo 120 mg/ml injekční roztok (injekce) v předplněné injekční stříkačce je čirý až opalizující, bezbarvý až hnědožlutý roztok.

Balení obsahuje jednu sterilní injekční jehlu Extra Thin Wall s filtrem (30 G x 1½ palce; 0,30 mm x 12,7 mm; 5 µm) balenou s jednou předplněnou injekční stříkačkou pouze k jednorázovému použití.

Držitel rozhodnutí o registraci
Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Německo

Výrobce
Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

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

Lietuva
UAB “Roche Lietuva”
Tel.: +370 5 2546799

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

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

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

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel.: + 372 6 177 380

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

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

France
Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

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

Ireland/Malta
Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland/L-Irlanda
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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel.: +371 - 6 7039831

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky https://www.ema.europa.eu.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Návod k použití předplněné injekční stříkačky:

Než začnete

Před použitím přípravku Vabysmo se pečlivě seznamte se všemi pokyny.

Balení přípravku Vabysmo obsahuje:

Sterilní předplněnou injekční stříkačku v blistru. Předplněná injekční stříkačka je určena k aplikaci pouze jedné dávky.

Sterilní injekční jehlu ETW (Extra Thin Wall) 30 G x ½ palce s integrovaným filtrem. Injekční jehla s filtrem je určena pouze k jednorázovému použití.

K podání použijte výhradně dodanou injekční jehlu s filtrem,
která je navržena tak, aby zajistila bezpečnou aplikaci léčivého přípravku do oka.

Přípravek Vabysmo uchovávejte v chladničce při teplotě 2 °C – 8 °C.

Chraňte před mrazem.

Před aplikací nechte přípravek Vabysmo přirozeně ohřát na pokojovou teplotu 20 °C – 25 °C.

Před použitím uchovávejte blistr v původní krabičce, **aby byla předplněná injekční stříkačka chráněna před světlem**. Předplněnou injekční stříkačku lze uchovávat při pokojové teplotě v původní krabičce až po dobu **24 hodin.**

Před aplikací přípravek Vabysmo vizuálně zkontrolujte.

Přípravek **nepoužívejte**, jsou-li uzávěry garantující neporušenost obalu na krabičce poškozeny.

Přípravek **nepoužívejte**, je-li obal, předplněná injekční stříkačka, injekční jehla s filtrem poškozen(a), porušen(a) nebo doba použitelnosti již uplynula.

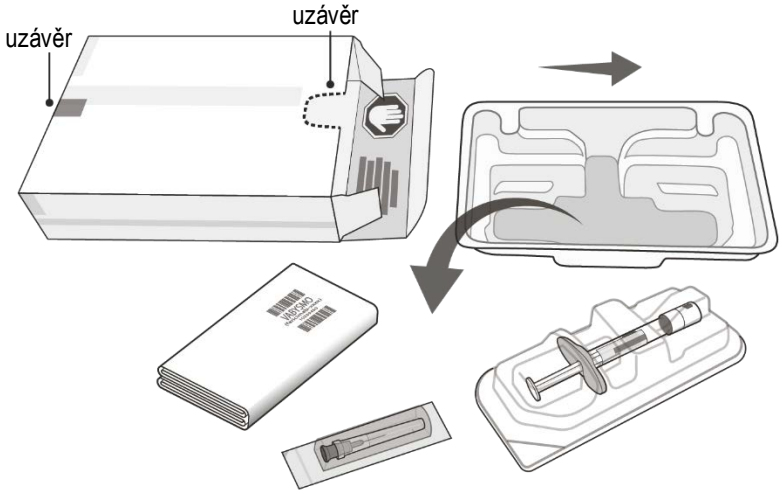
Přípravek **nepoužívejte**, chybí-li v balení injekční jehla s filtrem.

Nesnímejte z injekční stříkačky opěrku prstů.

Přípravek **nepoužívejte**, je-li ze spojky Luer-Lock odstraněn kryt injekční stříkačky.

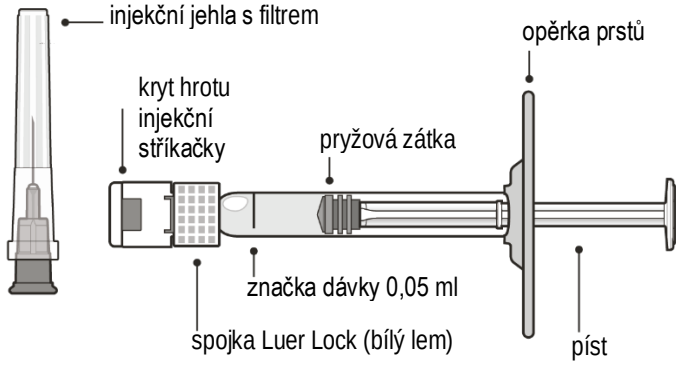
V přítomnosti viditelných pevných částic, zákalu nebo změny barvy přípravek **nepoužívejte**. Přípravek Vabysmo je čirý až opalizující a bezbarvý až hnědožlutý roztok.

Obsah balení



Obrázek A

Popis zdravotnického prostředku



Obrázek B

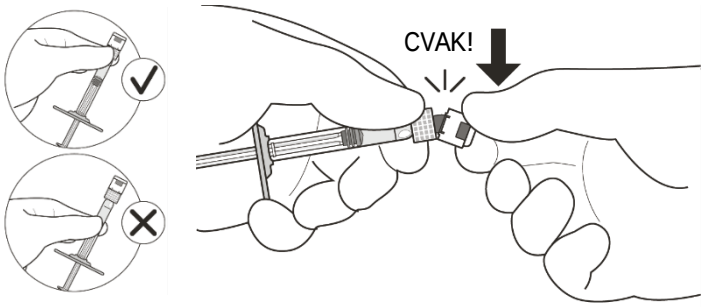
Vyjmutí injekční stříkačky z blistru (1. krok) a všechny následné kroky musí být provedeny s použitím aseptické techniky.

Otevřete obal a odlomte kryt hrotu injekční stříkačky

1 Strhněte fólii z blistru a asepticky vyjměte předplněnou injekční stříkačku.

2 Uchopte injekční stříkačku za bílý lem v horní části; odlomte kryt hrotu injekční stříkačky (**viz obrázek C**).

Krytem hrotu injekční stříkačky **netočte**.

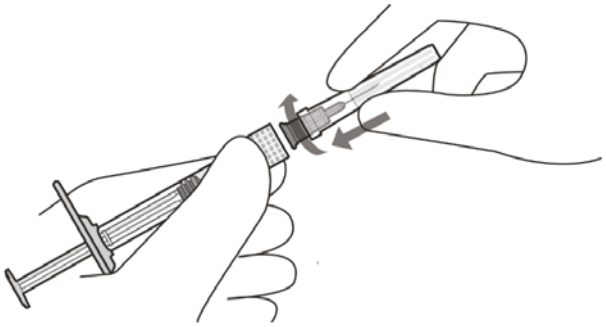


Obrázek C

Nasaďte injekční jehlu s filtrem

3 Asepticky vyjměte injekční jehlu s filtrem z obalu.

4 Asepticky a pevně nasaďte injekční jehlu s filtrem na konektor Luer Lock injekční stříkačky (**viz obrázek D**).



K podání použijte výhradně dodanou injekční jehlu s filtrem

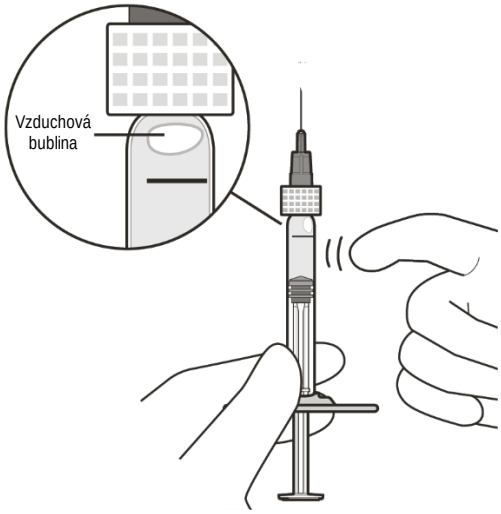
Obrázek D

5 Opatrně rovným směrem stáhněte z jehly kryt.

Odstraňte vzduchové bubliny

6 Otočte injekční stříkačku jehlou nahoru a zkontrolujte přítomnost vzduchových bublin.

7 V přítomnosti vzduchových bublin zlehka poklepejte prstem na injekční stříkačku, aby bubliny vystoupaly vzhůru (**viz obrázek E**).

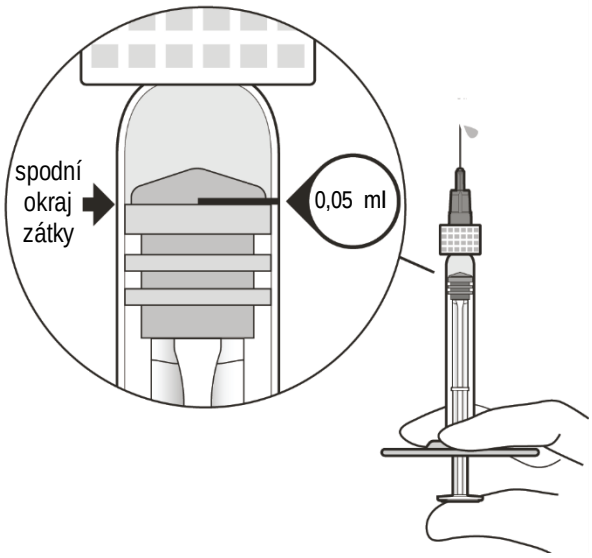


Obrázek E

Upravte dávku léčivého přípravku a odstraňte vzduch

8 Zvedněte injekční stříkačku do úrovně očí a **pomalu** stlačujte píst, dokud se **spodní okraj kupole pryžové zátky** nezarovná se značkou dávky 0,05 ml (**viz obrázek F**). Tím odstraníte vzduch a přebytečný roztok a nastavíte dávku na 0,05 ml.

Injekci aplikujte **okamžitě** po přípravě dávky.



Obrázek F

Aplikace injekce

9 Injekci je třeba aplikovat za aseptických podmínek.

Pomalu tlačte na píst, dokud pryžová zátka nedosáhne konce injekční stříkačky. Tím aplikujete objem 0,05 ml.

Nenasazujte zpět na injekční jehlu s filtrem kryt a **nesnímejte** jehlu z injekční stříkačky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Příbalová informace: informace pro pacienta

Vabysmo 120 mg/ml injekční roztok
faricimab

▼Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.
- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Kromě této příbalové informace Vám lékař předá příručku pro pacienta, která obsahuje důležité informace o bezpečnosti, které Vám pomohou pochopit přínosy a rizika spojená s přípravkem Vabysmo a opatření, která máte přijmout, pokud se u Vás vyskytnou určité příznaky.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Vabysmo a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než je Vám přípravek Vabysmo podán
3. Jak se přípravek Vabysmo používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Vabysmo uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Vabysmo a k čemu se používá

Co je přípravek Vabysmo a k čemu se používá
Přípravek Vabysmo je lék obsahující léčivou látku faricimab, která patří do skupiny takzvaných antineovaskularizačních přípravků.

Přípravek aplikuje lékař injekcí do oka k léčbě následujících poruch zraku u dospělých:
- vlhká forma věkem podmíněné makulární degenerace (VPMD),
- porucha zraku způsobená diabetickým makulárním edémem (DME),
- porucha zraku způsobená makulárním edémem při uzávěru sítnicové žíly (RVO) (uzávěr větve sítnicové žíly nebo uzávěr centrální sítnicové žíly).

Tato onemocnění postihují makulu - centrální část sítnice (vrstva očního pozadí citlivá na světlo), která zajišťuje přesné, centrální vidění. Příčinou VPMD je růst abnormálních krevních cév, ze kterých prosakují krev a tekutina do makuly, a příčinou DME je prosakování z krevních cév vedoucí k otoku makuly. Při uzávěru centrální sítnicové žíly dochází k ucpání hlavní krevní cévy (žíly) odvádějící krev ze sítnice a při uzávěru větve sítnicové žíly dochází k ucpání jedné z drobnějších větví hlavní krevní žíly. Zvýšený krevní tlak v uzavřených krevních cévách vede k prosakování tekutiny do sítnice s následným otokem makuly (makulární edém).

Jak přípravek Vabysmo působí
Přípravek Vabysmo specificky rozeznává bílkoviny s názvem angiopoietin 2 a vaskulární endoteliální růstový faktor A a blokuje jejich působení. Nadměrné hladiny těchto bílkovin mohou vyvolat růst abnormálních krevních cév a/nebo poškození normálních cév s následným prosakováním do makuly, otokem nebo poškozením s nežádoucím účinkem na zrak. Přípravek Vabysmo se naváže na tyto bílkoviny a zablokuje jejich účinek. Tím brání růstu abnormálních cév, prosakování a otoku. Přípravek

Vabysmo může zlepšit onemocnění a/nebo zpomalit zhoršování onemocnění, a tím zachovat, či dokonce zlepšit zrak.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než je Vám přípravek Vabysmo podán

Přípravek Vabysmo nemůžete dostat:
- jestliže jste alergický(á) na faricimab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- při aktivní infekci nebo podezření na infekci v oku nebo v okolí oka.
- při bolesti nebo zarudnutí oka (oční zánět).

Pokud se Vás cokoli z toho týká, oznamte to lékaři. Přípravek Vabysmo Vám nemá být aplikován.

Upozornění a opatření
Před aplikací přípravku Vabysmo upozorněte lékaře:
- jestliže máte zelený zákal (glaukom, oční onemocnění obvykle způsobené vysokým nitroočním tlakem).
- jestliže jste v minulosti viděl(a) záblesky nebo zákalky (tmavé plovoucí body) nebo jestliže se velikost a počet zákalků náhle zvýší.
- jestliže jste během posledních 4 týdnů absolvoval(a) oční operaci nebo jestliže v následujících 4 týdnech plánujete oční operaci.
- jestliže jste kdykoliv v minulosti měl(a) jakékoliv oční onemocnění nebo absolvoval(a) léčbu oka.

Okamžitě se obraťte na lékaře, jestliže se u Vás:
- vyskytne náhlá ztráta zraku.
- vyskytnou známky možné oční infekce nebo zánětu, jako je zvětšení zarudnutí oka, bolesti oka, nepříjemný pocit v oku, rozmazané nebo zhoršené vidění, zvýšený počet malých částic, které vidíte, zvýšená citlivost na světlo.

Dále je důležité vědět, že:
- bezpečnost a účinnost současné aplikace přípravku Vabysmo do obou očí nebyla hodnocena a tato aplikace může zvýšit riziko nežádoucích účinků.
- injekce přípravku Vabysmo mohou u některých pacientů dočasně zvýšit nitrooční tlak během 60 minut po injekci. Lékař u Vás bude tyto projevy po každé injekci sledovat.
- lékař zkontroluje, zda máte jiné rizikové faktory, které mohou zvyšovat pravděpodobnost trhliny nebo odchlípení jedné z vrstev očního pozadí (odchlípení nebo trhlina sítnice a odchlípení nebo trhlina pigmentového epitelu sítnice) a které vyžadují opatrnost při aplikaci přípravku Vabysmo.

Podání některých léků, které působí podobně jako přípravek Vabysmo, souvisí s rizikem ucpání krevních cév krevními sraženinami (arteriální tromboembolické příhody), které může vést k srdečnímu infarktu nebo cévní mozkové příhodě. Existuje teoretické riziko těchto příhod po injekci přípravku Vabysmo do oka, kdy malé množství přípravku přechází do krve.

Zkušenosti s léčbou jsou omezené u:
- pacientů s aktivní infekcí.
- pacientů s VPMD a RVO ve věku 85 let nebo starších.
- pacientů s DME s cukrovkou 1. typu.
- diabetiků s vysokými průměrnými hodnotami cukru v krvi (Hb1Ac přes 10 %).
- diabetiků s očním onemocněním, které je způsobeno cukrovkou a nazývá se proliferativní diabetická retinopatie.
- diabetiků s vysokým krevním tlakem vyšším než 140/90 mmHg a onemocněním cév.
- pacientů s DME, kteří dostávají injekce méně než každých 8 týdnů po dlouhou dobu.

S léčbou pacientů, kteří dostávají injekce méně než každých 8 týdnů po dlouhou dobu, jsou pouze omezené zkušenosti a tito pacienti mohou být více ohroženi nežádoucími účinky.

S léčbou nejsou žádné zkušenosti u:
- diabetiků nebo pacientů s RVO s nekontrolovaným vysokým krevním tlakem.

Pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká, lékař vezme tento nedostatek informací v úvahu při léčbě přípravkem Vabysmo.

Děti a dospívající
Použití přípravku Vabysmo u dětí a dospívajících nebylo hodnoceno, protože VPMD, DME a RVO se vyskytují hlavně u dospělých.

Další léčivé přípravky a přípravek Vabysmo
Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství a kojení
Přípravek Vabysmo nebyl hodnocen u těhotných žen. Nepřeváží-li předpokládaný přínos léčby pro matku možné riziko pro nenarozené dítě, nemá být přípravek Vabysmo během těhotenství používán.

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Přípravek Vabysmo se během kojení nedoporučuje podávat, protože není známo, zda se vylučuje do mateřského mléka.

Pacientky, které by mohly otěhotnět, musí během léčby a nejméně tři měsíce po konci léčby přípravkem Vabysmo používat účinnou antikoncepční metodu. Pokud během léčby otěhotníte nebo budete mít podezření na otěhotnění, okamžitě to sdělte lékaři.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů
Po injekci přípravku Vabysmo můžete mít přechodně zrakové potíže (např. rozmazané vidění). Neřiďte dopravní prostředky a neobsluhujte stroje, dokud potíže neodezní.

Přípravek Vabysmo obsahuje sodík
Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Přípravek Vabysmo obsahuje polysorbát
Tento léčivý přípravek obsahuje 0,02 mg polysorbátu v jedné 0,05ml dávce. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte jakékoli alergie.

3. Jak se přípravek Vabysmo používá

Jak se přípravek Vabysmo podává

Doporučená dávka je 6 mg faricimabu.

Neovaskulární (vlhká) forma věkem podmíněné makulární degenerace (VPMD)
- Během prvních 3 měsíců dostanete každý měsíc jednu injekci.
- Dále můžete dostávat injekce až každé 4 měsíce. Frekvenci injekcí určí lékař na základě stavu oka.

Porucha zraku způsobená diabetickým makulárním edémem (DME) a makulárním edémem při uzávěru sítnicové žíly (RVO) (uzávěr větve sítnicové žíly nebo uzávěr centrální sítnicové žíly)

- Každý měsíc po dobu nejméně 3 měsíců dostanete jednu injekci.
- Dále můžete dostávat injekce méně často. Frekvenci injekcí určí lékař na základě stavu oka.

Způsob podání
Přípravek Vabysmo aplikuje injekcí do oka lékař s praxí v aplikaci očních injekcí.

Lékař před aplikací opatrně očistí oko dezinfekcí, aby nedošlo k infekci. Pak oko znecitliví očními kapkami (místní anestezie), aby injekce bolela méně nebo nebolela.

Jak dlouho léčba přípravkem Vabysmo potrvá
Jedná se o dlouhodobou léčbu, která pravděpodobně potrvá měsíce až roky. Lékař Vás bude pravidelně kontrolovat, aby zjistil, zda je léčba účinná. Lékař může na základě odpovědi na léčbu přípravkem Vabysmo zvýšit nebo snížit frekvenci injekcí.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Vabysmo
Pokud vynecháte dávku, domluvte se s lékařem co nejdříve na novém termínu.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Vabysmo
Před ukončením léčby se poraďte s lékařem. Ukončení léčby může zvýšit riziko ztráty zraku a zrak se Vám může zhoršit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nežádoucí účinky injekce přípravku Vabysmo mohou být způsobeny samotným přípravkem nebo aplikací injekce a většinou postihují léčené oko.

Některé nežádoucí účinky by mohly být závažné
Pokud se u Vás vyskytne kterákoli z následujících známek alergických reakcí, zánětu nebo infekcí, sdělte to **okamžitě** lékaři:
- bolest oka, zhoršení nepříjemného pocitu, zvětšení zarudnutí oka, rozmazané nebo zhoršené vidění, zvýšení počtu zákalků nebo zvýšená citlivost na světlo - jedná se o známky možné oční infekce, zánětu nebo alergické reakce.
- náhlé zhoršení nebo změna zraku.

Další možné nežádoucí účinky
K jiným nežádoucím účinkům, které se mohou vyskytnout po léčbě přípravkem Vabysmo, patří nežádoucí účinky uvedené níže.

Většinou se jedná o lehké až středně těžké nežádoucí účinky, které obvykle do týdne po injekci odezní.

Jestliže bude některý z následujících nežádoucích účinků těžký, obraťte se na lékaře.

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):
- žádné

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob):
- šedý zákal oční čočky (katarakta)
- trhlina v jedné z vrstev očního pozadí (trhlina pigmentové vrstvy sítnice - pouze VPMD)
- odchlípení sklivce (rosolovitá hmota uvnitř oka)
- zvýšený nitrooční tlak

- krvácení z drobných cév ve vnější vrstvě oka (krvácení do spojivky)
- pohybující se body nebo tmavé stíny v zorném poli (sklivcové zákalky)
- bolest oka

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob):
- závažný nitrooční zánět nebo infekce
- zánět sklivce (rosolovitá hmota uvnitř oka)/červené oko
- zánět duhovky a okolní tkáně
- krvácení do sklivce
- nepříjemný pocit v oku
- svědění oka
- trhlina v sítnici (světločivná vrstva na očním pozadí)
- červené oko (překrvení oka/spojivky)
- pocit cizího tělesa v oku
- rozmazané vidění
- snížená zraková ostrost
- bolest při výkonu
- odchlípení sítnice
- zvýšené slzení
- poškrábání rohovky - čiré vrstvy na povrchu oční koule pokrývající duhovku
- podráždění oka

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1 000 osob):
- přechodně snížená zraková ostrost
- zakalení čoček způsobené úrazem (poúrazový šedý zákal)

Není známo
- retinální vaskulitida (zánět krevních cév na očním pozadí)
- retinální okluzivní vaskulitida (ucpání krevních cév na očním pozadí, obvykle při výskytu zánětu)

Podání některých léků, které působí podobně jako přípravek Vabysmo, souvisí s rizikem ucpání krevních cév krevními sraženinami (tepenné tromboembolické příhody), které může vést k srdečnímu infarktu nebo cévní mozkové příhodě. Existuje teoretické riziko těchto příhod po injekci přípravku Vabysmo do oka, kdy malé množství přípravku přechází do krve.

Hlášení nežádoucích účinků
Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Vabysmo uchovávat

Za uchovávání tohoto přípravku a správnou likvidaci zbylého přípravku odpovídá lékař, lékárník nebo zdravotní sestra. Následující informace jsou určeny pro zdravotnické pracovníky.

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a štítku lahvičky za „EXP”. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Před otevřením lze injekční lahvičku uchovávat při pokojové teplotě 20 °C – 25 °C až po dobu 24 hodin.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Vabysmo obsahuje

- Léčivou látkou je faricimab. Jeden ml injekčního roztoku obsahuje 120 mg faricimabu. Jedna injekční lahvička s 0,24 ml roztoku obsahuje 28,8 mg faricimabu. To poskytuje použitelné množství k podání jedné dávky 0,05 ml roztoku obsahujícího 6 mg faricimabu.
- Dalšími složkami jsou: histidin, kyselina octová (30%) (E 260), methionin, chlorid sodný, sacharóza, polysorbát 20 (E 432), voda pro injekci (viz bod 2 „Přípravek Vabysmo obsahuje sodík a polysorbát“).

Jak přípravek Vabysmo vypadá a co obsahuje toto balení
Přípravek Vabysmo je čirý až opalizující, bezbarvý až hnědožlutý roztok.

Balení obsahuje jednu skleněnou injekční lahvičku a jednu sterilní tupou jehlu s filtrem určenou k nabrání léku (18 G x 1½ palce; 1,2 mm x 40 mm; 5 µm) pouze k jednorázovému použití.

Držitel rozhodnutí o registraci
Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Německo

Výrobce
Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva
UAB “Roche Lietuva”
Tel.: +370 5 2546799

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

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

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

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel.: + 372 6 177 380

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

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

France
Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

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

Ireland/Malta
Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland/L-Irlanda
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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel.: +371 - 6 7039831

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky https://www.ema.europa.eu.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Návod k použití injekční lahvičky:

Než začnete:

Před použitím přípravku Vabysmo se pečlivě seznamte se všemi pokyny.

Balení přípravku Vabysmo obsahuje jednu skleněnou injekční lahvičku a jednu jehlu s filtrem určenou k nabrání léku. Skleněná injekční lahvička je určena k aplikaci pouze jediné dávky. Jehla s filtrem je určena pouze k jednorázovému použití.

Přípravek Vabysmo uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Lahvičkou **netřepejte**.

Před aplikací nechte přípravek Vabysmo přirozeně ohřát na pokojovou teplotu (20 °C – 25 °C). Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek **chráněn před světlem.**

Injekční lahvičku s přípravkem Vabysmo lze uchovávat při pokojové teplotě až po dobu **24 hodin**.

Před aplikací přípravek Vabysmo vizuálně zkontrolujte. Přípravek Vabysmo je čirý až opalizující a bezbarvý až hnědožlutý roztok.

V přítomnosti pevných částic, zákalu nebo změny barvy přípravek **nepoužívejte**.

Přípravek **nepoužívejte**, je-li obal, injekční lahvička a/nebo jehla s filtrem určená k nabrání léku poškozen(a), porušen(a) nebo doba použitelnosti již uplynula (viz **obrázek A**).

Intravitreální injekci připravte za aseptických podmínek.

Obrázek A

Připravte si pomůcky

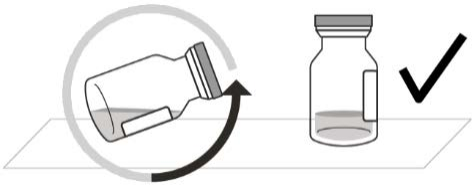
1 Připravte si následující pomůcky:

- jednu injekční lahvičku přípravku Vabysmo (součást balení)
- jednu sterilní tupou jehlu 5 µm s filtrem určenou k nabrání léku (18 G x 1½ palce; 1,2 mm x 40 mm) (součást balení)
- jednu sterilní 1ml injekční stříkačku se spojkou Luer-Lock, s dělením po 0,05 ml (**není součástí balení**)
- jednu sterilní injekční jehlu 30 G x ½ palce (**není součástí balení**)

Poznámka: injekční jehla 30 G se doporučuje k vyloučení zvýšeného tlaku při aplikaci injekce pomocí jehel s menším průměrem.

- tampón napuštěný alkoholem (**není součástí balení**).

2 Aby se veškerý roztok usadil na dně injekční lahvičky, vyjměte injekční lahvičku z obalu a postavte ji ve vzpřímené poloze na rovný povrch (přibližně na dobu 1 minuty) (viz **obrázek B**). Zlehka poklepejte prstem na injekční lahvičku (viz **obrázek C**), aby v horní části injekční lahvičky nezůstal zbytek roztoku.

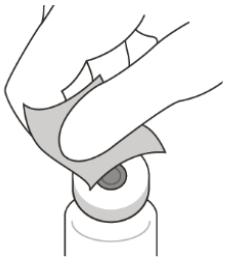


Obrázek B

Obrázek C

3 Strhněte z injekční lahvičky odtrhovací víčko (viz **obrázek D**) a otřete septum injekční lahvičky tampónem napuštěným alkoholem (viz **obrázek E**).

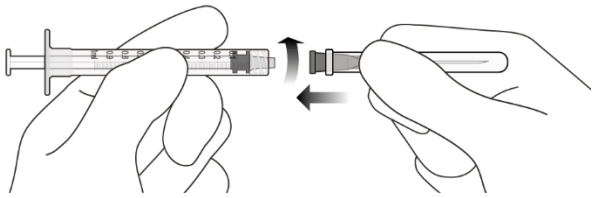
Obrázek D



Obrázek E

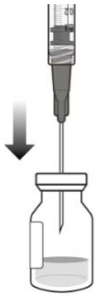
Natáhněte léčivý přípravek z injekční lahvičky do injekční stříkačky

4 Asepticky a pevně nasaďte jehlu 18 G x 1½ palce s filtrem určenou k nabrání léku na 1ml injekční stříkačku se spojkou Luer-Lock (viz **obrázek F**).

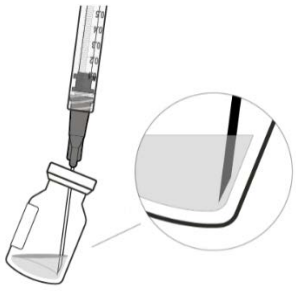


Obrázek F

5 Asepticky zaveďte jehlu s filtrem určenou k nabrání léku středem septa injekční lahvičky (viz **obrázek G**) až na doraz do injekční lahvičky, pak injekční lahvičku mírně nakloňte, aby se jehla dotýkala okraje dna injekční lahvičky (viz **obrázek H**).

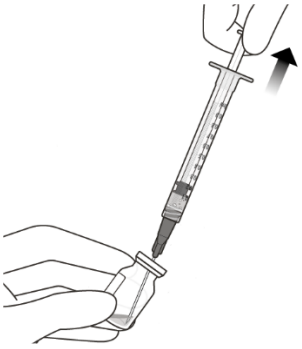


Obrázek G



Obrázek H

6 Držte injekční lahvičku mírně nakloněnou a **zvolna** natáhněte celý objem roztoku z injekční lahvičky (viz **obrázek I**). Hrot jehly s filtrem určené k nabrání léku musí být neustále ponořený v roztoku, aby se do injekční stříkačky nedostal vzduch.



Obrázek I

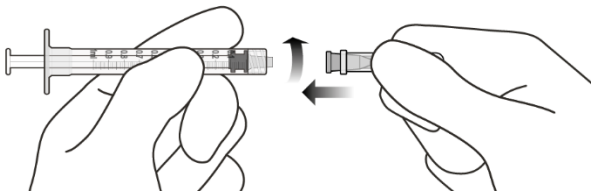
Nasaďte injekční jehlu

7 Po vyprázdnění injekční lahvičky zkontrolujte, zda je píst injekční stříkačky dostatečně vytažený, aby v jehle s filtrem určené k nabrání léku nezůstal žádný roztok (viz **obrázek I**).

8 Sejměte jehlu s filtrem určenou k nabrání léku z injekční stříkačky a zlikvidujte ji v souladu s místními požadavky.

Nepoužívejte jehlu s filtrem určenou k nabrání léku k intravitreální injekci.

9 Asepticky a pevně nasaďte injekční jehlu 30 G x ½ palce na injekční stříkačku se spojkou Luer-Lock (viz **obrázek J**).

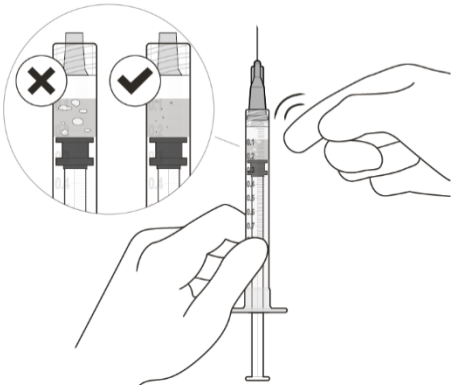


Obrázek J

Odstraňte vzduchové bubliny a upravte dávku léčivého přípravku

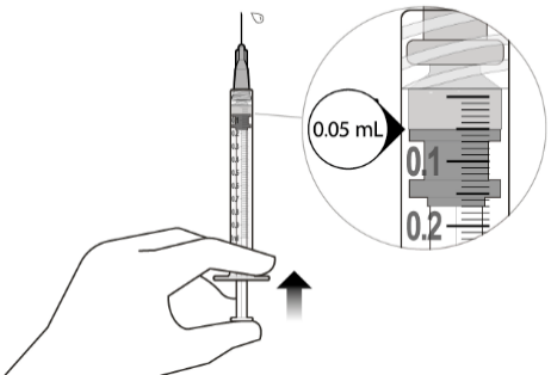
10 Opatrně rovným směrem stáhněte z jehly plastový kryt.

11 Otočte injekční stříkačku jehlou nahoru a zkontrolujte přítomnost vzduchových bublin. V přítomnosti vzduchových bublin zlehka poklepejte prstem na injekční stříkačku, aby bubliny vystoupaly na povrch roztoku (viz **obrázek K**).



Obrázek K

12 Opatrně vzduch vytlačte z injekční stříkačky a jehly a **pomalu** stlačujte píst, aby se špička pryžové zátky pístu posunula na značku dávky 0,05 ml na stupnici injekční stříkačky. Tím je injekční stříkačka připravena k aplikaci injekce (viz **obrázek L**). Injekci aplikujte **okamžitě** po přípravě dávky.



Obrázek L

13 Pomalu tlačte na píst, dokud pryžová zátka nedosáhne konce injekční stříkačky. Tím aplikujete objem 0,05 ml. Zkontrolujte, zda pryžová zátka dosáhla konce válce injekční stříkačky, abyste ověřil(a) aplikaci celé dávky.

Přebytečný objem má být před injekcí odstraněn. Injekční dávka musí být nastavena na značku 0,05 ml, aby se zabránilo předávkování.

Veškerý odpad nebo nepoužitý léčivý přípravek musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.