

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VABYSMO® 6 mg/0,05 mL intravitreal enjeksiyonluk çözelti
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

1 mL çözelti 120 mg faricimab içerir.

Her bir flakon 0,24 mL çözelti içinde 28,8 mg faricimab içerir. Bu, 6 mg faricimab içeren 0,05 mL'lik tek dozluk bir çözelti uygulamak için kullanılabilir bir miktar sağlar.

Faricimab, memeli Çin Hamsteri Yumurtalık (CHO) hücre kültüründe rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen hümanize bispesifik bir antikordur.

Yardımcı madde(ler):

Sodyum klorür 1,462 mcg/mL

Yardımcı maddelerin tam listesi için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti

pH'ı 5,5 ve ozmolalitesi 270-370 mOsm/kg olan berrak ila opalesan, renksiz ila kahverengimsi-sarı arası çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

VABYSMO erişkin hastalarda;

- Neovasküler (yaş tip) yaşa bağlı makula dejenerasyonunun (yaş tip YBMD) tedavisinde,
- Diyabetik maküler ödemden (DMÖ) kaynaklanan görme bozukluğunun tedavisinde,
- Retinal ven oklüzyonuna (retinal ven dal oklüzyonu -RVDO- ya da santral retinal ven oklüzyonu -SRVO-) sekonder makula ödemeine bağlı görme bozukluğu tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

VABYSMO, intravitreal enjeksiyonlar konusunda deneyimli, uzman bir hekim tarafından uygulanmalıdır. Her flakon yalnızca tek bir gözün tedavisi için kullanılmalıdır.

Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi:



Yaş Tip Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu (YBMD)

Önerilen doz, ilk 3 doz için her 4 haftada bir (aylık) intravitreal enjeksiyon yoluyla uygulanan 6 mg'dır (0,05 mL çözelti).

Ardından, tedavinin kişiselleştirilebilmesi için tedavi başladıktan 16 ve/veya 20 hafta sonra görsel ve/veya anatomik sonuçlara dayalı olarak hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi önerilir. Hastalık aktivitesi olmayan hastalarda, 16 haftada (4 ay) bir VABYSMO uygulanması düşünülmelidir. Hastalık aktivitesi olan hastalarda 12 haftada (3 ay) bir veya 8 haftada (2 ay) bir tedavi düşünülmelidir. Görsel ve/veya anatomik sonuçlar değişirse, tedavi aralıkları buna göre ayarlanmalıdır, ve görsel ve/veya anatomik sonuçlar kötüleşirse tedavi aralığı düşürülmelidir (bkz. Bölüm 5.1). Enjeksiyonlar arasında 8 hafta veya daha az tedavi aralıklarına ilişkin güvenlik verileri sınırlıdır (bkz. Bölüm 4.4). Dozlama vizitleri arasındaki izlem, hastanın durumuna ve hekimin takdirine bağlı olarak planlanmalıdır ancak enjeksiyonlar arasında aylık izlem gerekliliği yoktur.

Diyabetik maküler ödeme (DMÖ) bağlı görme bozukluğu ve retinal ven tıkanıklığına (RVO) bağlı makula ödemi

Önerilen doz, her 4 haftada bir (aylık) intravitreal enjeksiyonla uygulanan 6 mg'dır (0,05 mL çözelti); 3 veya daha fazla ardışık, aylık enjeksiyonlar gerekebilir.

Ardından, tedavi “tedavi et-ve-uzat” yaklaşımı ile kişiselleştirilir. Hastanın görsel ve/veya anatomik sonuçlarına ilişkin hekim değerlendirmesine bağlı olarak, dozlama aralığı 4 haftaya kadar olabilen artışlarla uzatılabilir. Görsel ve/veya anatomik sonuçlar değişirse, tedavi aralıkları buna göre ayarlanmalıdır, ve görsel ve/veya anatomik sonuçlar kötüleşirse tedavi aralığı kısaltılmalıdır. (bkz. Bölüm 5.1). Enjeksiyonlar arasında 4 haftadan kısa ve 4 aydan uzun tedavi aralıkları çalışılmamıştır. Dozlama vizitleri arasındaki izlem, hastanın durumuna ve hekimin takdirine bağlı olarak planlanmalıdır, ancak enjeksiyonlar arasında aylık izlem gerekliliği yoktur.

Tedavi süresi:

VABYSMO, uzun süreli tedavi içindir. Eğer, görsel ve/veya anatomik sonuçlar, hastanın devam eden tedaviden fayda görmediğini gösteriyorsa tedavi kesilmelidir.

Geciktirilen veya atlanan dozlar:

Bir doz geciktirilir veya atlanırsa, hasta bir sonraki uygun ziyarette hekim tarafından değerlendirilmeli ve hekim kararına göre dozlamaya devam etmelidir.

Uygulama şekli:

VABYSMO sadece intravitreal enjeksiyon içindir.

VABYSMO, uygulamadan önce partikül madde ve renk değişikliği açısından görsel olarak incelenmeli ve bunlar varsa flakon kullanılmamalıdır.

İntravitreal enjeksiyon prosedürü, cerrahi el dezenfeksiyonu, steril bir örtü ve steril bir göz kapağı spekulumu (veya eşdeğeri) kullanımını içeren aseptik koşullar altında gerçekleştirilmelidir. İntravitreal prosedür uygulanmadan önce hastanın aşırı duyarlılık reaksiyonları açısından tıbbi geçmişi dikkatlice değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.8). Enjeksiyondan önce yeterli anestezi ve perioküler cildi, göz kapağını ve oküler yüzeyi



dezenfekte etmek için geniş spektrumlu bir topikal mikrobisit uygulanmalıdır.

Enjeksiyon iğnesi, yatay meridyenden kaçınılarak ve kürenin merkezine doğru yönlendirilerek vitreus boşluğuna limbusun 3,5 ila 4,0 mm arkasına batırılmalıdır. Bundan sonra 0,05 mL'lik enjeksiyon hacmi yavaşça verilir; sonraki enjeksiyonlar için farklı bir skleral bölge kullanılmalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

İntravitreal enjeksiyondan hemen sonra hastalar göz içi basıncındaki yükselme açısından izlenmelidir. Uygun izlem, optik sinir başı perfüzyonunun veya tonometrinin kontrol edilmesinden oluşabilir. Gerekirse parasentez için steril ekipman hazır bulundurulmalıdır.

İntravitreal enjeksiyonu takiben hastalara, endoftalmi düşündüren herhangi bir semptomu (örn. görme kaybı, göz ağrısı, göz kızarıklığı, fotofobi, görme bulanıklığı) gecikmeden bildirmeleri talimatı verilmelidir.

Uygulamadan önce tıbbi ürünün kullanımına ilişkin talimatlar için Bölüm 6.6'ya bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2).

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

VABYSMO'nun yaş tip YBMD, DMÖ ve RVO endikasyonlarında çocuklarda kullanımı yoktur.

Geriatrik popülasyon:

65 yaş ve üzeri hastalarda VABYSMO için herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2). 85 yaş ve üzeri YBMD ve RVO hastalarında güvenlilik verileri sınırlıdır (bkz. Bölüm 4.4).

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin madde faricimaba veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık durumunda,
- Aktif ya da şüpheli oküler veya perioküler enfeksiyonlarda,
- Aktif intraoküler enfeksiyonlarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İntravitreal enjeksiyonla ilgili reaksiyonlar:

VABYSMO ile yapılanlar da dahil olmak üzere intravitreal enjeksiyonlar, endoftalmi, intraoküler enflamasyon, regmatojenöz retina dekolmanı, retina yırtılması ve iyatrojenik travmatik katarakt ile ilişkilendirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). VABYSMO uygulanırken daima uygun aseptik enjeksiyon teknikleri kullanılmalıdır. Hızlı ve uygun tedavinin verilebilmesi için hastalara, ağrı, görme kaybı, fotofobi, bulanık görme, uçuşan cisimler veya kızarıklık gibi



endoftalmiyi veya yukarıda belirtilen olaylardan herhangi birini düşündüren herhangi bir semptomu gecikmeden bildirmeleri talimatı verilmelidir. Enjeksiyon sıklığı artan hastalar prosedürel komplikasyonlar açısından yüksek risk altında olabilir.

Göz içi basınç artışı:

VABYSMO ile yapılanlar da dahil olmak üzere intravitreal enjeksiyondan sonraki 60 dakika içinde göz içi basıncında (GİB) geçici artışlar görülmüştür (bkz. Bölüm 4.8). Kötü kontrollü glokomlu hastalarda özel önlem alınmalıdır (GİB $\geq$ 30 mmHg iken VABYSMO enjekte edilmemelidir). Her durumda, hem GİB hem de optik sinir başının perfüzyonu uygun şekilde izlenmeli ve yönetilmelidir.

Sistemik etkiler:

Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) inhibitörlerinin intravitreal enjeksiyonunu takiben arteriyel tromboembolik olaylar dahil sistemik advers olaylar bildirilmiştir ve bunların VEGF inhibisyonu ile ilişkili olabileceğine dair teorik bir risk vardır. VABYSMO'nun klinik çalışmalarında DMÖ, YBMD ve RVO hastalarında düşük insidans oranında arteriyel tromboembolik olaylar gözlenmiştir. Yüksek kan basıncı ($\geq$ 140/90 mmHg) ve damar rahatsızlığı olan DMÖ hastalarında ve 85 yaş ve üstü YBMD ve RVO hastalarında VABYSMO tedavisinin güvenliliğine ilişkin veriler sınırlıdır.

İmmünojenisite:

Terapötik bir protein olduğundan, VABYSMO ile immünojenisite potansiyeli vardır (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar, faricimaba karşı aşırı duyarlılığa bağlı klinik bir belirti olabilecek görme kaybı, göz ağrısı, ışığa karşı artan hassasiyet, uçuşan noktalar veya kötüleşen göz kızarıklığı gibi göz içi iltihabı belirti veya semptomlarını doktorlarına bildirmeleri konusunda bilgilendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

Bilateral tedavi:

Her iki göze aynı anda uygulanan VABYSMO'nun güvenliliği ve etkililiği araştırılmamıştır. Bilateral tedavi, bilateral oküler istenmeyen etkilere neden olabilir ve/veya potansiyel olarak sistemik istenmeyen etkiler riskini artırabilen sistemik maruziyette artışa yol açabilir. Bu, bilateral kullanıma ilişkin veriler elde edilene kadar VABYSMO için teorik bir risktir.

Diğer anti-VEGF'lerin eşzamanlı kullanımı:

VABYSMO'nun aynı gözde anti-VEGF tıbbi ürünlerle birlikte kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır. VABYSMO diğer anti-VEGF tıbbi ürünlerle (sistemik veya oküler) birlikte uygulanmamalıdır.

Tedavinin durdurulması:

Aşağıdakilere sahip hastalarda tedavi durdurulmalıdır:

- Regmatojenöz retina dekolmanı, evre 3 veya 4 makula delikleri, retinal yırtık; yeterli bir onarım yapılmadan tedaviye devam edilmemelidir.
- Son görme keskinliği değerlendirmesine kıyasla En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliğinde (EDGK) tedaviye bağlı $\geq$ 30 harflik azalma; tedaviye bir sonraki planlı tedaviden daha erken başlanmamalıdır.
- İntraoküler basınç $\geq$ 30 mmHg
- Foveanın merkezini veya kanamanın boyutu toplam lezyon alanının $\geq$ %50'sini içeren bir subretinal kanama.
- Önceki veya sonraki 28 gün içinde gerçekleştirilmiş veya planlanmış göz içi cerrahisi;



tedaviye bir sonraki planlı tedaviden daha erken başlanmamalıdır.

Retina pigment epiteli yırtığı:

Retina Pigment Epiteli (RPE) yırtığı, YBMD hastalarında pigment epitel dekolmanının (PED) bir komplikasyonudur. Yaş tip YBMD için anti-VEGF tedavisinden sonra retinal pigment epiteli yırtılması gelişimi ile ilişkili risk faktörleri arasında büyük ve/veya yüksek pigment epitel dekolmanı yer alır. VABYSMO tedavisine başlanırken, retina pigment epitel (RPE) yırtıkları açısından bu risk faktörlerine sahip hastalarda dikkatli olunmalıdır. RPE yırtığı, VABYSMO dahil intravitreal anti-VEGF ajanlarla tedavi edilen PED'li YBMD hastalarında yaygındır. RPE yırtığı, faricimab grubunda (%2,9) aflibersept grubuna (%1,5) kıyasla daha yüksek orandadır. Olayların çoğunluğu yükleme aşamasında meydana gelmiştir. Bu olaylar görme üzerinde bir etkisi olmaksızın hafif ile orta şiddette olmuştur.

Verilerin sınırlı olduğu popülasyonlar:

85 yaş ve üzeri YBMD ve RVO hastalarının ve Tip I diyabetli DMÖ hastalarının, HbA1c'si %10'un üzerinde olan hastaların, yüksek riskli proliferatif diyabetik retinopatisi (DR) olan hastaların, yüksek kan basıncı ($\geq 140/90$ mmHg) ve vasküler hastalığı olan hastaların, devam eden doz aralıkları her 8 haftadan (Q8W) daha kısa olan hastaların veya aktif sistemik enfeksiyonları olan yaş tip YBMD, DMÖ ve RVO hastalarının tedavisinde yalnızca sınırlı deneyim mevcuttur. 8 hafta veya daha kısa süreli devam eden dozlama aralıklarıyla ilgili güvenlik verileri sınırlıdır ve bunlar ciddi istenmeyen etkiler dahil olmak üzere daha yüksek oküler ve sistemik istenmeyen etki riski ile ilişkilendirilebilir. Ayrıca, kontrol altına alınamayan hipertansiyonu olan diyabetik veya RVO hastalarında ve önceki tedavide başarısız olan RVO hastalarında VABYSMO ile tedavi deneyimi bulunmamaktadır. Bu tür hastaları tedavi ederken hekim tarafından bu bilgi eksikliği göz önünde bulundurulmalıdır.

Biyoteknolojik ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

Sodyum içeriği:

Bu tıbbi ürün her bir dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında "sodyum içermez".

Polisorbat içeriği:

Bu tıbbi ürün her bir 0,05 mL'lik dozunda 0,02 mg polisorbat içerir. Polisorbata karşı aşırı duyarlılığı (hipersensitivitesi) olan hastalar bu ilacı kullanmamalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim biçimleri

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır. VABYSMO'nun biyotransformasyonu ve eliminasyonuna dayanarak herhangi bir etkileşim beklenmemektedir (bkz. Bölüm 5.2). Ancak, VABYSMO diğer sistemik veya oküler anti-VEGF ilaçları ile eş zamanlı olarak uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon: Pediyatrik popülasyon için veri mevcut değildir.



4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/doğum kontrolü (kontrasepsiyon):

Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlar, tedavi sırasında ve VABYSMO'nun son dozunu takip eden en az 3 ay boyunca etkili bir doğum kontrol yöntemi uygulamalıdır.

Gebelik dönemi:

Faricimab için gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri yoktur veya sınırlı miktardadır. VABYSMO'nun oküler uygulamasından sonra sistemik maruziyet çok düşüktür, ancak etki mekanizması nedeniyle, faricimab, potansiyel olarak teratojenik ve embriyo/fetotoksik kabul edilmelidir (bkz. Bölüm 5.3).

İhtiyati bir tedbir olarak, potansiyel yarar fetüse yönelik potansiyel riskten daha ağır basmadığı sürece, gebelik sırasında VABYSMO kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi:

Faricimabın insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Emzirilen yenidoğan/bebek için risk olasılık dışı bırakılamamaktadır. VABYSMO emzirme döneminde kullanılmamalıdır. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına veya VABYSMO tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına, emzirmenin çocuk için yararı ve tedavinin kadın için yararı göz önünde bulundurularak karar verilmelidir.

Üreme yeteneği/fertilite:

Faricimab ile yapılan 6 aylık bir sinomolgus maymunu çalışmasında üreme organları veya doğurganlık üzerinde herhangi bir etki gözlenmemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

VABYSMO, intravitreal enjeksiyon ve buna bağlı göz muayenesini takiben olası geçici görme bozuklukları nedeniyle araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde minör bir etkiye sahip olabilir. Hastalar, görme fonksiyonu yeterince eski haline dönene kadar araç veya makine kullanmamalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti:

En sık bildirilen advers reaksiyonlar katarakt (%10), konjonktival kanama (%7), vitreus dekolmanı (%4), GİB artışı (%4), vitreusta uçuşan cisimcikler (%4), retinal pigment epiteli yırtığı (sadece yaş tip YBMD'de) (%3), ve göz ağrısıdır (%3).

En ciddi advers reaksiyonlar üveit (%0,5), endoftalmi (%0,4), vitrit (%0,4), retina yırtılması (%0,2), regmatojenöz retina dekolmanı (0,1%) ve travmatik katarakt (<%0,1) olmuştur (bkz. Bölüm 4.4).

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Klinik çalışmalardan veya pazarlama sonrası izlem sırasında elde edilen Advers İlaç Reaksiyonları (ADR), Tablo 1'de MedDRA sistem organ sınıfına (SOC) ve sıklık kategorilerine göre aşağıda listelenmiştir.



Aşağıdaki sıklık kategorileri kullanılmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her bir sıklık grubunda advers reaksiyonlar azalan ciddiyet sırasına göre verilmektedir.

Tablo 1: advers reaksiyonların görülme sıklığı

Göz hastalıkları	
Katarakt	Yaygın
Konjonktival kanama	Yaygın
Vitreus dekolmanı	Yaygın
Göz içi basıncı artışı	Yaygın
Vitreusta uçuşan cisimcikler	Yaygın
Retina pigment epitel yırtığı (yalnızca yaş tip YBMD)	Yaygın
Göz ağrısı	Yaygın
Korneal abrazyon	Yaygın olmayan
Göz tahrişi	Yaygın olmayan
Lakrimasyon artışı	Yaygın olmayan
Oküler rahatsızlık	Yaygın olmayan
Bulanık görme	Yaygın olmayan
Göz kaşıntısı	Yaygın olmayan
Oküler rahatsızlık	Yaygın olmayan
Oküler hiperemi	Yaygın olmayan
İritis	Yaygın olmayan
Görme keskinliğinde azalma	Yaygın olmayan
Üveit	Yaygın olmayan
Endoftalmi	Yaygın olmayan
Yabancı cisim hissi	Yaygın olmayan
Vitreus kanaması	Yaygın olmayan
Vitrit	Yaygın olmayan
İridosiklit	Yaygın olmayan
Konjunktival hiperemi	Yaygın olmayan
İşlem sırasında ağrı	Yaygın olmayan
Retina yırtılması	Yaygın olmayan
Regmatojenöz retina dekolmanı	Yaygın olmayan
Görme keskinliğinde geçici azalma	Seyrek
Travmatik katarakt	Seyrek
Retinal vaskülit	Bilinmiyor
Retinal oklüzif vaskülit	Bilinmiyor

Yıldız (*) ile işaretlenmiş terimler pazarlama sonrası spontan raporlara dayanarak tanımlanmış advers reaksiyonlardır. Bu reaksiyonlar büyüklüğü belirsiz bir popülasyondan gönüllü olarak bildirildiği için, sıklıklarının güvenilir bir şekilde tahmin etmek her zaman mümkün değildir.



Seçilen advers reaksiyonların açıklaması:

Retinal Vaskülit ve Retinal Oklüzif Vaskülit

Pazarlama sonrası dönemde nadir retinal vaskülit ve/veya retinal tıkalıcı vaskülit vakaları spontan olarak bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.4). İntravitreal tedavileri ile tedavi edilen hastalarda retinal vaskülit ve retinal oklüzif vaskülit de bildirilmiştir.

Ürün sınıfına bağlı advers reaksiyonlar:

VEGF inhibitörlerinin intravitreal kullanımını takiben inme ve miyokard enfarktüsü dahil olmak üzere teorik olarak arteriyel tromboembolik olaylar riski vardır. Yaş tip YBMD DMÖ ve RVO'lu hastalarda VABYSMO klinik çalışmalarında arteriyel tromboembolik olayların düşük bir insidans oranı gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4). Endikasyonlar arasında, VABYSMO ve karşılaştırma ürünü ile tedavi edilen gruplar arasında kayda değer bir fark gözlenmemiştir.

İmmünojenisite:

Faricimab ile tedavi edilen hastalarda bir immün yanıt potansiyeli vardır (bkz. Bölüm 4.4). 112 (yaş tip YBMD), 100 (DMÖ) ve 72 (RVO) haftaya kadar faricimab dozlaması sonrasında, faricimaba randomize edilmiş yaş tip YBMD, DMÖ ve RVO hastalarının sırasıyla yaklaşık %13,8'inde, %9,6'sında VE %14,4'ünde anti-faricimab antikorları saptanmıştır. Anti-faricimab antikorlarının güvenlik üzerindeki etkileri şimdilik belirsizdir. Göz içi enflamasyon insidansı, anti-faricimab antikoru pozitif olan hastalarda 12/98 (%12,2 ; yaş tip YBMD), 15/128 (%11,7; DMÖ) ve 9/95 (%9,5; RVO), ve anti-faricimab antikoru negatif olan hastalarda 8/562 (%1,4; yaş tip YBMD), 5/1124 (%0,4; DMÖ) ve 10/543 (%1,8; RVO)'dür. Ciddi oküler advers reaksiyon insidansı, anti-faricimab antikoru pozitif olan hastalarda 6/98 (%6,1; yaş tip YBMD), 14/128 (%10,9; DMÖ) ve 7/95 (%7,4; RVO), ve anti-faricimab antikoru negatif olan hastalarda 23/562 (%4,1; yaş tip YBMD), 45/1124 (%4; DMÖ) ve 35/543 (%6,3; RVO)'dür. Anti-faricimab antikorları, klinik etkililik ya da sistemik farmakokinetik üzerinde bir etki ile ilişkilendirilmemiştir.

Silikon yağına bağlı olarak vitreusta uçan cisimler:

Silikonlu enjektörlerden ve/veya iğnelerden silikon yağının sızması nedeniyle vitreusta uçan cisimlerin gelişmesi yönünde ihtimal vardır. Vitreusta uçan cisimler tolere edilebilir. Vitreusta uçan noktalar riskini azaltmak için intravitreal enjeksiyonda silikon içermeyen enjektör ve enjeksiyon iğnesi kullanılması önerilmektedir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks:0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Önerilen enjeksiyon hacminden daha fazla doz aşımı göz içi basıncını artırabilir. Doz aşımı durumunda göz içi basınç izlenmeli ve tedavi eden hekim tarafından gerekli görülürse uygun tedavi başlatılmalıdır.



5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Oftalmolojikler, antineovaskülerizasyon ilaçları
ATC kodu: S01LA09

Etki mekanizması:

Faricimab, hem anjiyopoietin-2 (Ang-2) hem de vasküler endotelial büyüme faktörü A'nın (VEGF-A) nötralizasyonu ile iki farklı yolağın inhibisyonu aracılığıyla etki gösteren hümanize bir bispesifik immünoglobulin G1 (IgG1) antikorudur.

Ang-2, endotelial destabilizasyonu, perisit kaybını ve patolojik anjiyogenezi teşvik ederek vasküler instabiliteye neden olur, böylece vasküler sızıntı ve enflamasyonu güçlendirir. Ayrıca kan damarlarını VEGF-A'nın aktivitesine karşı duyarlı hale getirerek vasküler destabilizasyona neden olur. Ang-2 ve VEGF-A sinerjik olarak vasküler geçirgenliği artırır ve neovaskülerizasyonu uyarır.

Ang-2 ve VEGF-A'nın ikili inhibisyonu ile faricimab, vasküler geçirgenliği ve enflamasyonu azaltır, patolojik anjiyogenezi inhibe eder ve vasküler stabiliteyi geri kazandırır.

Farmakodinamik etkiler:

Altı Faz III çalışmasında tedavi aralığı boyunca 7. günden itibaren oküler serbest Ang-2 ve serbest VEGF-A konsantrasyonlarının, başlangıca göre düştüğü gözlemlenmiştir.

Yaş tip YBMD

TENAYA ve LUCERNE'de, hastalık aktivitesi değerlendirme zaman noktalarında (20. hafta ve 24. hafta) tedavi kararlarını yönlendirmek için objektif, önceden belirlenmiş görsel ve anatomik kriterler ve ayrıca tedavi eden hekimin klinik değerlendirmesi kullanılmıştır.

Başlangıçtan birincil sonlanım noktası vizitleri (40-48. haftalarda ortalama) arasında ortalama merkezi alt alan kalınlığı (MAAK) düşüşü, TENAYA ve LUCERNE'de sırasıyla 16 haftada bir (Q16W) dozlanan VABYSMO için -137 mikromolar ve -137 mikromolar olurken aynı değerler aflibersept için -129 mikromolar ve -131 mikromolar olmuştur. Bu ortalama MAAK azalması 2 yıl boyunca korunmuştur.

48. haftada, faricimab ve afliberseptin Intraretinal sıvı (IRF), Subretinal sıvı (SRF) ve PED azalması üzerinde benzer bir etkisi olmuştur.

IRF, SRF ve PED'deki bu etkiler 2 yıl boyunca korunmuştur. Hastalarda, faricimab ve afliberseptin tedavi kollarında başlangıca göre toplam koroidal neovaskülerizasyon (KNV) lezyon alanında benzer bir değişiklik görülmüştür ve KNV sızıntı alanında benzer bir azalma olmuştur.

DMÖ

YOSEMITE ve RHINE'da maküler ödem ile ilgili anatomik parametreler, tedavi kararlarını yönlendiren hastalık aktivitesi değerlendirmelerinin bir parçası olmuştur.

Birincil sonlanım noktası vizitlerinde başlangıca göre ortalama MAAK düşüşü (48-56. haftalarda ortalama) YOSEMITE'de aflibersept Q8W hastalarında 170 mikromolara kıyasla



faricimab Q8W ve Q16W'ye kadar faricimab ile tedavi edilen hastalarda -207 mikromolar ve 1-97 mikromolar olmuştur; bu sonuçlar RHINE'da sırasıyla 196 mikromolar, 188 mikromolar ve 170 mikromolar bulunmuştur. 2.yılda MAAK'da tutarlı düşüşler gözlenmiştir. İki çalışmada da faricimab kollarında daha yüksek oranda hastada IRF ve DMÖ'nün olmadığı gözlenmiştir (DMÖ'nün yokluğu MAAK'ın 325 mikromolar altına düşmesi olarak tanımlanmıştır).

RVO

Retinal ven dal oklüzyonu (BRVO; BALATON) ve santral/hemiretinal ven oklüzyonu (C/HRVO; COMINO) olan hastalarda yapılan Faz III çalışmalarda, faricimab Q4W ile başlangıçtan 24. haftaya kadar ortalama MAAK 'da azalmalar gözlenmiştir ve aflibersept Q4W ile görülenlerle karşılaştırılabilir düzeydedir. Başlangıçtan 24. haftaya kadar ortalama MAAK azalması BALATON'da faricimab Q4W için 311,4 mikromolara karşılık aflibersept Q4W için 304,4 mikromolar ve COMINO'da faricimab ve aflibersept için sırasıyla 461,6 mikromolara karşılık 448,8 mikromolardı. Hastalar Q16W'ye kadar ayarlanabilir faricimab doz rejimine geçtiğinde MAAK azalmaları 72. hafta boyunca korunmuştur.

Hem faricimab Q4W hem de aflibersept Q4W kollarındaki hastaların karşılaştırılabilir oranları, her iki çalışmada da 24. hafta boyunca IRF yokluğu, SRF yokluğu ve makula ödemi yokluğu (MAAK'nin 325 mikromoların altına ulaşması olarak tanımlanmıştır) elde etmiştir. Bu sonuçlar, hastalar Q16W'ye kadar ayarlanabilir faricimab doz rejimine geçtiğinde 72. hafta boyunca korunmuştur.

Klinik etkililik ve güvenlilik:

Yaş Tip YBMD

Faricimabın güvenliliği ve etkililiği, yaş tip YBMD hastalarında yapılan iki randomize, çok merkezli, çift maskeli, aktif karşılaştırma ürünü kontrollü, 2 yıllık non-inferiority çalışmaları TENAYA ve LUCERNE ile değerlendirilmiştir. Bunlara toplam 1329 hasta kaydedilmiş ve 1135 hasta 112. haftaya kadar çalışmayı tamamlamıştır. Toplam 1326 hasta en az bir doz almıştır (faricimab ile 664). Hastaların yaşları 50 ile 99 arasında değişmekte olup, ortalama yaş (Standart sapma; SS) 75,9 (8,6)'dır.

Her iki çalışmada da hastalar, iki tedavi kolundan birine 1:1 oranında randomize edilmiştir:

- İlk dört ay aylık dozlama sonrası Q16W'ye kadar 6 mg faricimab
- İlk üç ay aylık dozlama sonrası Q8W 2 mg aflibersept

Faricimab koluna randomize edilen hastalar ilk dört ay aylık faricimab dozundan sonra (0, 4, 8 ve 12. haftalar), 20 ve 24. haftalarda hastalık aktivitesinin değerlendirilmesine dayalı olarak Q16W, 12 haftada bir (Q12W) veya Q8W dozu almıştır. Hastalık aktivitesi, objektif önceden belirlenmiş görsel (EDGK) ve anatomik (MAAK) kriterlerin yanı sıra tedavi eden hekimin klinik değerlendirmesi ile maküler hemoraji varlığı ya da tedavi gerektiren yaş tip YBMD hastalık aktivitesinin varlığına göre değerlendirilmiştir. Hastalar, ek tedavi olmaksızın 60. haftaya kadar bu sabit doz aralıklarında kalmışlardır. 60. haftadan itibaren faricimab kolundaki hastalar, önceden belirlenmiş görsel (EDGK) ve anatomik (MAAK ve maküler hemoraji) hastalık aktivite kriterlerinin otomatik objektif değerlendirmesinde tedavi aralıklarının 4 haftaya kadar aralık uzatmalarla (Q16W'a kadar) değiştirilebildiği veya 8 haftaya kadar aralık kısaltmalarla (Q8W'ye kadar) azaltılabilen ayarlanabilir bir doz rejimine geçmiştir. Aflibersept



kolundaki hastalar, çalışma süresi boyunca Q8W dozunda kalmıştır. Her iki çalışma da 112 hafta sürmüştür.

Sonuçlar

Her iki çalışma da, 40., 44. ve 48. haftalarda ortalama alındığında ve Erken Tedavi Diyabetik Retinopati Çalışması (ETDRS) harf skoru ile ölçüldüğünde, EDGK'daki başlangıca göre ortalama değişiklik olarak tanımlanan birincil sonlanım noktasında etkililik göstermiştir (Tablo 2 ve Tablo 3). Her iki çalışmada da, 1. yılda Q16W'ya kadar faricimab ile tedavi edilen hastalar, aflibersept Q8W ile tedavi edilen hastalar gibi, EDGK'de başlangıca göre non-inferior bir ortalama değişime sahiptir ve bu görme kazanımları 112. haftaya kadar devam etmiştir. 112. haftada başlangıç EDGK'sına göre elde edilen iyileşmeler Şekil 1'de gösterilmektedir.

TENAYA ve LUCERNE'de 112. haftada farklı tedavi aralıklarının her birinde bulunan hastaların oranı sırasıyla aşağıdaki gibidir:

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

Tablo 2: TENAYA'da birincil sonlanım noktası vizitlerinde^a ve 2. yıldaki^b etkililik sonuçları

Etkililik Sonuçları	TENAYA			
	1. yıl		2. yıl	
	Q16W'ye kadar Faricimab N = 334	Aflibersept Q8W N = 337	Q16W'ye kadar Faricimab N = 334	Aflibersept Q8W N = 337
Başlangıçtan itibaren ETDRS harf skoru ile ölçülen EDGK'daki ortalama değişiklik (%95 GA)	5,8 (4,6, 7,1)	5,1 (3,9, 6,4)	3,7 (2,1, 5,4)	3,3 (1,7, 4,9)
LS ortalamasındaki fark (%95 GA)	0,7 (-1,1, 2,5)		0,4 (-1,9, 2,8)	
Başlangıca göre ≥ 15 harf kazancı olan hastaların oranı (CMH ağırlıklı oran, %95 GA)	%20 (%15,6, %24,4)	%15,7 (%11,9, %19,6)	%22,5 (%17,8, %27,2)	%16,9 (%12,7, %21,1)
CMH ağırlıklı fark % (%95 GA)	%4,3 (-%1,6, %10,1)		%5,6 (-%0,7, %11,9)	
Başlangıca göre ≥ 15 harf kaybetmeyen hastaların oranı (CMH ağırlıklı oran, %95 GA)	%95,4 (%93, %97,7)	%94,1 (%91,5, %96,7)	%92,1 (%89,1, %95,1)	%88,6 (%85,1, %92,2)
CMH ağırlıklı fark % (%95 GA)	%1,3 (-%2,2, %4,8)		%3,4 (-%1,2, %8,1)	

^a40, 44 ve 48. haftaların ortalaması ve ^b104, 108 ve 112. haftaların ortalaması

EDGK: En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği



ETDRS: Erken Tedavi Diyabetik Retinopati Çalışması

GA: Güven Aralığı

LS: En Küçük Kare

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel yöntemi; ikili bir sonuçla ilişkiye dair bir tahmin oluşturan ve kategorik değişkenlerin değerlendirilmesi için kullanılan istatistiksel bir test.

Tablo 3: LUCERNE’de birincil sonlanım noktası vizitlerinde^a ve 2. yıldaki^b etkililik sonuçları

Etkililik Sonuçları	LUCERNE			
	1.yıl		2.yıl	
	Q16W'ye kadar Faricimab N = 331	Aflibersept Q8W N = 327	Q16W'ye kadar Faricimab N = 331	Aflibersept Q8W N = 327
Başlangıçtan itibaren ETDRS harf skoru ile ölçülen EDGK'daki ortalama değişiklik (%95 GA)	6,6 (5,3, 7,8)	6,6 (5,3, 7,8)	5 (3,4, 6,6)	5,2 (3,6, 6,8)
LS ortalamasındaki fark (%95 GA)	0 (-1,7, 1,8)		-0,2 (-2,4, 2,1)	
Başlangıca göre ≥ 15 harf kazancı olan hastaların oranı (CMH ağırlıklı oran, %95 GA)	%20,2 (%15,9, %24,6)	%22,2 (%17,7, %26,8)	%22,4 (%17,8, %27,1)	%21,3 (%16,8, %25,9)
CMH ağırlıklı fark % (%95 GA)	%-2 (%-8,3, %4,3)		%1,1 (%-5,4, %7,6)	
Başlangıca göre ≥ 15 harf kaybetmeyen hastaların oranı (CMH ağırlıklı oran, %95 GA)	%95,8 (%93,6, %98)	%97,3 (%95,5, %99,1)	%92,9 (%90,1, %95,8)	%93,2 (%90,2, %96,2)
CMH ağırlıklı fark % (%95 GA)	%-1,5 (%-4,4, %1,3)		%-0,2 (%-4,4, %3,9)	

^a40, 44 ve 48. haftaların ortalaması ve ^b104, 108 ve 112. haftaların ortalaması

EDGK: En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği

ETDRS: Erken Tedavi Diyabetik Retinopati Çalışması

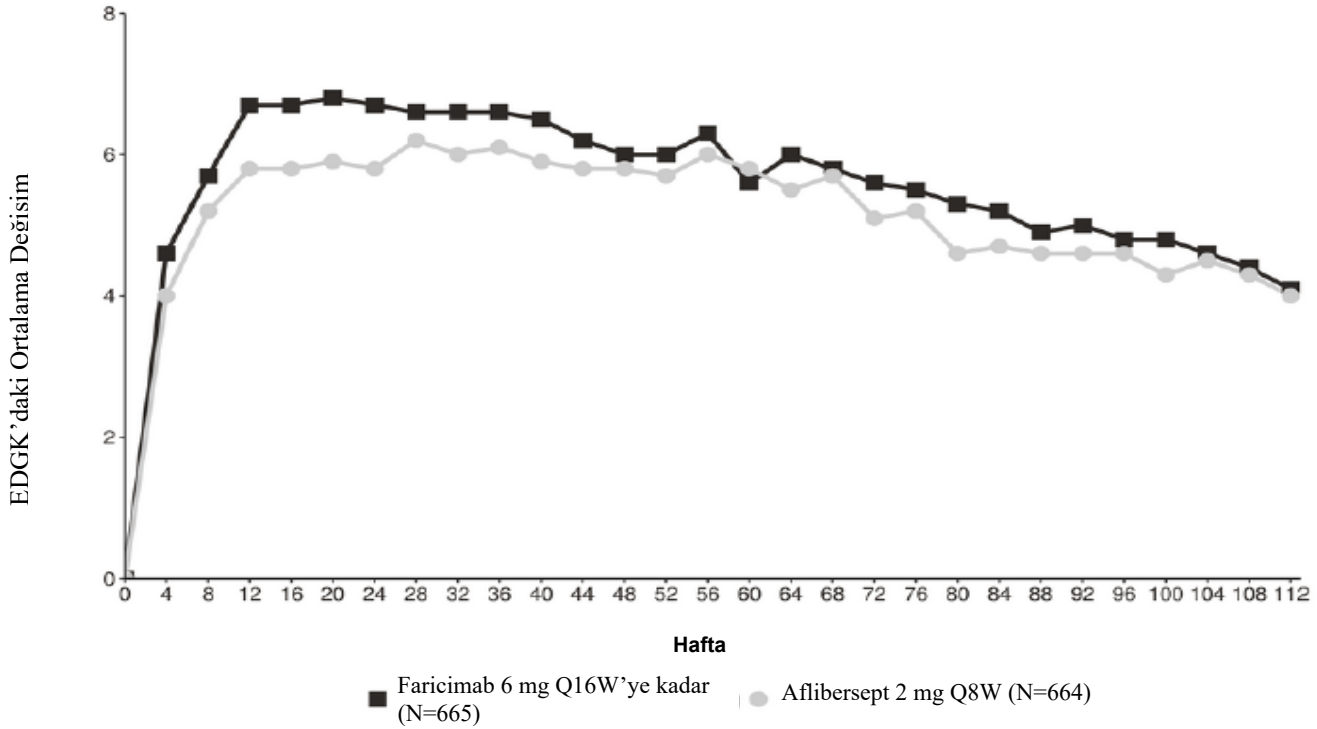
GA: Güven Aralığı

LS: En Küçük Kare

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel yöntemi; ikili bir sonuçla ilişkiye dair bir tahmin oluşturan ve kategorik değişkenlerin değerlendirilmesi için kullanılan istatistiksel bir test



Şekil 1: Başlangıçtan 2. yıla (112 hafta)kadar görme keskinliğinde ortalama değişiklik; TENAYA ve LUCERNE çalışmalarından birleştirilmiş veri



Hem TENAYA hem de LUCERNE’de, 60. haftada başlangıç EDGK ve MAAK’den elde edilen gelişmeler, iki tedavi kolunda benzerdir ve 48. haftada görülenlerle tutarlıdır.

60. haftada, hem TENAYA hem de LUCERNE'deki hastaların %46'sı Q16W aralığındaydı. Bunlardan her iki çalışmadaki hastaların %69'u Q16W'yi 112. haftaya kadar aralık azaltmadan sürdürmüştür.

60. haftada, TENAYA ve LUCERNE'deki hastaların sırasıyla %80'i ve %78'i $\geq$ Q12W aralığındaydı (Q16W veya Q12W). Bunlardan sırasıyla hastaların %67'si ve %75'i, Q12W'nin altına bir aralık azaltması olmadan 112. haftaya kadar $\geq$ Q12W aralığını korumuştur.

60. haftada, hem TENAYA hem de LUCERNE'deki hastaların %33'ü Q12W aralığındaydı. Bunlardan sırasıyla TENAYA ve LUCERNE'deki hastaların %3,2'si ve %0'ı 112. haftaya kadar Q12W'yi korumuştur.

60. haftada TENAYA ve LUCERNE'deki hastaların sırasıyla %20'si ve %22'si Q8W aralığındaydı. Bunlardan sırasıyla TENAYA ve LUCERNE'deki hastaların %34'ü ve %30'u 112. haftaya kadar Q8W tedavisini sürdürmüştür.

Her çalışmada ve birleştirilmiş analizde değerlendirilebilir tüm alt gruplardaki (örn. yaş, cinsiyet, ırk, başlangıç görme keskinliği, lezyon tipi, lezyon boyutu) etkililik sonuçları, genel popülasyonlardaki sonuçlarla tutarlıdır.

Her iki çalışmada da, Q16W'ye kadar faricimab, National Eye Institute Görme Fonksiyonu Anketi (NEI VFQ -25) bileşik skorunda başlangıçtan 48. haftaya kadar klinik olarak anlamlı ve



aflibersept Q8W ile benzer iyileşmeler göstermiştir ve başlangıca göre 4 puanlık bir iyileşme elde etmiştir. Bu değişimin büyüklüğü EDGK'da 15 harflik kazanıma karşılık gelmektedir.

112. haftada faricimab ve kollarında oküler advers olay insidansı sırasıyla %53,9 ve %52,1 ve oküler olmayan advers olaylarda sırasıyla %73,3 ve %74,3'tür (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

DMÖ

VABYSMO'nun güvenliliği ve etkililiği, DMÖ'lü hastalarda iki randomize, çok merkezli, çift maskeli, aktif karşılaştırma ürünü kontrollü 2 yıllık non-inferiority çalışmada (YOSEMITE ve RHINE) değerlendirilmiştir. Bu iki çalışmaya toplam 1891 hasta kaydedilmiş, 100. haftaya kadar 1662 hasta çalışmayı tamamlamıştır. 56. haftaya kadar toplam 1887 hasta en az bir dozla (1262'si faricimab ile) tedavi edilmiştir. Hastaların yaşları 24 ile 91 arasında değişmekte olup, ortalama yaş (SS) 62,2 (9,9)'dur. Genel popülasyon, hem daha önce anti-VEGF kullanmamış hastaları (%78) hem de çalışmaya katılmadan önce bir VEGF inhibitörü ile tedavi edilmiş hastaları (%22) içermiştir. Her iki çalışmada da hastalar 1:1:1 oranında şu üç tedavi rejiminden birine randomize edilmiştir:

- İlk 6 aylık dozdan sonra faricimab 6 mg Q8W.
- İlk 4 aylık dozdan sonra 4, 8, 12 veya 16 haftalık aralıklarla uygulanan faricimab 6 mg'dan Q16W'ye kadar ayarlanabilir dozlama.
- İlk 5 aylık dozdan sonra 2 mg Q8W aflibersept.

Q16W ayarlanabilir dozlama kolunda, dozlama standardize edilmiş “tedavi et-ve-uzat” yaklaşımı ile devam etmiştir. Tedavi aralığı, yalnızca çalışma ilacı dozlama ziyaretlerinde elde edilen verilen kullanılarak görsel ve anatomik sonuçlara dayalı olarak 4 haftalık aralıklarla artırılabilmiş veya 4 veya 8 haftalık aralıklarla azaltılabilmiştir.

Sonuçlar

Her iki çalışma da, ETDRS Harf Skoru ile ölçülen, 1. yılda (haftanın 48, 52 ve 56 vizitlerinin ortalaması) EDGK'da başlangıca göre ortalama değişiklik olarak tanımlanan birincil sonlanım noktasında etkililik göstermiştir. Her iki çalışmada da, Q16W'ya kadar faricimab dozlarıyla tedavi edilen hastalar, 1.yılda aflibersept Q8W ile tedavi edilen hastalar gibi, EDGK'de başlangıca göre benzer bir ortalama değişime sahip olmuştur ve bu görme kazanımı 2 yıl boyunca korunmuştur.

İlk 4 aylık başlangıç dozundan sonra, faricimabdaki hastalar Q16W ayarlanabilir dozlama koluna kadar 96. haftaya kadar minimum 6 ve maksimum 21 toplam enjeksiyon almış olabilirler. 52. haftada Q16W'ye kadar ayarlanabilir VABYSMO dozlama kolundaki hastaların %74'ü ve %71'i YOSEMITE ve RHINE'da Q12W veya Q16W dozlama aralığına ulaşmıştır (Q16W'de %53 ve %51, Q12W'de %21 ve %20). Bu hastaların %75'i ve %84'ü 96. haftaya kadar Q12W'nin altına bir aralık azaltma olmaksızın $\geq$ Q12W dozlamayı sürdürmüştür; 52. haftada Q16W alan hastaların %70'i ve %82'si, sırasıyla YOSEMITE ve RHINE'de 96. haftaya kadar Q16W dozunu aralık azaltma olmaksızın sürdürmüştür. 96. haftada, Q16W'ye kadar ayarlanabilir dozlama kolundaki faricimab hastalarının %78'i her iki çalışmada da Q16W veya Q12W dozlama aralığına ulaşmıştır (Q16W'de %60 ve %64, Q12W'de %18 ve %14). Hastaların %4 ve %6'sı Q8W'ye uzatılmış ve 96. haftaya kadar $\leq$ Q8W dozlama aralıklarında kalmıştır; YOSEMITE ve RHINE'de sırasıyla %3 ve %5, 96. haftaya kadar yalnızca Q4W dozunu almıştır.



YOSEMITE ve RHINE çalışmalarının analizlerinden elde edilen ayrıntılı sonuçlar, aşağıda Şekil 2 ve Tablo 4 ve 5'te listelenmiştir.

Tablo 4: YOSEMITE birincil sonlanım noktası vizitlerinde^a ve 2. yılda^b etkililik sonuçları

Etkililik Sonuçları	YOSEMITE					
	1. yıl			2. yıl		
	Faricimab Q8W N = 315	Faricimab Q16W'a kadar ayarlanabilir dozlama N = 313	Aflibersept Q8W N = 312	Faricimab Q8W N = 262	Faricimab Q16W'a kadar ayarlanabilir dozlama N = 270	Aflibersept Q8W N = 259
Başlangıçtan itibaren ETDRS harf skoru ile ölçülen EDGK'daki ortalama değişiklik (1. yıl %97,5 GA ve 2. yıl %95 GA)	10,7 (9,4, 12)	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, 12,7)
LS ortalamasındaki fark (1. yıl %97,5 GA ve 2. yıl %95 GA)	-0,2 (-2, 1,6)	0,7 (-1,1, 2,5)		-0,7 (-2,6, 1,2)	-0,7 (2,5, 1,2)	
Başlangıca göre EDGK'da en az 15 harf kazancı olan hastaların oranı (CMH ağırlıklı oran, 1. yıl ve 2. yıl %95 GA)	%29,2 (%23,9, %34,5)	%35,5 (%30,1, %40,9)	%31,8 (%26,6, %37)	%37,2 (%31,4, %42,9)	%38,2 (%32,8, %43,7)	%37,4 (%31,7, %43)
CMH ağırlıklı fark % (1. yıl ve 2. yıl %95 GA)	-%2,6 (-%10, %4,9)	%3,5 (-%4, %11,1)		-%0,2 (-%8,24, %7,8)	%0,2 (-%7,6, %8,1)	
Başlangıca göre EDGK'da en az 15 harf	%98,1 (%96,5, %99,7)	%98,6 (%97,2, %100)	%98,9 (%97,6, %100)	%97,6 (%95,7, %99,5)	%97,8 (%96,1, %99,5)	%98 (%96,2, %99,7)



kaybetmeyen hastaların oranı (CMH ağırlıklı oran, 1. yıl ve 2. yıl %95 GA)						
CMH ağırlıklı fark % (1. yıl ve 2. yıl %95 GA)	-%0,8 (-%2,8, %1,3)	-%0,3 (-%2,2, %1,5)		-%0,4 (-%2,9, %2,2)	-%0,2 (-%2,6, %2,2)	

^a48, 52, 56. haftaların ortalaması ^b92, 96, 100. haftaların ortalaması

EDGK: En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği

ETDRS: Erken Tedavi Diyabetik Retinopati Çalışması

LS: En Küçük Kare

GA: Güven Aralığı

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel yöntemi; ikili bir sonuçla ilişkiye dair bir tahmin oluşturan ve kategorik değişkenlerin değerlendirilmesi için kullanılan istatistiksel bir test.

Not: Faricimab Q8W ile aflibersept karşılaştırması için sunulan aflibersept kolu için CMH ağırlıklı yüzdesidir, fakat faricimab ayarlanabilir doz ile aflibersept karşılaştırması için karşılık gelen CMH ağırlıklı yüzdesi yukarıda gösterilene benzerdir.

Tablo 5: RHINE birincil sonlanım noktası vizitlerinde^a ve 2. yılda^b etkililik sonuçları

Etkililik Sonuçları	RHINE					
	1. yıl			2. yıl		
	Faricimab Q8W N = 317	Faricimab Q16W'a kadar ayarlanabilir dozlama N = 319	Aflibersept Q8W N = 315	Faricimab Q8W N = 259	Faricimab Q16W'a kadar ayarlanabilir dozlama N = 282	Aflibersept Q8W N = 254
Başlangıçtan itibaren ETDRS harf skoru ile ölçülen EDGK'daki ortalama değişiklik (1. yıl %97,5 GA ve 2. yıl %95 GA)	11,8 (10,6, 13)	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)
LS ortalamasındaki fark (1. yıl %97,5 GA ve 2. yıl %95 GA)	1,5 (-0,1, 3,2)	0,5 (-1,1, 2,1)		1,5 (-0,5, 3,6)	0,7 (-1,3, 2,7)	



Başlangıca göre EDGK'da en az 15 harf kazancı olan hastaların oranı (CMH ağırlıklı oran, 1. yıl ve 2. yıl %95 GA)	%33,8 (%28,4, %39,2)	%28,5 (%23,6, %33,3)	%30,3 (%25, %35,5)	%39,8 (%34, %45,6)	%31,1 (%26,1, %36,1)	%39 (%33,2, %44,8)
CMH ağırlıklı fark % (1.yıl ve 2. yıl %95 GA)	%3,5 (-%4, %11,1)	-%2 (-%9,1, %5,2)		%0,8 (-%7,4, %9)	-%8 (-%15,7, %0,3)	
Başlangıca göre EDGK'da en az 15 harf kaybetmeyen hastaların oranı (CMH ağırlıklı oran, 1. yıl ve 2. yıl %95 GA)	%98,9 (%97,6, %100)	%98,7 (%97,4, %100)	%98,6 (%97,2, %99,9)	%96,6 (%94,4, %98,8)	%96,8 (%94,8, %98,9)	%97,6 (%95,7, %99,5)
CMH ağırlıklı fark % (1. yıl ve 2. yıl %95 GA)	%0,3 (-%1,6, %2,1)	%0 (-%1,8, %1,9)		-%1 (-%3,9, %1,9)	-%0,7 (-%3,5, %2)	

^a48, 52, 56. haftaların ortalaması ^b92, 96, 100. haftaların ortalaması

EDGK: En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği

ETDRS: Erken Tedavi Diyabetik Retinopati Çalışması

LS: En Küçük Kare

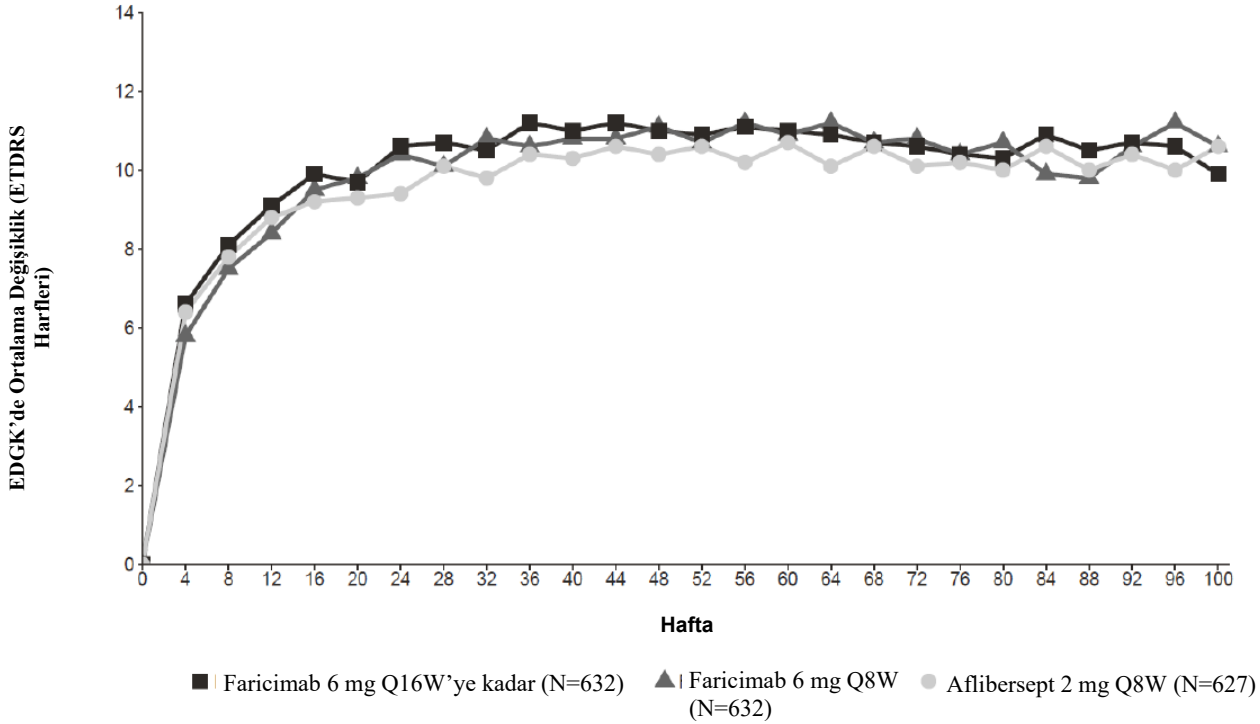
GA: Güven Aralığı

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel yöntemi; ikili bir sonuçla ilişkiye dair bir tahmin oluşturan ve kategorik değişkenlerin değerlendirilmesi için kullanılan istatistiksel bir test.

Not: Faricimab Q8W ile aflibersept karşılaştırması için sunulan aflibersept kolu için CMH ağırlıklı yüzdesidir, fakat faricimab ayarlanabilir doz ile aflibersept karşılaştırması için karşılık gelen CMH ağırlıklı yüzdesi yukarıda gösterilene benzerdir.



Şekil 2: Başlangıçtan 2. yıla (100. hafta) görme keskinliğinde ortalama değişiklik; YOSEMITE ve RHINE çalışmalarından birleştirilmiş veri



Çalışmaya katılmadan önce anti-VEGF tedavisi almayan hastalarda ve diğer tüm değerlendirilebilir alt gruplarda (örn. yaş, cinsiyet, ırk, başlangıç HbA1c, başlangıç görme keskinliği) her çalışmada etkililik sonuçları, genel popülasyondaki sonuçlarla tutarlıdır.

Her iki çalışmada da faricimab Q8W ve Q16W'ye kadar ayarlanabilir dozlama, NEI VFQ -25 birleşik skorlarında başlangıçtan 52. haftaya kadar daha önce belirlenmiş etkililik sonlanım noktası ortalama değişiminde aflibersept Q8W ile benzer gelişmeler göstermiştir ve 4 puan başlangıç eşliğini aşmıştır. Faricimab Q8W ve Q16W'ye kadar ayarlanabilir dozlama, NEI VFQ -25 birleşik, yakın aktiviteler, uzak aktiviteler ve sürüş skorlarında başlangıçtan 52. haftaya kadar önceden belirlenmiş etkililik sonlanım noktası ortalama değişiminde aflibersept Q8W ile benzer gelişmeler göstermiştir. Bu değişimin büyüklüğü, EDGS'de 15 harfli bir kazanıma karşılık gelmektedir. Hastalar benzer oranlarda, faricimab Q8W, faricimab Q16W'ye kadar ayarlanabilir dozlama ve aflibersept Q8W ile 52. haftada önceden belirlenmiş bir etkililik sonlanım noktası olan NEI VFQ -25 bileşik skorunda, başlangıca göre ≥ 4 puanlık bir iyileşme yaşamıştır. Bu sonuçlar 100. haftaya kadar korunmuştur.

DMÖ çalışmalarında ek bir kilit etkililik sonucu, Erken Tedavi Diyabetik Retinopati Çalışması Diyabetik Retinopati Şiddet Ölçeğinde (ETDRS-DRSS) başlangıçtan 52. haftaya kadar değişikliklerdir. YOSEMITE ve RHINE Çalışmalarına kayıtlı 1891 hastadan sırasıyla 708 ve 720 hasta DR sonlanım noktaları için değerlendirilebilir olmuştur.

ETDRS-DRSS skorları başlangıçta 10 ile 71 arasında değişmiştir.

Hastaların çoğunluğu, yaklaşık %60'ı, başlangıçta orta ila şiddetli proliferatif olmayan DR'ye (DRSS 43/47/53) sahiptir.



52. haftada ve 96. haftada, başlangıca göre ≥ 2 basamak ve ≥ 3 basamak ETDRS-DRSS iyileşme analizlerinin sonuçları aşağıda Tablo 6 ve Tablo 7’de gösterilmektedir.

Tablo 6: YOSEMITE 52. haftada ve 96. haftada ETDRS-DRSS skorunda başlangıca göre ≥ 2 basamak ve ≥ 3 basamak iyileşme elde eden hastaların oranı (DR değerlendirilebilir popülasyon)

Etkililik Sonuçları	YOSEMITE					
	52. hafta			96. hafta		
	Faricimab Q8W N = 237	Faricimab Q16W'a kadar ayarlanabilir dozlama N = 242	Aflibersept Q8W N = 229	Faricimab Q8W N = 220	Faricimab Q16W'a kadar ayarlanabilir dozlama N = 234	Aflibersept Q8W N = 221
Başlangıçtan itibaren ≥ 2 basamak ETDRS-DRSS iyileşmesi olan hastaların oranı (CMH ağırlıklı oran)	%46	%42,5	%35,8	%51,4	%42,8	%42,2
Ağırlıklı fark % (1. yıl %97,5 , 2. yıl %95 GA)	%10,2 (%0,3, %20)	%6,1 (-%3,6, %15,8)		%9,1 (%0,0, %18,2)	%0,0 (-%8,9, %8,9)	
Başlangıçtan itibaren ≥ 3 basamak ETDRS-DRSS iyileşmesi olan hastaların oranı (CMH ağırlıklı oran)	%16,8	%15,5	%14,7	%22,4	%14,6	%20,9
Ağırlıklı fark % (1. yıl %97,5, 2. yıl %95 GA)	%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: Erken Tedavi Diyabetik Retinopati Çalışması Diyabetik Retinopati Şiddet Ölçeği

GA: Güven Aralığı

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel yöntemi; ikili bir sonuçla ilişkiye dair bir tahmin oluşturan ve kategorik değişkenlerin değerlendirilmesi için kullanılan istatistiksel bir test.

Not: VABYSMO Q8W ile aflibersept karşılaştırması için sunulan aflibersept kolu için CMH ağırlıklı yüzdesidir, fakat VABYSMO ayarlanabilir doz ile aflibersept karşılaştırması için karşılık gelen CMH ağırlıklı yüzdesi yukarıda gösterilene benzerdir.



Tablo 7: RHINE 52. haftada ve 96. haftada ETDRS-DRSS skorunda başlangıça göre ≥ 2 basamak ve ≥ 3 basamak iyileşme elde eden hastaların oranı (DR değerlendirilebilir popülasyon)

Etkililik Sonuçları	RHINE					
	52. hafta			96. hafta		
	Faricimab Q8W N = 231	Faricimab Q16W'a kadar ayarlanabilir dozlama N = 251	Aflibersept Q8W N = 238	Faricimab Q8W N = 214	Faricimab Q16W'a kadar ayarlanabilir dozlama N = 228	Aflibersept Q8W N = 203
Başlangıçtan itibaren ≥ 2 basamak ETDRS-DRSS iyileşmesi olan hastaların oranı (CMH ağırlıklı oran)	%44,2	%43,7	%46,8	%53,5	%44,3	%43,8
Ağırlıklı fark % (1. yıl %97,5 , 2. yıl %95 GA)	-%2,6 (-%12,6, %7,4)	-%3,5 (-%13,4, %6,3)		%9,7 (%0,4, %19,1)	%0,3 (-%8,9, %9,5)	
Başlangıçtan itibaren ≥ 3 basamak ETDRS-DRSS iyileşmesi olan hastaların oranı (CMH ağırlıklı oran)	%16,7	%18,9	%19,4	%25,1	%19,3	%21,8
Ağırlıklı fark % (1. yıl %97,5, 2. yıl %95 GA)	-%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: Erken Tedavi Diyabetik Retinopati Çalışması Diyabetik Retinopati Şiddet Ölçeği

GA: Güven Aralığı

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel yöntemi; ikili bir sonuçla ilişkiye dair bir tahmin oluşturan ve kategorik değişkenlerin değerlendirilmesi için kullanılan istatistiksel bir test.

Not: VABYSMO Q8W ile aflibersept karşılaştırması için sunulan aflibersept kolu için CMH ağırlıklı yüzdesidir, fakat VABYSMO ayarlanabilir doz ile aflibersept karşılaştırması için karşılık gelen CMH ağırlıklı yüzdesi yukarıda gösterilene benzerdir.

Her çalışmada değerlendirilebilir alt gruplardaki (örn. yaş, cinsiyet, ırk, başlangıç HbA1c ve başlangıç görme keskinliği) tedavi etkileri genel olarak genel popülasyondaki sonuçlarla uyumlu olmuştur.



Alt gruplarda başlangıçta DR şiddetine göre tedavi etkileri farklı olmuş ve orta derecede şiddetli ve şiddetli proliferatif olmayan DR'li hastalar arasında en büyük ≥ 2 basamak DRSS iyileşmesi göstermiş ve bu hastaların yaklaşık %90'ında her iki çalışmadaki tedavi kollarında tutarlı iyileşme sağlanmıştır.

100. haftaya kadar faricimab Q8W, faricimab Q16W haftaya kadar ve aflibersept Q8W çalışma kollarındaki oküler advers olay insidansı sırasıyla %49,7, %49,2 ve %45,4, oküler olmayan advers olay insidansı sırasıyla %73, %74,2 ve %75,7'tür (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

RVO

Faricimabın güvenliliği ve etkililiği, RVDO (BALATON) veya RVDO/HRVDO'ya (COMINO) sekonder makula ödemi olan hastalarda iki randomize, çok merkezli, çift maskeli, 72 hafta uzunluğundaki çalışmalarda değerlendirilmiştir. Aktif karşılaştırmalı kontrollü veriler 6. aya kadar mevcuttur.

İki çalışmaya toplam 1282 hasta (BALATON'da 553 ve COMINO'da 729) kaydedilmiş ve 1276 hasta 24. haftaya kadar en az bir dozla tedavi edilmiştir (641'i faricimab ile). Hasta yaşları BALATON ve COMINO'da sırasıyla ortalama [SS] 64 [10,7] yıl ile 28 ila 93 ve ortalama [SS] 65 [13,2] yıl ile 22 ila 100 arasında değişmektedir.

BALATON'da randomize edilen 553 hastadan toplam 489'u 72. haftada çalışmayı tamamlamıştır; başlangıçta faricimab ('önceki faricimab') için randomize edilen 263 hasta ve başlangıçta aflibersept ('önceki aflibersept') için randomize edilen 267 hasta faricimab ayarlanabilir doz fazı sırasında en az bir doz faricimab almıştır.

COMINO'da randomize edilen 729 hastadan toplam 656'sı 72. haftada çalışmayı tamamlamıştır; 353 önceki faricimab ve 342 önceki aflibersept hastası faricimab ayarlanabilir doz fazı sırasında en az bir doz faricimab almıştır.

Her iki çalışmada da hastalar 24. haftaya kadar iki tedavi kolundan birine 1:1 oranında randomize edilmiştir:

- Faricimab 6 mg Q4W ardışık 6 aylık doz için
- Aflibersept 2 mg Q4W ardışık 6 aylık doz için

İlk 6 aylık dozdan sonra, başlangıçta aflibersept 2 mg koluna randomize edilen hastalar faricimab 6 mg'a geçmiştir ve önceden belirlenmiş görsel ve anatomik hastalık aktivitesi kriterlerinin otomatik objektif değerlendirmesine dayalı olarak doz aralığının 4 haftalık artışlarla artırılabilirdi veya 4, 8 veya 12 hafta azaltılabilirdi Q16W ayarlanabilir dozlamaya kadar faricimab 6 mg alabilmişlerdir.

Sonuçlar

Her iki çalışma da ETDRS Harf Skoru ile ölçülen 24. haftada en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (BCVA)'da başlangıçtan itibaren değişim olarak tanımlanan birincil sonlanım noktasında etkililik göstermiştir. Her iki çalışmada da, faricimab Q4W ile tedavi edilen hastalar, aflibersept Q4W ile tedavi edilen hastalara kıyasla EİDGK'da başlangıçtan itibaren daha düşük olmayan bir ortalama değişikliğe sahipti ve bu görme kazanımları, hastalar Q16W'ye kadar faricimab ayarlanabilir doz rejimine geçtiğinde 72. hafta boyunca korunmuştur.

BALATON ve COMINO'da 24. hafta ile 68. hafta arasında, Q16W'ye kadar ayarlanabilir doz



rejimi ile faricimab alan hastaların sırasıyla %81,5'i ve %74,0'ü $\geq$ Q12W (Q16W veya Q12W) doz aralığına ulaşmıştır. Bu hastaların %72,1'i ve %61,6'sı en az bir Q12W kürünü tamamlamış ve sırasıyla BALATON ve COMINO'da 68. haftaya kadar Q12W'nin altına düşmeden $\geq$ Q12W dozunu sürdürmüştür; BALATON ve COMINO'da sırasıyla hastaların %1,2'si ve %2,5'i 68. haftaya kadar sadece Q4W dozunu almıştır.

Çalışmalar genelinde, 24. haftada faricimab Q4W kolundaki hastalar, NEI VFQ-25 kompozit skorunda başlangıçtan 24. haftaya değişimin önceden belirlenmiş etkililik sonlanım noktasında aflibersept Q4W ile karşılaştırılabilir bir iyileşme göstermiştir. Faricimab Q4W ayrıca NEI VFQ-25 yakın aktiviteler ve uzak aktivitelerde başlangıçtan 24. haftaya değişimin önceden belirlenmiş etkililik sonlanım noktasında aflibersept Q4W ile karşılaştırılabilir bir iyileşme göstermiştir. Bu sonuçlar 24. hafta boyunca korunmuştur. Bu sonuçlar, tüm hastalar Q16W ayarlanabilir doz rejimine kadar faricimab kullanırken 72. hafta boyunca korunmuştur.



Tablo 8: BALATON'da 24. hafta birincil sonlanım noktası ziyaretinde ve çalışmanın sonunda etkinlik sonuçları

Etkililik Sonuçları	BALATON			
	24 Hafta		72 Hafta ^a	
	Faricimab Q4W N = 276	Aflibersept Q4W N = 277	Faricimab Q4W ila faricimab ayarlanabilir N = 276	Aflibersept Q4W ila faricimab ayarlanabilir N = 277
ETDRS harf skoru ile ölçülen EİDGK'da başlangıçtan itibaren ortalama değişim (%95 GA)	16,9 (15,7, 18,1)	17,5 (16,3, 18,6)	18,1 (16,9, 19,4)	18,8 (17,5, 20)
En Küçük Kareler (LS) ortalamasındaki fark (%95 GA)	-0,6 (-2,2, 1,1)			
Başlangıçtan itibaren ≥ 15 harf kazanımı olan hastaların oranı (CMH ağırlıklı oran, 95% GA)	%56,1 (%50,4, %61,9)	%60,4 (%54,7, %66)	%61,5 (%56, %67)	%65,8 (%60,3, %71,2)
CMH Ağırlıklı fark % (%95 GA)	%-4,3 (%-12,3, %3,8)			

^a 64, 68, 72. haftaların ortalaması

EİDGK: En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği

ETDRS: Erken Tedavi Diyabetik Retinopati Çalışması

GA: Güven Aralığı

LS: En Küçük Kare

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel yöntemi; ikili bir sonuçla bir ilişki tahmini oluşturan ve kategorik değişkenlerin değerlendirilmesi için kullanılan istatistiksel bir test



Tablo 9: COMINO'da 24. hafta birincil sonlanım noktası ziyaretinde ve çalışmanın sonunda etkinlik sonuçları

Etkililik Sonuçları	BALATON			
	24 Hafta		72 Hafta ^a	
	Faricimab Q4W N = 366	Aflibersept Q4W N = 363	Faricimab Q4W ile faricimab ayarlanabilir N = 366	Aflibersept Q4W ile faricimab ayarlanabilir N = 363
ETDRS harf skoru ile ölçülen EİDGK'da başlangıçtan itibaren ortalama değişim (%95 GA)	16,9 (15,4, 18,3)	17,3 (15,9, 18,8)	16,9 (15,2, 18,6)	17,1 (15,4, 18,8)
En Küçük Kareler (LS) ortalamasındaki fark (%95 GA)	-0,4 (-2,5, 1,6)			
Başlangıçtan itibaren ≥ 15 harf kazanımı olan hastaların oranı (CMH ağırlıklı oran, 95% GA)	%56,6 (%51,7, %61,5)	%58,1 (%53,3, %62,9)	%57,6 (%52,8, %62,5)	%59,5 (%54,7, %64,3)
CMH Ağırlıklı fark % (%95 GA)	%-1,5 (%-8,4, %5,3)			

^a 64, 68, 72. haftaların ortalaması

EİDGK: En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği

ETDRS: Erken Tedavi Diyabetik Retinopati Çalışması

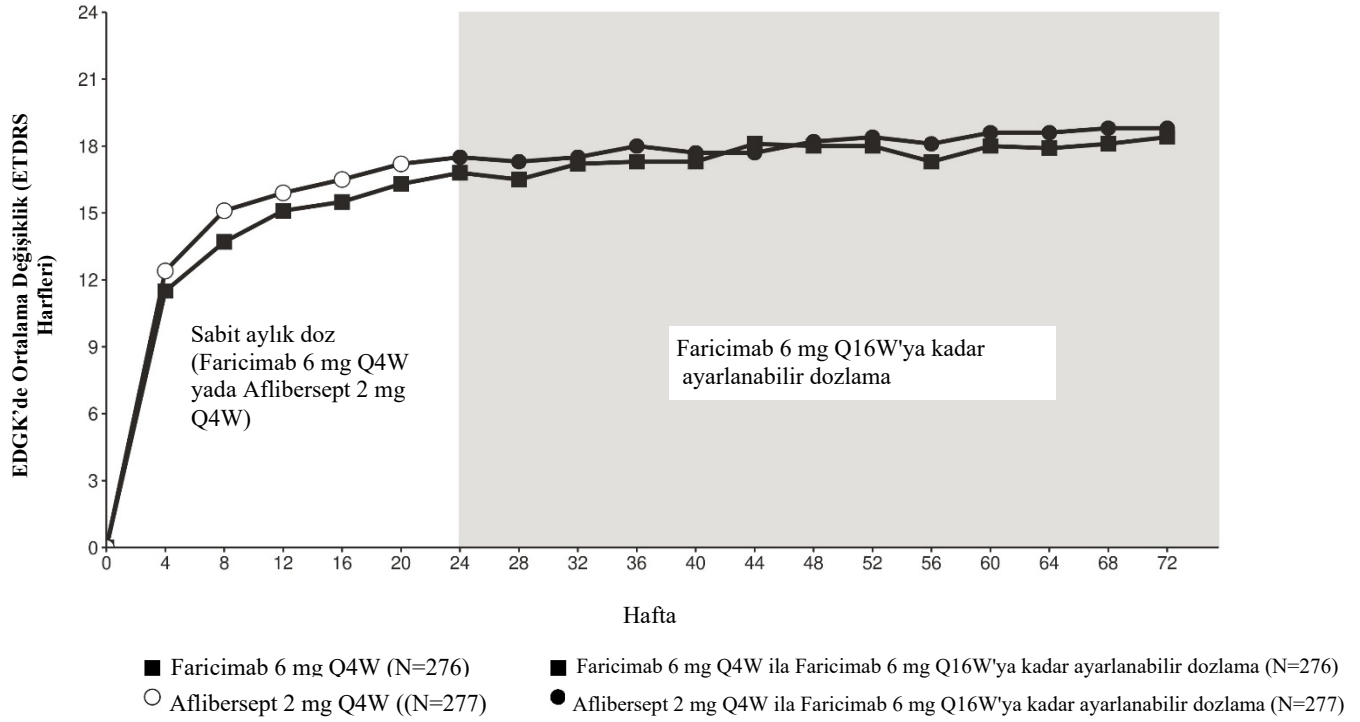
GA: Güven Aralığı

LS: En Küçük Kare

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel yöntemi; ikili bir sonuçla bir ilişki tahmini oluşturan ve kategorik değişkenlerin değerlendirilmesi için kullanılan istatistiksel bir test



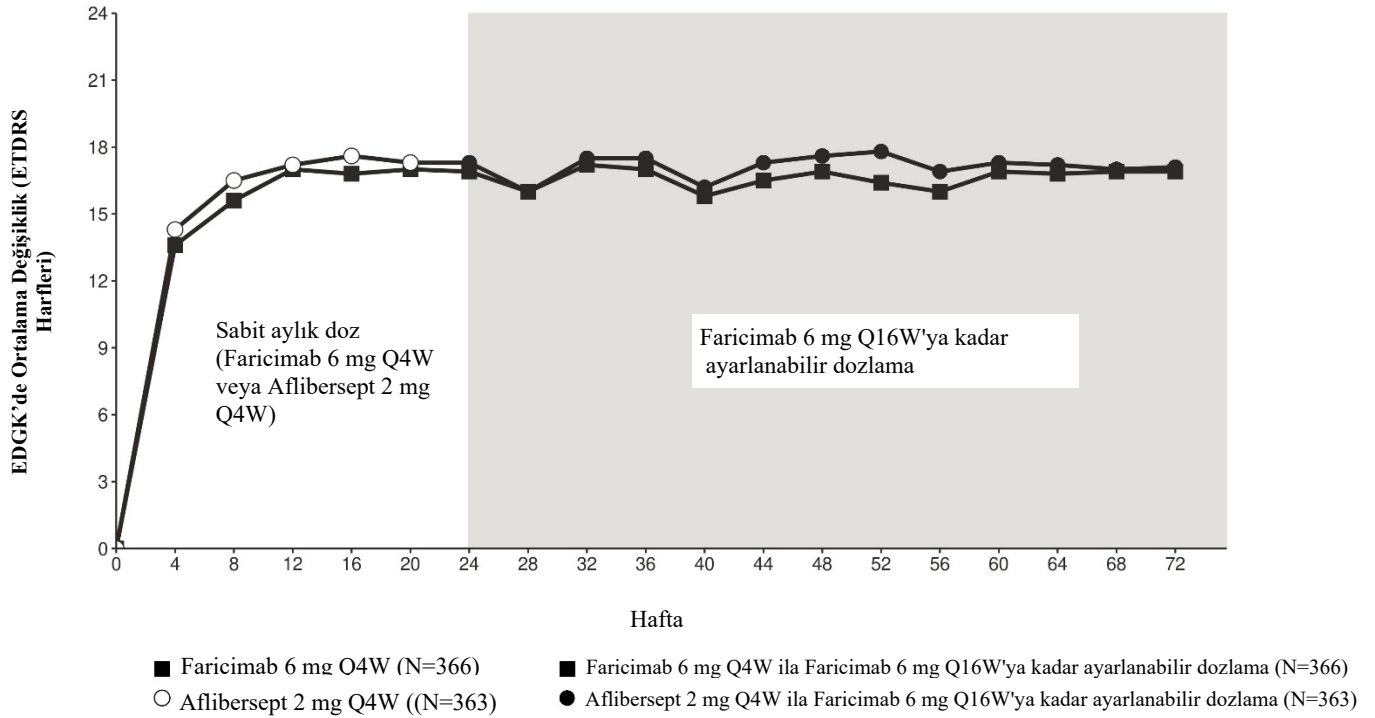
Şekil 3: BALATON'da başlangıçtan 72. haftaya kadar görme keskinliğindeki ortalama değişim



Faricimab 6 mg Q16W'ye kadar ayarlanabilir dozlama 24. haftada başlamıştır ancak tüm hastalar 24. haftada faricimab almamıştır.



Şekil 4: COMINO'da başlangıçtan 72. haftaya kadar görme keskinliğindeki ortalama değişim



Faricimab 6 mg Q16W'ye kadar ayarlanabilir dozlama 24. haftada başlamıştır ancak tüm hastalar 24. haftada faricimab almamıştır.

Faricimab Q4W ve aflibersept Q4W kollarında 24. hafta boyunca çalışma gözünde oküler advers olay insidansı sırasıyla %20,1 ve %24,6 ve oküler olmayan advers olay insidansı %32,9 ve %36,4 olmuştur (bkz. bölüm 4.8).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Faricimab, göze lokal etki uygulamak için intravitreal olarak uygulanır.

Emilim:

Bir popülasyon farmakokinetik analizine göre (yaş tip YBMD ve DMÖ n= 2246), maksimum serbest (VEGF-A'ya bağlı olmayan ve Ang-2) faricimab plazma konsantrasyonlarının (C_{maks}) dozdan yaklaşık 2 gün sonra meydana geldiği tahmin edilmektedir. Ortalama ($\pm$ SS [standart sapma]) plazma C_{maks} , yaş tip YBMD ve DMÖ hastalarında sırasıyla 0,23 (0,07) μ g/mL ve 0,22 (0,07) μ g/mL olarak tahmin edilmektedir. Tekrarlanan uygulamalardan sonra, Q8W dozu için ortalama plazma serbest faricimab dip konsantrasyonlarının 0,002-0,003 mcg/mL olduğu öngörülmektedir.

Dağılım:

Faricimab, 0,5 mg-6 mg doz aralığında dozla orantılı farmakokinetik (C_{maks} ve EAA bazında) sergilemiştir. Aylık dozlamayı takiben vitreusta veya plazmada faricimab birikimi görülmemiştir.

Maksimum plazma serbest faricimab konsantrasyonlarının, aköz ve vitröz humora göre



sırasıyla yaklaşık 600 ve 6000 kat daha düşük ve VEGF ve Ang-2 için bağlanma afinitesinin altında olduğu öngörülmektedir. Bu nedenle, klinik çalışmalarda faricimab tedavisiyle plazmada serbest VEGF ve Ang-2 konsantrasyonunda önemli değişikliklerin olmamasıyla da desteklendiği üzere, sistemik farmakodinamik etkiler olası değildir.

Popülasyon farmakokinetik analizi, faricimabın sırasıyla oküler veya sistemik farmakokinetiği üzerinde yaş ve vücut ağırlığının bir etkisi olduğunu göstermiştir. Her iki etkinin de klinik olarak anlamlı olmadığı kabul edilmiştir; doz ayarlamasına gerek yoktur.

Biyotransformasyon:

Faricimab protein bazlı bir terapötiktir, bu nedenle metabolizması ve eliminasyonu tam olarak karakterize edilmemiştir. Faricimabın, lizozomlarda, endojen IgG'nin eliminasyonuna benzer şekilde, böbrek yoluyla atılabilen küçük peptitlere ve amino asitlere katabolize edilmesi beklenir.

Eliminasyon:

Faricimabın plazma konsantrasyonu-zaman profili vitreus ve aköz konsantrasyon-zaman profillerine paralel olarak azalmıştır. Tahmini ortalama oküler ve görünür sistemik yarı ömrü yaklaşık 7,5 gündür.

Yaş tip YBMD, DMÖ ve RVO hastalarının farmakokinetik analizi (N=2977) faricimab farmakokinetiğinin nAMD, DME ve RVO hastalarında karşılaştırılabilir olduğunu göstermiştir.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Geçerli değildir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda faricimabın farmakokinetiğini araştırmak amacıyla çalışma yürütülmemiştir.

Geriatrik popülasyon:

Altı Faz III klinik çalışmada, faricimab ile tedaviye randomize edilen hastaların yaklaşık %58'i (1496/2571) ≥ 65 yaşındadır. Popülasyon farmakokinetik analizi yaşın faricimabın oküler farmakokinetiği üzerinde bir etkisi olduğunu göstermiştir. Bu etki klinik olarak anlamlı bulunmamaktadır. 65 yaş ve üzeri hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 4.2).

Böbrek yetmezliği:

Faricimab ile böbrek yetmezliği olan hastalarda özel bir çalışma yapılmamıştır. Tüm klinik çalışmalarda, %64'inde böbrek yetmezliği olan (hafif %38, orta %23 ve şiddetli %2) hastaların farmakokinetik analizi, intravitreal faricimab uygulamasından sonra faricimabın sistemik farmakokinetiğine göre herhangi bir farklılık göstermemiştir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 4.2).

Karaciğer yetmezliği:

Faricimab ile karaciğer yetmezliği olan hastalarda özel bir çalışma yapılmamıştır. Ancak bu popülasyonda özel bir değerlendirmeye gerek yoktur çünkü metabolizma proteoliz yoluyla gerçekleşir ve hepatik fonksiyona bağlı değildir. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 4.2).



Diğer özel popülasyonlar:

Faricimabın sistemik farmakokinetiği ırktan etkilenmez. Cinsiyetin faricimabın sistemik farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi olduğu gösterilmemiştir. Doz ayarlamasına gerek yoktur.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

VABYSMO'nun karsinojenik veya mutajenik potansiyeli hakkında herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

Gebe sinomolgus maymunlarında, maksimum insan maruziyetinin 500 katından daha fazla serum maruziyeti (C_{maks}) ile sonuçlanan intravenöz faricimab enjeksiyonları, gelişimsel toksisite veya teratojenisiteye neden olmamış ve plasentanın ağırlığı veya yapısı üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır ancak farmakolojik etkisine dayanılarak, faricimab, potansiyel olarak teratojenik ve embriyo/fetotoksik kabul edilmelidir.

Faricimabın oküler uygulamasından sonra sistemik maruziyet çok düşüktür.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

L-histidin

Asetik asit %30 (pH ayarı için)

L-metionin

Polisorbat 20

Sodyum klorür

D-Sukroz

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışması bulunmadığından bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

30 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

2°C-8°C arasında (buzdolabında) saklayınız.

Dondurmayınız.

Işıktan korumak için flakonu karton kutusunda saklayınız.

Kullanmadan önce, açılmamış flakon 24 saate kadar 20°C ila 25°C arasındaki oda sıcaklığında tutulabilir. Doz hazırlandıktan hemen sonra enjeksiyonun yapıldığından emin olunuz.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Sarı plastik geçme diskli alüminyum kapakla kapatılan, kaplanmış kauçuk tıpalı bir cam flakon içinde 0,24 mL steril çözelti.



Ambalaj bir adet flakon ve bir adet küt transfer filtre iğnesinden (18 gauge x 1½ inç, 1,2 mm x 40 mm, 5 mcm) oluşur.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Çalkalamayınız.

Flakon, önerilen doz olan 6 mg'dan fazlasını içerir. Flakonun dolum hacmi (0,24 mL) tamamen kullanılmamalıdır. Fazla hacim enjeksiyondan önce dışarı atılmalıdır. Flakonun tüm hacminin enjekte edilmesi aşırı doza neden olur. Enjeksiyon dozu 0,05 mL doz işaretine, yani 6 mg faricimaba ayarlanmalıdır.

VABYSMO, buzdolabından çıkarıldıktan sonra ve uygulamadan önce görsel olarak incelenmelidir. Partiküller veya bulanıklık görünüyorsa, flakon kullanılmamalıdır.

Flakonun içeriği ve transfer filtresi iğnesi sterildir ve sadece tek kullanımlıktır. Ambalaj, flakon ve/veya transfer filtre iğnesi hasarlıysa veya son kullanma tarihi geçmişse kullanmayınız.

İntravitreal enjeksiyon için bir adet 30 G x ½ inç enjeksiyon iğnesi kullanılması önerilmektedir. Vitreusta uçuşan noktalar riskini azaltmak için intravitreal enjeksiyonda silikon içermeyen enjektör ve enjeksiyon iğnesi kullanılması önerilmektedir.

Kullanım için ayrıntılı yönergeler, kullanma talimatında verilmiştir.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Roche Müstahzarları Sanayi Anonim Şirketi
Uniq İstanbul, Ayazağa Cad. No:4, D/101
Maslak 34396, Sarıyer- İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2024/351

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 04.09.2024

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

