

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ



12

▼Овој лек е предмет на дополнително следење што ќе допринесе за идентификација на нови информации за безбедноста на лекот. Здравствените работници се замогуваат да ги пријавуваат сите сомнителни несакани реакции. Погледнете го делот 4.8 за пријавување на несакани реакции од лекот.

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Vabysmo/Вабисмо, 120 mg/ml раствор за инјектирање

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Faricimab е хуманизирано антителио кое е произведено во клетките на јајниците од кинески хрчак (анг. *Chinese hamster ovary, CHO*) со рекомбинантна ДНК технологија.

Еден ml на растворот содржи 120 mg faricimab.

Секоја вијала содржи 28,8 mg faricimab во 0,24 ml раствор. Со ова се овозможува доволна количина достапна за испорака на една доза од 0,05 ml раствор која содржи 6 mg faricimab.

За целосната листа на ексципиенси, погледнете го делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Раствор за инјектирање.

Бистар до опалесцентен, безбоен до кафеаво-жолт раствор, со pH од 5,5 и осмоларност 270 - 370 mOsm/kg.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Vabysmo е индициран кај возрасни пациенти за третман на:

- Неоваскуларна (влажна) сенилна макуларна дегенерација (анг. *neovascular age-related macular degeneration, nAMD*),
- Оштетување на видот предизвикано од дијабетичен макуларен едем (DME).
- оштетување на видот предизвикано од макуларен едем кој секундарно се појавува поради оклузија на ретинална вена (разгранет RVO или централен RVO).

4.2 Дозирање и начин на примена

Лекот Vabysmo треба да биде администриран од страна на квалификуван лекар со искуство во примена на интравитреална инјекција. Една вијала треба да се употреби само за третман на едно око.



Дозирање

Неоваскуларна (влажна) сенилна макуларна дегенерација (nAMD)

Препорачливата доза е 6 mg (0,05 ml раствор), која треба да се администрира како интравитреална инјекција на секои 4 недели (еднаш месечно) за првите 3 дози.

Потоа, се препорачува да се процени активноста на болеста врз база на анатомски и/или видливи резултати после 16 и/или 20 недели од почетокот на третманот, како би можело третманот да се прилагоди индивидуално. Кај пациенти без активност на болеста, потребно е да се разгледа можноста за администрација на faricimab на секои 16 недели (4 месеци). Кај пациенти со активност на болеста треба да се разгледа можноста за примена на терапијата на секои 8 недели (2 месеци) или 12 недели (3 месеци). Постои ограничен број на податоци за безбедноста на примена на лекот во интервали од 8 недели или помалку помеѓу инјекциите. Следење на пациентот во периодите помеѓу примена на лекот треба да се темели врз база на состојбата на пациентот и врз база на одлука на лекарот, но нема потреба од месечно следење помеѓу примена на инјекциите.

Оштетување на видот предизвикано од дијабетичен макуларен едем (DME) и макуларен едем кој секундарно се појавува поради оклузија на ретинална вена (RVO)

Препорачаната доза е 6 mg (0,05 mL раствор) администрирана со интравитреална инјекција на секои 4 недели (месечно); Можеби ќе бидат потребни 3 или повеќе последователни, месечни инјекции.

Потоа, третманот се индивидуализира со помош на пристапот “третирај и проширувај”. Врз основа на проценката на лекарот за анатомските и/или визуелните исходи на пациентот, интервалот на дозирање може да се продолжи во чекори до 4 недели. Доколку се променат анатомските и/или визуелните исходи, интервалот на третман треба да се прилагоди соодветно и треба да се спроведе намалување на интервалот доколку анатомските и/или визуелните резултати се влошат (види дел 5.1). Не се проучени интервали на третман пократки од 4 недели и подолги од 4 месеци помеѓу инјекциите. Мониторингот помеѓу посетите за дозирање треба да се закаже врз основа на статусот на пациентот и со дискреција на лекарот, но не постои барање за месечно следење помеѓу инјекциите.

Траење на третманот

Овој лек е наменет за долготрајно лекување. Доколку видливите и/или анатомските резултати покажуваат дека пациентот нема корист од продолжување на третманот со овој лек, треба да се прекине со примена на лекот.

Одложена или пропуштена доза

Во случај на одложена или пропуштена доза, пациентот треба да го посети лекарот за проценка во првиот слободен термин и да продолжи со лекувањето согласно одлуката на лекарот.

Посебни популации

Повозрасни пациенти

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти на возраст од 65 години или повозрасни (погледнете го делот 5.2). Постојат ограничени податоци за безбедноста при примена на лекот кај пациенти со nAMD и RVO ≥ 85 години (погледнете го делот 4.4).



Бубрежно оштетување

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со бубрежно оштетување (погледнете го делот 5.2).

Оштетување на црниот дроб

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со оштетување на функцијата на црниот дроб (погледнете го делот 5.2).

Педијатриска популација

Не постои релевантна употреба на овој лек кај педијатриската популација за третман на Namd, DME и RVO.

Начин на употреба

Само за интравитреална употреба.

Пред употреба лекот Vabysmo треба визуелно да се прегледа како би се проверило присуство на цврсти честички и промена на бојата на содржината и во таков случај, вијалата не смее да се употреби.

Постапката на интравитреална инјекција се спроведува во асептични услови, кои вклучуваат хируршка дезинфекција на рацете, употреба на стерилна покривка и стерилен спекулум за очни капаци (или еквивалент). Пред спроведување на постапката за примена на интравитреална инјекција треба внимателно да се процени дали пациентот има претходна историја на хиперсензитивна реакција (погледнете го делот 4.8). Пред администрација на инјекцијата треба да се употреби соодветна анестезија и топикален микробицид со широк спектар поради дезинфекција на кожата во периокуларното подрачје, веѓите и површината на очите.

Иглата на инјекцијата треба да се вметне 3,5-4,0 mm зад работ односно постериорно од лимбусот, при што треба да се избегнува хоризонталниот меридијан и да се насочи кон центарот на очното јаболко. Потоа полака се вбригува инјекциски волумен од 0,05 ml. За други последователни инјекции треба да се користи различно место на склерата.

По примена на инјекцијата, неискористениот лек или отпаден материјал треба да се отстрани согласно националните прописи.

Непосредно по примена на интравитреалната инјекција пациентот треба внимателно да се следи поради можно покачување на очниот притисок. Соодветното следење може да се состои од проверка на перфузија на оптичкиот нерв или тонометрија. Ако е неопходно, на располагање треба да се има стерилна опрема за парацентеза.

По примената на интравитреалната инјекција, пациентите треба да бидат советувани веднаш да пријават било какви симптоми кои би упатувале на енд офталмитис (како на пример губење на видот, болка во окото, црвенило во окото, фотофобија, заматен вид).

За дополнителни упатства за начинот на постапување со лекот пред администрација, погледнете го делот 6.6.

4.3 Контраиндикации

Преосетливост кон активната супстанција или кон било кој од ексципиентите наведени во точка 6.1.



Активна или можна суспектна инфекција на окото или на периокуларното подрачје.

Активно интраокуларно воспаление.

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост за употреба на лекот

Следливост

Со цел да се подобри следењето на биолошките лекови, треба јасно да се забележат името и бројот на серија на администрираниот лек.

Реакции поврзани со апликација на интравитреална инјекција

Интравитреалните инјекции, вклучувајќи ги и оние со faricimab, биле поврзани со енд офталмитис, интраокуларно воспаление, регматогена ретинална аблација, кинење на ретината јатрогена трауматски катаракта (погледнете го делот 4.8). При примена на лекот Vabysmo треба да се применуваат соодветни асептични техники на инјектирање. Пациентите треба да се советуваат веднаш да пријават било какви симптоми, како болка, губење на видот, фотофобија, замаглен вид, појава на лебдечки честички во окото или црвенило, кои укажуваат на еднофталмитис или било кои од претходно наведените несакани реакции, како би се овозможило брзо и соодветно лекување. Пациентите кои почесто примаат инјекции можат да имаат зголемен ризик од компликации поврзани со процедурата.

Зголемување на интраокуларниот притисок

Биле забележани минливи покачувања на интраокуларниот притисок во текот на 60 минути по примената на интравитреална инјекција, вклучувајќи и по примената на инјекцијата со faricimab (погледнете го делот 4.8). Посебно внимание треба да се обрне кај пациенти со слабо контролиран глауком (лекот Vabysmo не треба да се инјектира додека интраокуларниот притисок е ≥ 30 mmHg). Во сите случаи, потребно е внимателно да се следат и соодветно лекуваат и интраокуларниот притисок и перфузијата на очниот нерв.

Системски ефекти

По интравитреалното инјектирање на инхибитори на васкуларниот ендотелен фактор на раст (анг. *vascular endothelial growth factor, VEGF*) биле пријавени системски несакани настани, вклучувајќи артериски тромбоемболиски настани, па постои теоретски ризик тие да се поврзани со инхибицијата на VEGF. Во клиничките испитувања faricimab кај пациентите со nAMD, DME и RVO запазена е ниска инциденца на артериски тромбоемболиски настани. Постојат ограничени податоци за безбедноста при третман со faricimab кај пациенти со DME кои имаат висок крвен притисок ($\geq 140/90$ mmHg) и васкуларно заболување, и кај пациенти со nAMD и RVO на возраст од ≥ 85 години.

Имуногеност

Поради тоа што faricimab претставува терапевтски протеин, постои можност за појава на имуногена реакција (погледнете го делот 4.8). Пациентите треба да бидат советувани да го известат својот лекар за сите знаци или симптоми на интраокуларно воспаление, како што се губење на видот, болка во окото, зголемена чувствителност на светлина, лебдечки честички во окото или влошено



црвенило во окото, кои би можеле да бидат клинички знаци на преосетливост на faricimab (погледнете го делот 4.8).

Лекување на двете очи

Не се испитани безбедноста и ефикасноста на истовремената употреба на faricimab во двете очи. Билатералната примена може да доведе до несакани реакции во двете очи и/или потенцијално зголемена системска изложеност на лекот а со тоа и зголемен ризик од системски несакани реакции. Сè додека не бидат достапни податоци за употреба на лекот во двете очи, постои теоретски ризик поврзан со ваквата истовремена употреба на faricimab.

Истовремена употреба на други анти-VEGF лекови

Нема достапни податоци за истовремената употреба на faricimab и други анти-VEGF лекови во исто око. Faricimab не треба да се употребува истовремено со други анти-VEGF лекови (системски или интраокуларни).

Одложување на третманот

Лекувањето треба да се одложи кај пациентите кои имаат:

- регматогена ретинална аблација, макуларни дупки од 3. или 4. степен и кинење на ретината; лекувањето не смее да продолжи сè додека оштетувањето не се излекува на соодветен начин
- намалување на најдобро коригираната визуелна острина поврзана со третманот (анг. *Best Corrected Visual Acuity, BCVA*) за ≥ 30 букви во однос на последната проценка на острината на видот; лекувањето не смее да продолжи пред следниот планиран термин за употреба на лекот
- интраокуларен притисок ≥ 30 mmHg
- субретинално крварење кое го зафаќа централниот дел од фовеата или крварење кое вклучува $\geq 50\%$ вкупна површина на лезијата
- интраокуларен хируршки зафат кој бил спроведен во текот на претходните 28 дена или кој е планиран во следните 28 дена; лекувањето не смее да продолжи пред следниот планиран термин за употреба на лекот

Руптура на пигментен епител на ретината

Руптура на пигментен епител на ретината претставува компликација на аблација на пигментниот епител (анг. pigment epithelial detachment, PED) кај пациенти со nAMD. Фактори на ризик поврзани со развојот на руптура на пигментен епител на ретината по третман на nAMD со анти-VEGF терапијата вклучува големо и/или високо одлепување на пигментниот епител на ретината. Кај пациенти со наведени фактори на ризик за руптура на пигментен епител на ретината, потребна е зголемена внимателност при воведување на третманот со faricimab. Руптура на пигментен епител на ретината е честа појава кај пациенти со nAMD и PED кои се на третман со анти- VEGF лекови со интравитреална примена, вклучувајќи го и faricimab. Стапката на руптура на пигментен епител на ретината била повисока во групата на пациенти третирани со faricimab (2,9%) отколку во групата на пациенти кои биле на третман со Aflibercept (1,5%). Повеќето настани се појавиле за време на почетокот на третманот, и биле со блага до умерена сериозност без влијание врз видот.

Популации за кои има ограничени податоци



Постои ограничено искуство за третманот на pAMD и RVO кај пациенти на возраст ≥ 85 години и кај пациенти со DME со дијабетес тип I, пациенти со HbA1c $> 10\%$, пациенти со високоризична пролиферативна дијабетична ретинопатија, висок крвен притисок ($\geq 140/90$ mmHg) и васкуларно заболување, пациенти кои се лекуваат долготрајно во интервали пократки од секои 8 недели или пациенти со pAMD, DME и RVO со активни системски инфекции. Постојат ограничени податоци за безбедноста при долготрајна примена на инјекции во интервали од 8 недели или помалку и ова може да биде поврзано со зголемен ризик од очуларни и системски несакани реакции, вклучувајќи сериозни несакани реакции. Исто така нема доволно искуство во третманот со faricimab кај дијабетични пациенти или RVO со неконтролирана хипертензија и пациенти со RVO кај кои не била успешна претходна терапија. Овие недостатоци на информации треба сериозно да бидат разгледани од страна на лекарот при лекување на овие пациенти.

Содржина на натриум

Овој лек содржи помалку од 1 mmol (23 mg) натриум по доза, т.е. занемарливо мала количина на натриум.

4.5 Интеракции со лекови и други форми на интеракции

Не се спроведени студии за испитување на интеракции. Согласно биотрансформацијата и елиминацијата на faricimab (погледнете го делот 5.2), не се очекуваат никакви интеркации. Меѓутоа, faricimab не смее да се применува истовремено со други системски или интраокуларни анти-VEGF лекови (погледнете го делот 4.4).

4.6 Плодност, бременост и доење

Жени во репродуктивен период

Жените во репродуктивен период треба да користат ефикасна контрацепција за време на лекувањето и уште најмалку 3 месеци по последната интравитреална инјекција со faricimab.

Бременост

Нема податоци или достапни се само ограничени податоци за примената на faricimab кај бремени жени. Системската изложеност на faricimab е ниска после очуларна администрација, но поради својот механизам на дејство (односно инхибиција на VEGF), faricimab мора да се разгледува како потенцијален тератоген или токсичен лек за ембрионот или фетусот (погледнете го делот 5.3).

Faricimab не треба да се користи за време на бременоста, освен ако потенцијалната корист го надминува потенцијалниот ризик за фетусот.

Доење

Не е познато дали faricimab се излачува во мајчиното млеко. Неможе да се исклучи ризикот за новороденчиња/доенчиња. Лекот Vabysmo не треба да се употребува за време на доење. Со оглед



на придобивката од доење за детето и користа од третманот за жената, мора да се донесе одлука дали да се прекине доењето или да се прекине/да не се започне со третманот со faricimab.

Плодност

Не биле забележани никакви штетни ефекти врз репродуктивните органи или врз плодноста кај макаки мајмуни во 6-месечна студија со faricimab.

4.7 Влијание врз способноста за возење и ракување со машини

Лекот Vabysmo има мало влијание врз способноста за управување со возила и ракување со машини. Минливи нарушувања на видот можат да се појават после примената на интравитреалната инјекција и последователниот очен преглед. Пациентите не смеат да управуваат со возила или да ракуваат со тешки или потенцијално опасни машини, додека не се поправи функцијата на видот.

4.8 Несакани дејства

Резиме на безбедносниот профил

Најчести пријавени несакани реакции биле катаракта (10 %), крварење во конјунктивата (7%), витреална аблација (4%), зголемен интраокуларен притисок (4%), лебдечки честички во окото (4%), болка во окото (3%) и руптура на пигментниот епител на ретината (само кај пациенти со nAMD) (3%).

Најсериозни несакани реакции биле увеитис (0,5%), ендокталмитис (0,4%), витритис (0,4%), руптура на ретината (0,2 %), регматогена ретинална аблација (0,1 %) и трауматска катаракта (< 0.1%) (погледнете го делот 4.4).

Табеларен приказ на несаканите реакции

Несаканите дејства кои се пријавени во клиничките студии или за време на пост-маркетиншкото следење се наведени подолу според класата на органски системи во MedDRA и зачестеноста на нивно појавување. Користени се следните категории на зачестеност: многу чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), невообичаени ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), ретки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), многу ретки ($< 1/10000$), и непознати (не може да се процени од достапните податоци). Во рамките на секоја категорија на органски систем, несаканите реакции се претставени така што сериозноста на несаканата реакција опаѓа во рамките на низата.

MedDRA класификација на органските системи	Зачестеност
Пореметување на окото	
Катаракта	Често
Крварење во конјунктивата	Често
Витреална аблација	Често
Зголемен интраокуларен притисок	Често
Пловечки честички во окото	Често
Руптура на пигментниот епител на ретината (само кај пациенти со nAMD)	Често

Болка во окото	Често
Абразија на корнеата	Невообичаено
Иритација на окото	Невообичаено
Зголемено солзење	Невообичаено
Заматен вид	Невообичаено
Пруритис на окото	Невообичаено
Окуларна непријатност	Невообичаено
Окуларна хиперемиија	Невообичаено
Иритис	Невообичаено
Намалена острина на видот	Невообичаено
Увеитис	Невообичаено
Ендофтамлитис	Невообичаено
Чувство на туѓо тело во окото	Невообичаено
Крварење во стаклестото тело	Невообичаено
Витритис	Невообичаено
Иридоциклитис	Невообичаено
Конјуктивална хиперемиија	Невообичаено
Болка од процедурата	Невообичаено
Одлепување на ретината	Невообичаено
Регматогена ретинална аблација	Невообичаено
Минливо намалување на острината на видот	Ретко
Трауматска катаракта	Ретко
Ретинален васкулитис*	Непознато
Ретинален оклузивен васкулитис*	Непознато

Термините означени со ѕвездичка (*) се несакани реакции кои се идентификувани врз основа на спонтани пост-маркетиншки извештаи. Бидејќи овие реакции се пријавени доброволно од популација со неизвесна големина, не е секогаш можно со сигурност да се процени нивната фреквенција.

Опис на одбрани несакани реакции

Ретинален васкулитис или ретинален оклузивен васкулитис

Ретки случаи на ретинален васкулитис и/или ретинален оклузивен васкулитис спонтано се пријавени во постмаркетиншко следење (види дел 4.4). Ретинален васкулитис и ретинален оклузивен васкулитис, исто така, се пријавени кај пациенти третирани со IVT терапии.

Несакани реакции поврзани со терапевтската група

Постои теоретски ризик од артериски тромбоемболиски настани вклучувајќи мозочен удар и миокардијален инфаркт по интравитреална примена на инхибитори на VEGF. Во клиничките студии со faricimab кај пациенти со nAMD, DME и RVO запазена била ниска инциденца на артериски тромбоемболиски настани (погледнете го делот 4.4). Во сите индикации, не била забележана значителна разлика помеѓу групите на пациенти третирани со faricimab и оние третирани со компаратор.

Имуногеност

Кај пациентите кои се на терапија со faricimab може да дојде до развој на имун одговор (погледнете го делот 4.4). По примена на faricimab во тек на интервалот до 112 (nAMD), 100 (DME) и 72 (RVO) недели, детектирани се антитела на faricimab кои се развиле во текот на



терапијата и тоа приближно 13,8 % кај пациентите со nAMD, 9,6 % кај пациентите со DME и 14,4% кај пациентите со RVO, рандомизирани со faricimab, соодветно. Досега не е точно утврдена клиничката значајност на присуството на антитела на faricimab во однос на безбедноста на лекот. Инциденцата на интраокуларно воспаление кај пациентите позитивни на антитела на faricimab изнесувала 12/98 (12,2 %) кај пациентите со nAMD, 15/128 (11,7 %) кај пациентите со DME и 9/95 (9,5%) кај пациентите со RVO, додека инциденцата на интраокуларно воспаление кај пациентите кои биле негативни на антитела на faricimab изнесувала 8/562 (1,4 %) кај пациентите со nAMD, 5/1124 (0,4 %) кај пациентите со DME и 10/543 (1,8%) кај пациентите со RVO. Инциденцата на сериозни окуларни несакани реакции кај пациенти позитивни на антитела на faricimab изнесувала 6/98 (6,1 %) кај пациентите со nAMD, 14/128 (10,9 %) кај пациентите со DME и 47/95 (7,4%) кај пациентите со RVO, додека кај пациентите кои биле негативни на антитела на faricimab инциденцата изнесувала 23/562 (4,1 %) кај пациентите со nAMD, 45/1124 (4,0 %) кај пациентите со DME и 34/543 (6,3%) кај пациентите со RVO. Антителата на faricimab не биле поврзани со влијание врз клиничката ефикасност или врз системската фармакокинетика на лекот.

Пријавување на сомнителни несакани реакции

После добивање на одобрение за ставање на лек во промет, важно е да се пријавуваат сите сомнителни несакани реакции предизвикани од лекот. Со пријавување на сомнителните реакции се овозможува континуирано следење на односот корист/ризик од употребата на лекот. Несаканите дејства од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk>.

Дополнително, несаканите дејства од овој лек можете да ги пријавите и на носителот на одобрението за ставање на лекот во промет во Република Северна Македонија:
РОШ Македонија ДООЕЛ Скопје, адреса: ул. Максим Горки бр.13 кат 3, 1000 Скопје, Р. Северна Македонија, телефон: 02 3103 500 или на macedonia.drugsafety@roche.com

4.9 Предозирање

Предозирање поради примена на поголем инјекциски волумен од препорачаниот може да го зголеми интраокуларниот притисок. Во случај на предозирање треба внимателно да се следи интраокуларниот притисок и да се воведе соодветно лекување доколку лекарот оцени дека тоа е потребно.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: офталмолошки лекови, антинеоваскуларни лекови, АТЦ код: S01LA09.

Механизам на дејство

Faricimab е хуманизирано биспецифично имуноглобулинско G1 (IgG1) антитело кое делува така што ги неутрализира ангиопоетин-2 (Ang-2) и васкуларниот ендотелен фактор на раст-A (VEGF-A), со што инхибира две различни патеки на сигнализација.



Ang-2 предизвикува васкуларна нестабилност така што поттикнува дестабилизација на ендотелот, губиток на перицитите и патолошка ангиогенеза, со што се зголемува васкуларната пропустливост (анг. *leakage*) и последователно воспаление. Со ова крвните садови стануваат чувствителни на активноста на VEGF-A и на тој начин дополнително се придонесува за васкуларна дестабилизација. Ang-2 и VEGF-A синергистички ја зголемуваат васкуларната пропустливост и стимулираат неоваскуларизација.

Со двојна инхибиција на Ang-2 и VEGF-A, лекот faricimab ја намалува пропустливоста и воспалението на крвните садови, инхибира патолошка ангиогенеза и повторно воспоставува васкуларна стабилност.

Фармакодинамски ефекти

Во шест фаза-III студии опишани подолу било забележано намалување на средната вредност на концентрацијата на слободниот Ang-2 и слободниот VEGF-A во окото во споредба со почетната вредност. Ова намалување било забележано од 7-миот ден по почетокот на испитувањето па натаму.

nAMD

Во клиничките студии TENAYA и LUCERNE, терапевтски одлуки во временските точки за проценка на активноста на болеста (недела 20 и недела 24) биле направени врз основа на објективни, однапред одредени визуелни и анатомски критериуми, како и врз основа на клиничката проценка од страна на надлежниот лекар.

Aflibercept Средната вредност на намалувањето на CST од почетокот на студијата до работната посета за примарниот исход (средна вредност од 40-48 недела) бил споредлив со пациентите набљудувани со aflibercept со -137 μm и -137 μm кај пациенти на faricimab применет во интервали од најмногу 16 недели (Q16W), -129 μm и -131 μm со aflibercept во испитувањата TENAYA и LUCERNE, соодветно. Aflibercept Средните CST редукции биле одржливи во период од 2 години. Во двете испитувања во 48-та недела бил забележан споредлив ефект на faricimab и Aflibercept во намалување на акумулација на интратетинална течност (анг. *intraretinal fluid, IRF*) и субретинална течност (анг. *subretinal fluid, SRF*) и PED. Ефектите на IRF, SRF и PED биле одржливи во период од 2 години. Покрај тоа, забележани се споредливи промени на вкупната површина на лезијата предизвикана од неоваскуларизација на хориоидот (анг. *choroidal neovascularization, CNV*) и намалување на CNV површината на васкуларно истекување во споредба со почетната вредност кај пациенти третирани со faricimab и Aflibercept.

DME

Во испитувањата YOSEMITE и RHINE, анатомски параметри поврзани со макуларен едем биле дел од проценката на активноста на болеста и одлуките за третман.

Средната вредност на намалување на CST, од почетокот на испитувањата до посетата поради проценка на примарниот исход (просечна вредност од 48-56 недела) била нумерички поголема од она што било забележано со Aflibercept, па во испитувањето YOSEMITE изнесувала -207 μm кај пациенти кои примале faricimab на секои 8 недели односно -197 μm кај оние кои примале faricimab согласно прилагоден режим на дозирање во интервал од најмногу 16 недели, во споредба со -170 μm кај пациенти кои примале Aflibercept на секои 8 недели, додека во испитувањето RHINE овие вредности изнесувале 96 μm , 188 μm односно 170 μm . Конзистентни намалувања



на CST биле забележани до крајот на 2-та година. Во двете испитувања, процентот на пациенти кои постигнале отсуството на IRF и отсуството на DME (дефинирано како CST < 325 µm) во текот на 2 години бил повисок во двете групи третирани со faricimab отколку кај оние кои примале Aflibercept.

RVO

Во студиите од Фаза III кај пациенти со разгранета оклузија на ретинална вена (BRVO; BALATON) и оклузија на централна/хемиретинална вена (C/HRVO; COMINO), биле забележани намалувања на просечната CST од почетокот до 24-та недела со faricimab Q4W и биле споредливи со оние забележани со aflibercept Q4W. Просечното намалување на CST од почетокот до 24-та недела било 311,4 µm за faricimab Q4W наспроти 304,4 µm за aflibercept Q4W, во BALATON и 461,6 µm наспроти 448,8 µm во COMINO за faricimab и aflibercept, соодветно. Намалувањата на CST биле задржани до 72-та недела кога пациентите се префрлиле на faricimab до Q16W прилагодлив режим на дозирање.

Споредливи пропорции на пациенти во двете групи на faricimab Q4W и aflibercept Q4W постигнале отсуство на IRF, отсуство на SRF и отсуство на макуларен едем (дефиниран како достигнување на CST под 325 µm) со текот на времето до 24-та недела, во двете студии. Овие резултати биле задржани до 72-та недела кога пациентите се префрлиле на faricimab до Q16W прилагодлив режим на дозирање.

Клиничка ефикасност и безбедност

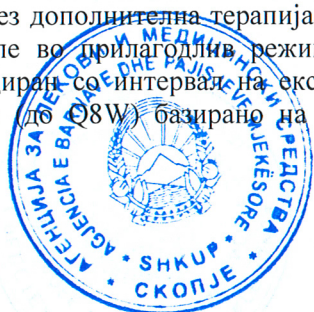
nAMD

Безбедноста и ефикасноста на faricimab биле испитувани во две рандомизирани, мултицентрични, двојно слепи, контролирани со активен лек за споредба, 2-годишни студии на неинфериорност, спроведени кај пациенти со nAMD, именувани како TENAYA и LUCERNE. Вкупно 1329 пациенти биле вклучени во студиите 1,135 (85%) пациенти ги завршиле студиите во недела 112. Од вкупно а 1326 од нив примиле најмалку една доза од лекот (664 од пациентите примиле faricimab). Возраста на пациентите била во опсег од 50 до 99 години, со средна возраст [стандардна девијација; SD] од 75,9 [8,6] години.

Во двете студии пациентите биле рандомизирани во 1:1 сооднос да примаат еден од двата третмани:

- Faricimab во доза од 6 mg во интервали од најмногу 16 недели по почетните 4 дози еднаш месечно
- Aflibercept во доза од 2 mg на секои 8 недели по почетните 3 дози еднаш месечно

По примена на првите 4 дози еднаш месечно (0,4,8 и 12та недела), пациентите рандомизирани на третманот со faricimab го примале лекот на секои 16 недели, секои 12 недели или секои 8 недели, зависно од проценката на активноста на болеста во 20та и 24та недела. Активноста на болеста била проценувана врз основа на објективните претходно дефинирани специфични видливи (BCVA) и анатомски критериуми (CST), како и врз основа на клиничката проценка од страна на лекарот за присуство на макуларна хеморагија или nAMD активност која има потреба од третман (само во недела 24). Пациентите продолжиле со примена на лекот во фиксните интервали до 60та недела без дополнителна терапија. Започнувајќи од недела 60, пациентите во групата на faricimab преминале во прилагодлив режим на дозирање, каде интервалот на третман можел да биде модифициран со интервал на екстензии до 4 недели (до Q16W) или редуциран до 8 неделен интервал (до Q8W) базирано на објективни процени (BCVA) и анатомска (CST и макуларна



хеморагија) критериуми на активност на болеста. Пациентите во групата на aflibercept останале на дозирање од Q8W во целиот студиски период. Двете студии траеле 112 недели.

Резултати

Во двете студии докажана е ефикасност преку примарните крајни цели, која се дефинира како средна вредност на промена на најдобрата коригирана визуелна острина (Best Corrected Visual Acuity – BCVA) сметано од почетната вредност во просек при посетите во 40, 44 и 48 недела, мерено со прочитани букви од скалата *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)* (Табела 2 и табела 3). Во двете испитувања пациентите кои примале faricimab во интервали од најмногу 16 недели постигнале средна вредност на промена на почетните BCVA резултати кои биле неинфериорни со оние забележани кај пациенти кои биле на терапија со Aflibercept на секои 8 недели во годината 1, и тие подобрувања биле одржани до недела 112. На Сликата 1 е прикажано подобрување на BCVA резултатот од почетокот на испитувањето до 112 недела.

Пропорција на пациенти во секоја група во однос на интервалот на лекување во 112-та недела од испитувањата TENAYA и LUCERNE, соодветно изнесувал:

- секои 16 недели: 59 % односно 67 % пациенти
- секои 12 недели: 15 % односно 14 % пациенти
- секои 8 недели: 26 % односно 19 % пациенти

Табела 2: Исходи на ефикасност при посетите заради оцена на примарниот исход^a и на крајот од година 2^b во студијата TENAYA.



Исходи на ефикасност	TENAYA			
	Година 1		Година 2	
	Faricimab на секои 16 недели N = 334	Aflibercept на секои 8 недели N = 337	Faricimab на секои 16 недели N = 334	Aflibercept на секои 8 недели N = 337
Средна вредност на промената на BCVA резултатот од почетната вредност во однос на прочитани букви на ETDRS скалата (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)
Разлика на средните вредности на LS (95% CI)	0,7 (-1,1; 2,5)		0,4 (-1,9; 2,8)	
Удел на пациенти кај кои почетниот BCVA резултат се подобрил за ≥ 15 букви (пондериран [CMH] удел, 95% CI)	20,0% (15,6%; 24,4%)	15,7% (11,9%; 19,6%)	22,5% (17,8%; 24,6%)	16,9% (12,7%; 21,1%)
Разлика на пондерираниот CMH процентни вредности (95% CI)	4,3% (-1,6%; 10,1%)		5,6% (-0,7%; 11,9%)	
Удел на пациенти кои избегнале влошување на почетниот BCVA резултат за ≥ 15 букви (пондериран CMH удел; 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%)
Разлика на пондерираните CMH процентни вредности (95% CI)	1,3% (-2,2%; 4,8%)		3,4% (-1,2%; 8,1%)	

^aПросечна вредност за 40, 44 и 48 недела; ^bПросечна вредност за недела 104, 108, 112

BCVA: најдобра коригирана остринa на видот

ETDRS: скала од испитувањето на ран третман на дијабетичка ретинопатија

CI: интервал на доверба

LS: метод на најмали квадрати

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel-ова метода; статистички тест кој дава процена на асоцираноста со бинарниот исход и кој се користи за оценување на категориички варијабли



Табела 3: Исоходи на ефикасност при посетите заради оцена на примарниот исход ^a и на крајот од година 2^b во студијата LUCERNE

Исоходи на ефикасност	LUCERNE			
	Година 1		Година 2	
	Faricimab на секои 16 недели N = 331	Aflibercept на секои 8 недели N = 327	Faricimab на секои 16 недели N = 331	Aflibercept на секои 8 недели N = 327
Mean change in BCVA as measured by ETDRS letter score from baseline (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)
Средна вредност на промената на BCVA резултатот од почетната вредност во однос на прочитани букви на ETDRS скалата (95% CI)	0.0 (-1.7, 1.8)		-0.2 (-2.4, 2.1)	
Разлика на средните вредности на LS (95% CI)	20.2% (15.9%, 24.6%)	22.2% (17.7%, 26.8%)	22.4% (17.8%, 27.1%)	21.3% (16.8%, 25.9%)
Удел на пациенти кај кои почетниот BCVA резултат се подобрил за ≥ 15 букви (пондериран [CMH] удел, 95% CI)	-2.0% (-8.3%, 4.3%)		1.1% (-5.4%, 7.6%)	
Разлика на пондерираниот CMH процентни вредности (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%)
Удел на пациенти кои избегнале влошување на почетниот BCVA резултат за ≥ 15 букви (пондериран CMH удел; 95% CI)	-1.5% (-4.4%, 1.3%)		-0.2% (-4.4%, 3.9%)	
Разлика на пондерираните CMH процентни вредности (95% CI)				



^aПросечна вредност за 40, 44 и 48 недела; ^bПросечна вредност за недела 104, 108, 112

BCVA: најдобра коригирана острината на видот

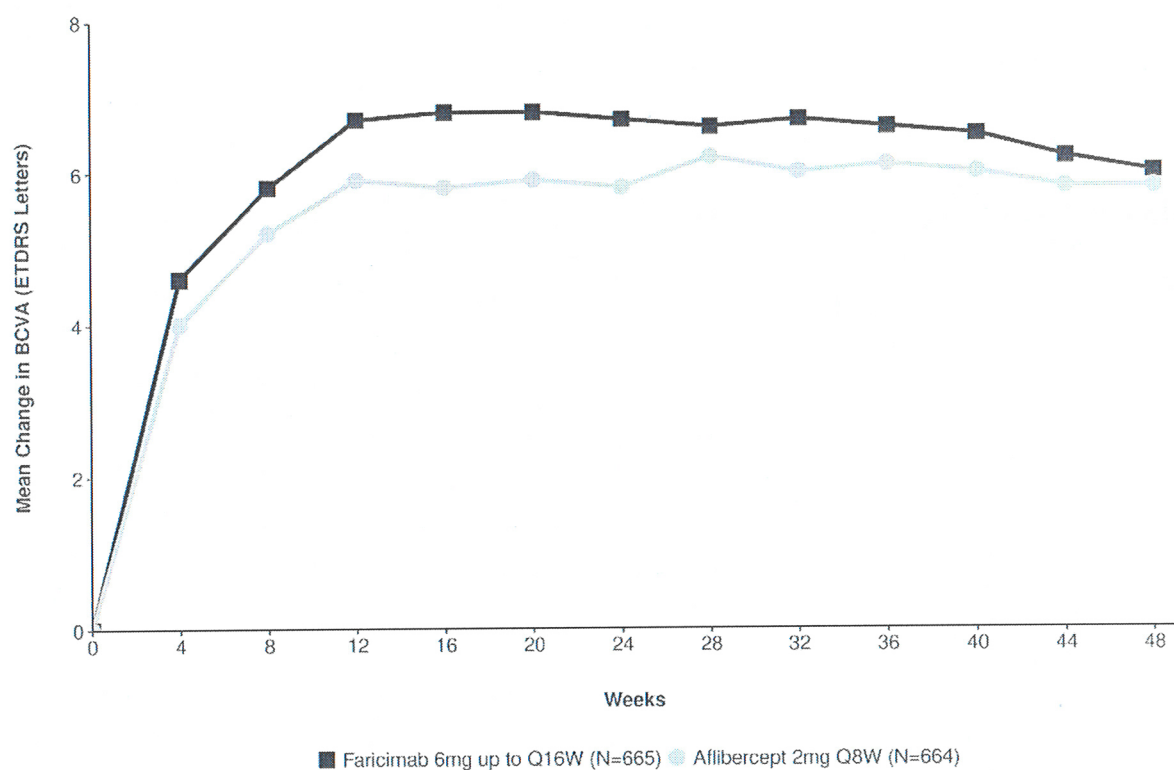
ETDRS: скала од испитувањето на ран третман на дијабетичка ретинопатија

CI: интервал на доверба

LS: метод на најмали квадрати

CMH: Cochran–Mantel–Haenszel-ова метода; статистички тест кој дава процена на асоцираноста со бинарниот исход и кој се користи за оценување на категориички варијабли.

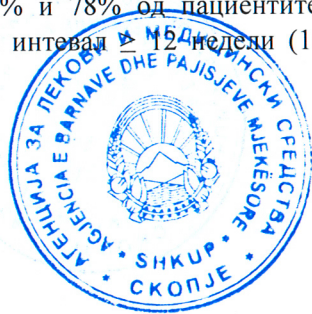
Слика 1: Средна вредност на промена на острината на видот од почетокот на студијата до 48 недела; комбинирани податоци од студиите TENAYA и LUCERNE



И во студијата TENAYA и во студијата LUCERNE, подобрувањата во BCVA резултатите и CST од почетокот на студијата до 60-та недела биле споредливи во двете групи на третман и биле конзистентни со оние забележани во 48-та недела.

Во 60-та недела, 46% од пациентите во двете студии TENAYA и LUCERNE примале терапија на интервал од 16 недели. Од нив, 69% од пациентите во двете студии оддржале третман на 16 недели се до недела 112 без редукција на интервалот.

Во 60-та недела, 80% и 78% од пациентите во студиите TENAYA и LUCERNE, соодветно, примале терапија на интервал ≥ 12 недели (16 недели или 12 недели). Од нив, 67% и 75% од



пациентите, соодветно, оддржале интервал од ≥ 12 недели се до недела 112 без редукција на интервалот под 12 недели.

Во 60-та недела, 33% од пациентите во двете студии TENAYA и LUCERNE примале терапија на интервал од 12 недели. Од нив, 3,2% и 0% од пациентите во студиите TENAYA и LUCERNE, соодветно, оддржале интервал од 12 недели се до неделата 112.

Во 60-та недела, 20% и 22% од пациентите во студиите TENAYA и LUCERNE, соодветно, примале терапија на интервал 8 недели. Од нив, 34% и 30% од пациентите во студиите TENAYA и LUCERNE, соодветно, оддржале интервал од 8 недели се до неделата 112.

Резултатите за ефикасноста во сите подгрупи кои биле погодни за процена (на пр., подгрупите по возраст, пол, раса, почетна острина на видот, тип на лезија и големина на лезија) во секоја студија поединечно, како и во збирната анализа на податоци биле конзистентни со резултатите забележани кај целокупната популација.

Во различни студии, faricimab администриран во интервали од најмногу 16 недели ја подобрил однапред специфицираната мерка на исходот за ефикасност – средната вредност на промената од почетокот на студиите до 48 недела мерено со композитниот резултат на прашалникот *National Eye Institute Visual Function Questionnaire* (NEI VFQ-25), што било споредливо со онаа промена забележана со Aflibercept администриран на секои 8 недели и ја надминала граничната вредност од 4 поени. Големината на овие промени одговарале на зголемување на BCVA резултатите за 15 букви.

Во 48-та недела, инциденцата на окуларни несакани ефекти во испитаното око изнасувала 38,3% во групата третирана со faricimab и 37,2% во групата третирана со Aflibercept, додека инциденцата на несакани ефекти надвор од окото изнасувала 52,1% и 54,8% за споменатите групи (погледнете ги деловите 4.4 и 4.8).

DME

Безбедноста и ефикасноста на faricimab биле евалуирани во две рандомизирани, мултицентрични, двојно маскирани, активни компаратор-контролирани, 2-годишни студии за неинфериорност спроведени кај пациенти со DME (YOSEMITE и RHINE). Во тие две студии биле вклучени вкупно 1891 пациент, а 1622 (86%) пациенти биле вклучени до крајот на 100-неделната студија. Вкупно 1887 пациенти примиле најмалку една доза од лекот до 56-та недела (1262 од нив faricimab). Возраста на пациентите се движела од 24 до 91 година, при што средната вредност (SD) изнасувала 62,2 (9,9) години. Вкупната популација на студијата вклучувала и пациенти кои претходно не примале инхибитори на VEGF (78%) и пациенти кои биле лекувани со овие лекови пред да бидат вклучени во студијата (22%). Во двете студии, пациентите биле рандомизирани во однос 1:1:1 за да добијат еден од следните три терапевтски режими:

- faricimab во доза од 6 mg на секои 8 недели по почетните 6 дози еднаш месечно
- faricimab во доза од 6 mg според прилагодлив режим на администрација во интервали од 4, 8, 12 или максимум 16 недели по почетните 4 дози еднаш месечно
- Aflibercept во доза од 2 mg на секои 8 недели по почетните 5 дози еднаш месечно

Во групата третирана во прилагодливи интервали од максимум 16 недели, лекот бил администриран според стандардизираниот принцип „лечи и продолжи“. Интервалот на администрација можел да се зголеми во чекори од 4 недели или да се намали за 4 или 8 недели, во



зависност од анатомските и/или визуелните исходи, врз основа на податоците собрани исклучиво при посетите за администрирање на испитуваниот лек.

Резултати

Во двете студии е докажана ефикасност во однос на примарната мерка на исходот, која била дефинирана како средна промена во BCVA резултатот од почетокот на студијата до 1 година (просечна вредност при посетите во 48, 52 и 56 недела) мерена со бројот на буквите на ETDRS скала. Во двете студии, пациентите кои примале faricimab во интервали од најмалку 16 недели постигнале средна промена во BCVA резултатот од почетокот на студијата до 1 година којашто не била инфериорна во однос на онаа забележана кај пациентите третирани со Aflibercept на секои 8 недели, и ова подобрување на видот било одржано до крајот на 2 година.

По администрацијата на почетните 4 дози еднаш месечно, пациентите третирани со faricimab во прилагодливи интервали од максимум 16 недели можеле да примат најмалку 6 и максимум 21 инјекција до 96-та недела. Во 52-та недела од студиите YOSEMITE односно RHINE, 74% односно 71% од пациентите третирани со faricimab во прилагодливи интервали од најмногу 16 недели постигнале интервал на апликација од 16 односно 12 недели (53% односно 51% од пациентите го примале лекот секои 16 недели, а 21% односно 20% на секои 12 недели). Меѓу овие пациенти, 75% во студијата YOSEMITE и 84% во студијата RHINE продолжиле да го примаат лекот во интервали ≥ 12 недели до 96 недела, без да се скрати интервалот на администрација на помалку од 12 недели; меѓу пациентите кои го примале лекот на секои 16 недели во 52-та недела, 70% од нив во студијата YOSEMITE и 82% во студијата RHINE продолжиле да го примаат лекот во истиот интервал до 96-тата недела без да се скрати интервалот на администрација. Во 96-та недела од двете студии, 78% од пациентите третирани со faricimab во прилагодливи интервали до 16 недели постигнале интервал на апликација од 16 или 12 недели (60% односно 64% од пациентите го примале лекот на секои 16 недели, а 18% односно 14% од нив на секои 12 недели). Кај 4% односно 6% од пациентите во студиите YOSEMITE и RHINE, соодветно, интервалот на апликација бил продолжен на 8 недели и бил задржан на ≤ 8 недели до 96-тата недела; 3% односно 5% од пациентите го примале лекот само во интервали од 4 недели.

Деталните резултати од анализата на податоците од студиите YOSEMITE и RHINE се прикажани во Табела 4, Табела 5 и Слика 2 во продолжение.



Табела 4: Исходи на ефикасност при посетите заради оцена на примарниот исход, во 1. и 2. година, во студијата YOSEMITE

Исходи на ефикасност	YOSEMITE					
	1. година			2. година		
	Faricimab на секои 8 недели N = 315	Faricimab во прилагодливи интервали од најмногу 16 недели N = 313	Aflibercept на секои 8 недели N = 312	Faricimab на секои 8 недели N = 262	Faricimab во прилагодливи интервали од најмногу 16 недели N = 270	Aflibercept на секои 8 недели N = 259
Средна вредност на промената на BCVA резултатот од почетната вредност во однос на бројот на буквите на ETDRS скалата (97.5% CI за 1. година и 95% CI за 2. година)	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)
Разлика на средните (LS) вредности (97.5% CI за 1. година, 95% CI за 2. година)	-0,2 (-2,0; 1,6)	0,7 (-1,1; 2,5)		-0,7 (-2,6; 1,2)	-0,7 (-2,5; 1,2)	
Удел на пациенти кај кои почетниот BCVA резултат се подобрил за најмалку 15 букви (пондериран [CMH] удел, 95% CI за 1. и 2. година)	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%)
Разлика на пондериранит (CMH) процентни вредности (95% CI за 1. и 2. година)	-2,6% (-10,0%; 4,9%)	3,5% (-4,0%; 11,1%)		-0,2% (-8,2%; 7,8%)	0,2% (-7,6%; 8,1%)	
Удел на пациенти кои избегнале влошување на почетниот BCVA резултат за најмалку 15 букви (пондериран [CMH] удел; 95% CI за 1. и 2. година)	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%)



Исходи на ефикасност	YOSEMITE					
	1. година			2. година		
	Faricimab на секои 8 недели N = 315	Faricimab во прилагодливи интервали од најмногу 16 недели N = 313	Aflibercept на секои 8 недели N = 312	Faricimab на секои 8 недели N = 262	Faricimab во прилагодливи интервали од најмногу 16 недели N = 270	Aflibercept на секои 8 недели N = 259
Разлика на пондерираните (CMH) процентни вредности (95% CI за 1. и 2. година)	-0,8% (-2,8%; 1,3%)	-0,3% (-2,2%; 1,5%)		-0,4% (-2,9%; 2,2%)	-0,2% (-2,6%; 2,2%)	

^aПросечна вредност за 48, 52 и 56 недели; ^bПросечна вредност за 92, 96 и 100 недели

BCVA: најдобра коригирана острина на видот

ETDRS: скала од испитувањето на ран третман на дијабетичка ретинопатија

LS: метод на најмали квадрати

CI: интервал на доверба

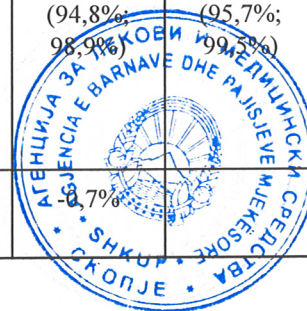
CMH: Cochran–Mantel–Haenszel-ова метода; статистички тест кој дава процена на асоцираноста со бинарниот исход и се користи за оценување на категориички варијабли

Напомена: Прикажана е пондерирана (CMH) процентна вредност за групата третирана со Aflibercept за споредба помеѓу faricimab на секои 8 недели и Aflibercept; меѓутоа кореспондентната пондерирана (CMH) процентна вредност за споредба помеѓу faricimab и спрема прилагодливиот режим на примена и Aflibercept е слична како и горенаведената.



Табела 5: Исоходи на ефикасност при посетите заради оцена на примарниот исход, во 1. и 2. година, во студијата RHINE

Исоходи на ефикасност	RHINE					
	1. година			2. година		
	Faricimab на секои 8 недели N = 317	Faricimab во прилагодливи интервали од најмногу 16 недели N = 319	Aflibercept на секои 8 недели N = 315	Faricimab на секои 8 недели N = 259	Faricimab во прилагодливи интервали од најмногу 16 недели N = 282	Aflibercept на секои 8 недели N = 254
Средна вредност на промената на BCVA резултатот од почетната вредност во однос на бројот на буквите на ETDRS скалата (97.5% CI за 1. година и 95% CI за 2. година)	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)
Разлика на средните (LS) вредности (97.5% CI за 1. година, 95% CI за 2. година)	1,5 (-0,1; 3,2)	0,5 (-1,1; 2,1)		1,5 (-0,5; 3,6)	0,7 (-1,3; 2,7)	
Удел на пациенти кај кои почетниот BCVA резултат се подобрил за најмалку 15 букви (пондериран [CMH] удел, 95% CI за 1. и 2. година)	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%)
Разлика на пондериранит (CMH) процентни вредности (95% CI за 1. и 2. година)	3,5% (-4,0%; 11,1%)	-2,0% (-9,1%; 5,2%)		0,8% (-7,4%; 9,0%)	-8% (-15,7%; -0,3%)	
Удел на пациенти кои избегнале влошување на почетниот BCVA резултат за најмалку 15 букви (пондериран [CMH] удел; 95% CI за 1. и 2. година)	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%; 99,2%)
Разлика на пондерираните (CMH)	0,3%	0,0%		-1,0%	-0,7%	



Исходи на ефикасност	RHINE					
	1. година			2. година		
	Faricimab на секои 8 недели N = 317	Faricimab во прилагодливи интервали од најмногу 16 недели N = 319	Aflibercept на секои 8 недели N = 315	Faricimab на секои 8 недели N = 259	Faricimab во прилагодлив и интервали од најмногу 16 недели N = 282	Aflibercept на секои 8 недели N = 254
процентни вредности (95% CI за 1. и 2. година)	(-1,6%; 2,1%)	(-1,8%; 1,9%)		(-3,9%; 1,9%)	(-3,5%; 2,0%)	

^aПросечна вредност за 48, 52 и 56 недела; ^bПросечна вредност за 92, 96 и 100 недела

BCVA: најдобра коригирана острина на видот

ETDRS: скала од испитувањето на ран третман на дијабетичка ретинопатија

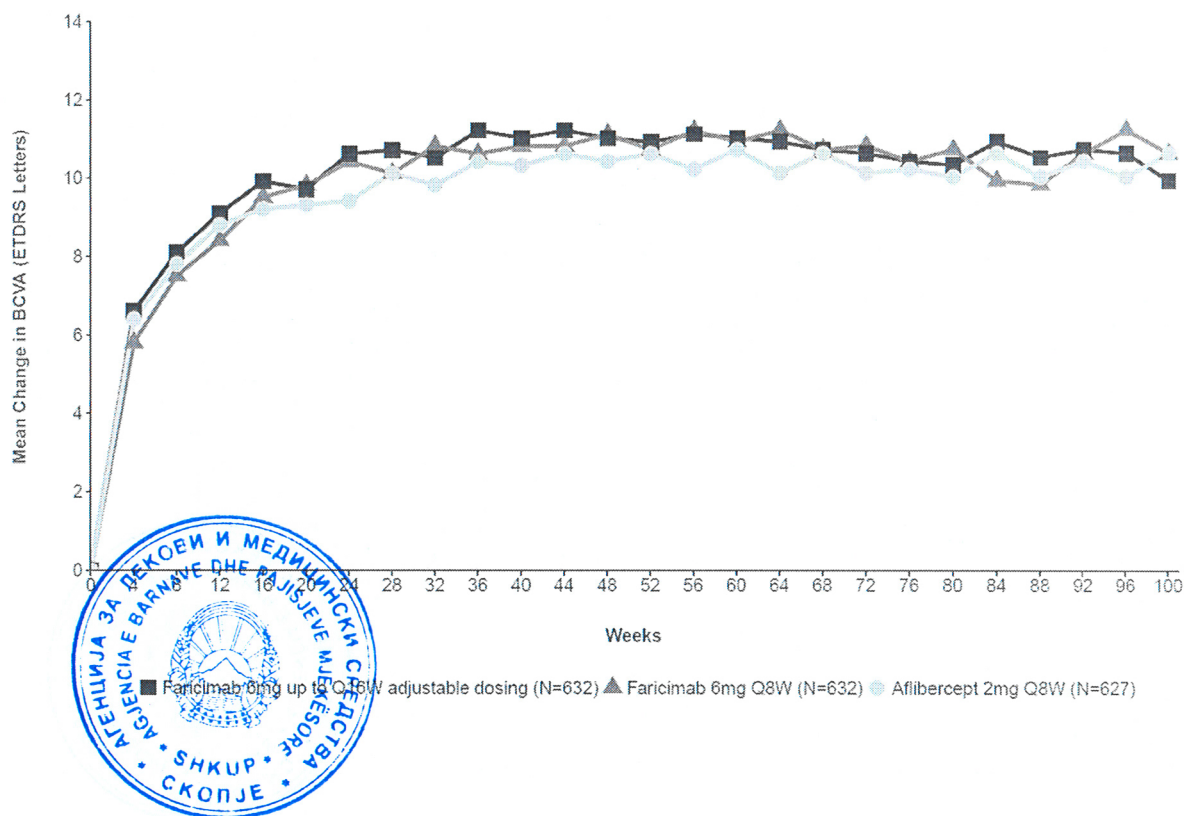
LS: метод на најмали квадрати

CI: интервал на доверба

CMH: Cochran–Mantel–Haenszel-ова метода; статистички тест кој дава процена на асоцираноста со бинарниот исход и кој се користи за оценување на категорички варијабли

Напомена: Прикажана е пондерирана (CMH) процентна вредност за групата третирана со Aflibercept за споредба помеѓу faricimab на секои 8 недели и Aflibercept; меѓутоа кореспондентната пондерирана (CMH) процентна вредност за споредба помеѓу faricimab и спрема прилагодливиот режим на примена и Aflibercept е слична како и горенаведената.

Слика 2: Средна вредност на промена на остријата на видот од почетокот на студијата до 2. година; комбинирани податоци од студиите YOSEMITE и RHINE



Резултатите на ефикасноста кај пациентите кои пред вклучување во студиите не примале анти-VEGF терапија и кај сите други подгрупи погодни за проценка (на пр., подгрупи по возраст, пол, раса, почетна вредност на HbA1c и почетна острина на видот) во секоја студија биле конзистентни со оние забележани кај целокупната популација.

Во сите студии, faricimab администриран на секои 8 недели или во прилагодливи интервали од најмногу 16 недели ја подобрил однапред специфицираната мерка на исходот за ефикасност – средната вредност на промената на збирниот резултат на NEI VFQ-25 од почетокот на студијата до 52 недели, што било споредливо со онаа забележана со Aflibercept администриран на секои 8 недели и ја надминала граничната вредност од 4 поени. Faricimab, администриран на секои 8 недели или во прилагодливи интервали од најмногу 16 недели, исто така, постигнал клинички важни подобрувања во претходно специфицираната мерка на исходот на ефикасност - промени во NEI VFQ-25 резултатот за активности кои бараат гледање од близу, активности кои бараат гледање во далечина и возење, од почетокот на студијата до 52-та недела, кои биле споредливи со оние забележани со Aflibercept администриран на секои 8 недели. Магнитудата на овие промени одговарала на зголемување на BCVA резултатот за 15 букви. Уделот на пациенти кои постигнале клинички важно подобрување во збирниот NEI VFQ-25 резултат за ≥ 4 поени од почетокот на студијата до 52-та недела (претходно специфицирана мерка за исходот на ефикасност) бил споредлив меѓу пациентите кои примале faricimab на секои 8 недели, оние кои примале faricimab во прилагодливи интервали до 16 недели и оние кои примале Aflibercept на секои 8 недели. Овие резултати останале одржливи и во 100-тата недела.

Дополнителен клучен исход на ефикасноста во студиите кај DME била промената во резултатот на скалата за оцена на сериозноста на дијабетична ретинопатија во испитувањето за ран третман на дијабетична ретинопатија (англ. *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Diabetic Retinopathy Severity Scale*, ETDRS-DRSS) од почетокот на студијата до 52. недела. Од 1891 пациенти вклучени во студиите YOSEMITE и RHINE, 708 односно 720 од нив, соодветно, биле погодни за евалуација на мерките на исход кои биле поврзани со дијабетична ретинопатија, соодветно.

На почетокот на студиите ETDRS-DRSS резултатите се движеле од 10 до 71.

Поголемиот дел од пациентите (приближно 60%) на почетокот на студијата имале умерена до тешка непролиферативна дијабетична ретинопатија (DRSS 43/47/53).

Уделот на пациенти кои постигнале подобрување на ETDRS-DRSS резултатите за ≥ 2 и ≥ 3 степени од почетокот на студијата до 52-та односно 96-та недела, соодветно, е прикажан во Табела 6 и Табела 7 во продолжение.



Табела 6: Удел на пациенти кои постигнале подобрување на ETDRS-DRSS резултатите за ≥ 2 и ≥ 3 степени од почетокот на студијата до 52-та односно 96-та недела во студијата YOSEMITE (популација погодна за евалуација на дијабетична ретинопатија)

	YOSEMITE					
	52 недела			96 недела		
	Faricimab на секои 8 недели n=237	Faricimab во прилагодливи интервали од најмногу 16 недели n=242	Aflibercept на секои 8 недели n=229	Faricimab на секои 8 недели n=220	Faricimab во прилагодливи интервали од најмногу 16 недели n=234	Aflibercept на секои 8 недели n=221
Удел на пациенти кои постигнале подобрување на почетниот ETDRS-DRSS резултат за ≥ 2 степенa (пондериран [CMH] удел)	46,0%	42,5%	35,8%	51,4%	42,8%	42,2%
Пондерирана разлика (97.5% CI за 1. година, 95% за 2. година)	10,2% (0.3%, 20.0%)	6,1% (-3,6%, 15.8%)		9,1% (0,0%; 18,2%)	0,0% (-8,9%; 8,9%)	
Удел на пациенти кои постигнале подобрување на почетниот ETDRS-DRSS резултат за ≥ 3 степенa (пондериран [CMH] удел)	16,8%	15,5%	14,7%	22,4%	14,6%	20,9%
Пондерирана разлика (95% CI за 1. и 2. година)	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: скала за оцена на сериозноста на дијабетична ретинопатија во испитувањето за ран третман на дијабетична ретинопатија

CI: интервал на доверба

CMH: Cochran–Mantel–Haenszel-ова метода; статистички тест кој дава процена на асоцираноста со бинарниот исход и кој се користи за оценување на категорички варијабли

Напомена: Прикажана е пондерирана (CMH) процентна вредност за групата третирана со Aflibercept за споредба помеѓу faricimab на секои 8 недели и Aflibercept; меѓутоа кореспондентната пондерирана (CMH) процентна вредност за споредба помеѓу faricimab и спрема прилагодливиот режим на примена и Aflibercept е слична како и горенаведената.



Табела 7: Однос на пациенти кои постигнале подобрување на ETDRS-DRSS резултатите за ≥ 2 и ≥ 3 степени од почетокот на студијата до 52-та односно 96-та недела во студијата RHINE (популација погодна за евалуација на дијабетична ретинопатија)

	RHINE					
	52 недела			96 недела		
	Faricimab на секои 8 недели n=237	Faricimab во прилагодливи интервали од најмногу 16 недели n=242	Aflibercept на секои 8 недели n=229	Faricimab на секои 8 недели n=220	Faricimab во прилагодливи интервали од најмногу 16 недели n=234	Aflibercept на секои 8 недели n=221
Удел на пациенти кои постигнале подобрување на почетниот ETDRS-DRSS резултат за ≥ 2 степенa (пондериран [CMH] удел)	44,2%	43,7%	46,8%	53,5%	44,3%	43,8%
Пондерирана разлика (97.5% CI за 1. година, 95% за 2. година)	-2,6% (-12,6%; 7,4%)	-3,5% (-13,4%; 6,3%)		9,7% (0,4%; 19,1%)	0,3% (-8,9%; 9,5%)	
Удел на пациенти кои постигнале подобрување на почетниот ETDRS-DRSS резултат за ≥ 3 степенa (пондериран [CMH] удел)	16,7%	18,9%	19,4%	25,1%	19,3%	21,8%
Пондерирана разлика (95% CI за 1. и 2. година)	-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: скала за оцена на сериозноста на дијабетична ретинопатија во испитувањето за ран третман на дијабетична ретинопатија

CI: интервал на доверба

CMH: Cochran–Mantel–Haenszel-ова метода; статистички тест кој дава процена на асоцираноста со бинарниот исход и кој се користи за оценување на категориички варијабли

Напомена: Прикажана е пондерирана (CMH) процентна вредност за групата третирана со Aflibercept за споредба помеѓу faricimab на секои 8 недели и Aflibercept; меѓутоа кореспондентната пондерирана (CMH) процентна вредност за споредба помеѓу faricimab и спрема прилагодливиот режим на примена и Aflibercept е слична како и горенаведената.

Ефектите од третманот во подгрупите погодни за евалуација (на пример, подгрупи според претходна употреба на анти-VEGF терапија, возраст, пол, раса, почетна вредност на HbA1c и почетна острина на видот) во секоја студија генерално биле конзистентни со резултатите забележани кај целокупната популација.



Ефектите од третманот во подгрупите според почетната тежина на дијабетичната ретинопатија биле различни, а највисоката стапка на подобрување на DRSS резултатот за ≥ 2 степени била забележана кај пациенти со умерено-тешка и тешка непролиферативна дијабетична ретинопатија на почетокот на студијата, при што приближно 90% од пациентите од двете студии постигнале конзистентно подобрување без оглед на групата на третман.

Во 100-та недела, инциденцата на окуларни несакани ефекти во испитуваното око изнесувала 49,7% во групата третирана со faricimab на секои 8 недели, 49,2% во групата третирана со faricimab во прилагодливи интервали од најмногу 16 недели и 45,4% во групата третирани со Aflibercept на секои 8 недели, додека инциденцата на екстраокуларни несакани ефекти изнесувала 73,0%, 74,2% и 75,7% за наведените групи (погледнете ги деловите 4.4 и 4.8).

RVO

Безбедноста и ефикасноста на faricimab биле оценети во две рандомизирани, мултицентрични, двојно маскирани, долги 72-неделни студии кај пациенти со макуларен едем секундарно на BRVO (BALATON) или CRVO/HRVO (COMINO). Активните компаратор-контролирани податоци се достапни до 6-тиот месец.

Вкупно 1.282 пациенти (553 во BALATON и 729 во COMINO) биле вклучени во двете студии, со 1.276 пациенти третирани со најмалку една доза до 24-та недела (641 со faricimab). Возраста на пациентите се движела од 28 до 93 години со средна вредност [SD] од 64 [10,7] години и 22 до 100 со средна вредност [SD] од 65 [13,2] години во BALATON и COMINO, соодветно.

Вкупно 489 од 553 пациенти рандомизирани во BALATON ја завршиле студијата во 72-та недела; 263 пациенти првично рандомизирани на faricimab („претходен faricimab“) и 267 пациенти првично рандомизирани на aflibercept („претходен aflibercept“) примиле најмалку една доза на faricimab за време на фазата на приспособливо дозирање на faricimab.

Вкупно 656 од 729 пациенти рандомизирани во COMINO ја завршиле студијата во 72-та недела; 353 претходно третирани со faricimab и 342 претходно третирани пациенти со aflibercept примиле најмалку една доза faricimab за време на фазата на приспособливо дозирање на faricimab.

Во двете студии, пациентите биле рандомизирани во сооднос 1:1 на една од двете групи на третман до 24-та недела:

- Faricimab 6 mg Q4W за 6 последователни месечни дози
- Aflibercept 2 mg Q4W за 6 последователни месечни дози

По 6 почетни месечни дози, пациентите првично рандомизирани на aflibercept од 2 mg се префрлиле на faricimab од 6 mg и можеле да примат faricimab 6 mg до Q16W со прилагодливо дозирање, каде што дозирањето можело да се зголеми во интервали од 4 или да се намали во период од 4, 8 или 12-недели врз основа на автоматизирана објективна проценка на однапред одредени критериуми за активност на визуелната и анатомската болест.



Резултати

Двете студии покажале ефикасност во примарната крајна точка, дефинирана како промена од основната линија во BCVA во 24-та недела, мерена со ETDRS рејтинг на буквите. Во двете студии, пациентите третирани со faricimab Q4W имаа неинфериорна средна промена од основната линија во BCVA, во споредба со пациентите третирани со aflibercept Q4W, и овие подобрувања на видот биле задржани до 72-та недела кога пациентите преминале на faricimab до Q16W прилагодлив режим на дозирање.

Помеѓу 24-та и 68-та недела, 81,5% и 74,0% од пациентите кои примале faricimab до Q16W прилагодлив режим на дозирање постигнале интервал на дозирање $\geq$ Q12W (Q16W или Q12W) во BALATON и COMINO, соодветно. Од овие пациенти, 72,1% и 61,6% завршиле барем еден циклус на Q12W и одржувале $\geq$ Q12W дозирање без интервално намалување под Q12W до 68-та недела во BALATON и COMINO, соодветно; 1,2% и 2,5% од пациентите примиле само Q4W дозирање до 68-та недела во BALATON и COMINO, соодветно.

Во текот на студиите, во 24-та недела пациенти во групата на faricimab Q4W покажале подобрување во однапред одредената крајна точка за ефикасот од почетокот до недела 24 во композитниот резултат NEI VFQ-25 што бил споредлив со aflibercept Q4W. Faricimab Q4W, исто така, покажал подобрување во однапред одредената крајна точка за ефикасност од почетокот до 24-та недела во NEI VFQ-25 активности во близина и активности на далечина, кои биле споредливи со aflibercept Q4W. Овие резултати биле задржани до 72-та недела кога сите пациенти биле на faricimab до Q16W прилагодлив режим на дозирање.

Табела 8: Резултати од ефикасноста при посетата на примарна крајна точка во 24-та недела и на крајот од студијата во BALATON

Исход на ефикасот	BALATON			
	24 недели		72 недели ^a	
	Faricimab Q4W N = 276	Aflibercept Q4W N = 277	Faricimab Q4W до прилагодлив Faricimab N = 276	Aflibercept Q4W до прилагодлив Faricimab N = 277
Просечна промена во BCVA мерена со ETDRS вредности од почетокот (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)
Разлика во средната вредност на LS (95% CI)	-0.6 (-2.2, 1.1)			



Пропорција на пациенти со ≥ 15 зголемување на букви од почетокот (СМН пондерирана пропорција, 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%)
Пондерирана разлика во СМН % (95% CI)	-4.3% (-12.3%, 3.8%)			

^a Просечно од 64, 68, 72 недели

BCVA: Најдобро коригирана визуелна острина

ETDRS: Студија за дијабетична ретинопатија за ран третман

CI: Интервал на доверба

ЛС: Најмал квадрант

СМН: метод Кохран-Мантел-Хензел; статистички тест кој генерира проценка на поврзаност со бинарен исход и се користи за проценка на категоричните променливи.



Табела 9: Резултати одза ефикаснос од посетата во 24-та недела од примарната крајна точка и на крајот од студијата² COMINO

Исход на ефикаснос	COMINO			
	24 недели		72 недели ^a	
	Faricimab Q4W N = 366	Aflibercept Q4W N = 363	Faricimab Q4W до прилагодлив Faricimab N = 366	Aflibercept Q4W прилагодлив Faricimab N = 363
Просечна промена во BCVA мерена резултатите според ETDRS од почетокот (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)
Разлика во средната вредност на LS (95% CI)	-0.4 (-2.5, 1.6)			
Пропорција на пациенти со зголемување од ≥ 15 букви од основната линија (CMH пондерирана пропорција, 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%)
Пондерирана разлика во CMH % (95% CI)	-1.5% (-8.4%, 5.3%)			

^a Просечно од 64, 68, 72 недели

BCVA: Најдобро коригирана визуелна острина

ETDRS: Студија за дијабетична ретинопатија за ран третман

CI: Интервал на доверба

ЛС: Најмал квадрант

CMH: метод Кохран-Мантел-Хензел; статистички тест кој генерира проценка на поврзаност со бинарен исход и се користи за проценка на категориичните променливи.

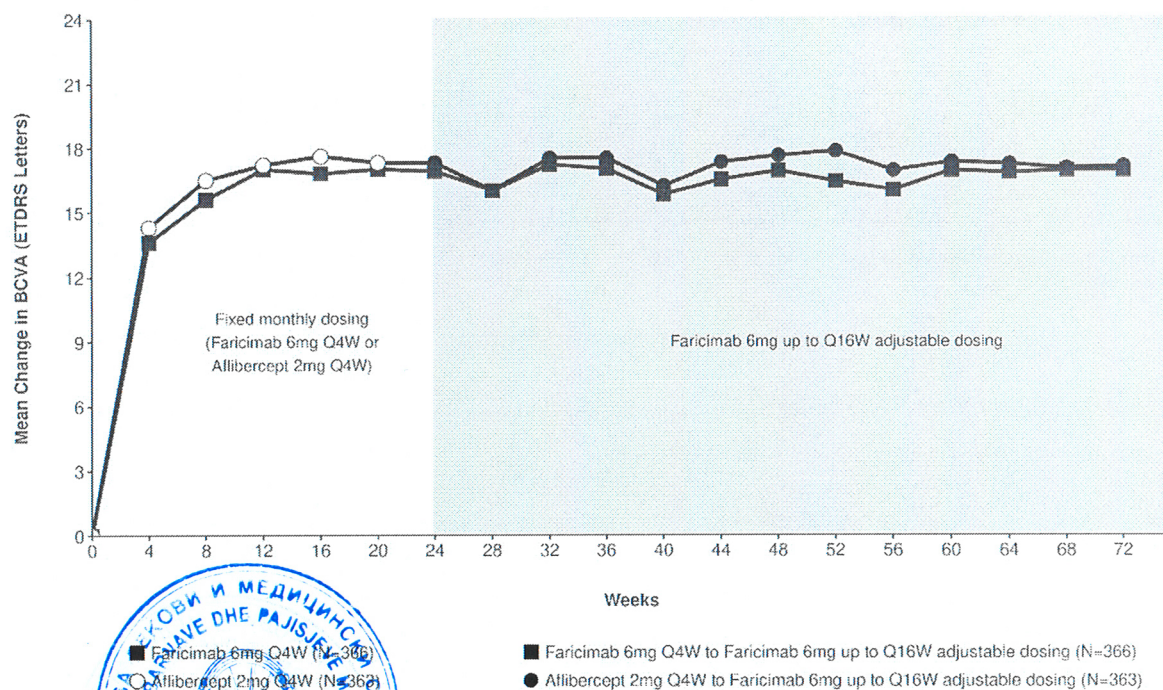


Mean Change in BCVA (ETDRS Letters) over 72 weeks

The graph shows the progression of visual acuity for four groups. The first 24 weeks are under fixed monthly dosing, and the subsequent 48 weeks are under adjustable dosing. The Faricimab 6mg up to Q16W adjustable dosing group (squares) shows a slightly higher mean change in BCVA compared to the other groups after the initial 24 weeks.

Weeks	Faricimab 6mg Q4W (N=276)	Allibercept 2mg Q4W (N=277)	Faricimab 6mg Q4W to Faricimab 6mg up to Q16W adjustable dosing (N=276)	Allibercept 2mg Q4W to Faricimab 6mg up to Q16W adjustable dosing (N=277)
0	0	0	0	0
4	11.5	12.5	11.5	11.5
8	14.0	15.5	14.0	14.0
12	15.0	16.0	15.0	15.0
16	15.5	16.5	15.5	15.5
20	16.0	17.0	16.0	16.0
24	16.5	17.5	16.5	16.5
28	16.0	17.0	16.0	16.0
32	17.0	17.5	17.0	17.0
36	17.0	18.0	17.0	17.0
40	17.5	17.5	17.5	17.5
44	18.0	17.5	18.0	18.0
48	18.0	18.0	18.0	18.0
52	18.0	18.5	18.0	18.5
56	17.5	18.0	17.5	18.0
60	18.0	18.5	18.0	18.5
64	18.0	18.5	18.0	18.5
68	18.0	18.5	18.0	18.5
72	18.5	18.5	18.5	18.5

Слика 4: Просечна промена на визуелната острина од почетокот до неделата 72 во COMINO



Faricimab од 6 mg до Q16W прилагодливо дозирање започнало во 24-та недела, но не сите пациенти примале faricimab во 24-та недела.

Инциденцата на окуларни несакани дејства во била 20,1% и 24,6%, а неокуларни несакани дејства била 32,9% и 36,4%, до 24-та недела во групата Faricimab Q4W и aflibercept Q4W, соодветно (види дел 4.8).

Педијатриска популација

Европската агенција за лекови ја откажа обврската за доставување на резултатите од студиите на лекот faricimab во сите подгрупи на педијатриска популација со nAMD, DME и RVO (погледнете го делот 4.2 за информации за педијатриска употреба).

5.2 Фармакокинетички карактеристики

Faricimab се администрира интравитреално за да се постигнат локални ефекти во окото.

Апсорпција и дистрибуција

Врз основа на популационата фармакокинетска анализа (која вклучила пациенти со nAMD и DME, $N = 2246$) се проценува дека максималните концентрации (C_{max}) на слободниот faricimab во плазмата (неврзан со VEGF-A и Ang-2) ќе се постигнат за околу 2 дена по администрацијата на дозата. Проценетата средна вредност ($\pm SD$ [стандардна девијација]) на C_{max} во плазмата изнесувала 0,23 (0,07) $\mu g/ml$ кај пациенти со nAMD и 0,22 (0,07) $\mu g/ml$ кај пациенти со DME. Проценетата средна вредност на минималната концентрација на слободниот faricimab во плазмата по повторена администрација на секои 8 недели е 0,002 - 0,003 $\mu g/ml$.

Faricimab покажал фармакокинетика пропорционална на дозата (врз основа на C_{max} и AUC) во опсегот на дози од 0,5 mg до 6 mg. По администрација еднаш месечно, не била забележана акумулација на faricimab во стаклестото тело или во плазмата.

Максималните концентрации на слободниот faricimab во плазмата се предвидува дека ќе бидат приближно 600 пати помали отколку во водениот хумор и приближно 6000 пати помали отколку во стаклестото тело. Затоа, малку е веројатно дека ќе се појават системски фармакодинамски ефекти, што дополнително е поддржано од отсуството на значителни промени во концентрацијата на слободниот VEGF и Ang-2 во плазмата по третманот со faricimab во клиничките испитувања.

Популационата фармакокинетска анализа го покажала ефектот на возраста и телесната тежина врз интраокуларната и системската фармакокинетика на faricimab. Ниту еден од овие ефекти не се сметал за клинички значаен; не е потребно прилагодување на дозата.

Биотрансформација и елиминација

Faricimab е протеински лек, така што неговиот метаболизам и елиминација не се целосно опишани. Се очекува faricimab да се катаболизира во лизозомите до мали пептиди и аминокиселини, кои можат да се излачат преку бубрезите, слично на ендогениот IgG.

Профилот на плазматската концентрација на faricimab со текот на времето се намалува паралелно со профилот на концентрација во стаклестото тело и водениот хумор со текот на времето.



Проценетиот просечен полуживот на faricimab во окото и неговиот системски полуживот е приближно 7,5 дена.

Фармакокинетичката анализа на пациенти со nAMD, DME и RVO (N=2,977) покажала дека фармакокинетиката на faricimab е споредлива кај пациенти со nAMD, DME и RVO.

Посебни популации

Повозрасни индивидуи

Во шест клинички студии од фаза III, приближно 58% (1496/2571) од пациентите рандомизирани на третман со faricimab биле на возраст од ≥ 65 години. Популационата фармакокинетска анализа укажала на ефектот на возраста врз интраокуларната фармакокинетика на faricimab. Овој ефект не се смета за клинички значаен. Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти на возраст од 65 години или постари (погледнете го делот 4.2).

Оштетување на бубрежната функција

Не се спроведени специфични студии на faricimab кај пациенти со нарушена бубрежна функција. Фармакокинетска анализа која опфатила пациенти од сите клинички испитувања од фаза III, од кои 63% имале нарушена бубрежна функција (лесна: 38%, умерена: 23%, тешка: 2%), не покажала никакви разлики во однос на системската фармакокинетика на faricimab по интравитреална администрација. Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со нарушена бубрежна функција (погледнете го делот 4.2).

Оштетување на функцијата на црниот дроб

Не се спроведени специфични студии на faricimab кај пациенти со нарушена функција на црниот дроб. Сепак, не треба да се преземаат посебни мерки на претпазливост кај оваа популација бидејќи метаболизмот на лекот се одвива со протеолиза и не зависи од функцијата на црниот дроб. Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со нарушена функција на црниот дроб (види дел 4.2).

Други посебни популации

Расата не влијае на системската фармакокинетика на faricimab. Се покажало дека полот нема клинички значајно влијание врз системската фармакокинетика на faricimab. Не е потребно прилагодување на дозата.

5.3 Предклинички податоци за безбедноста

Не се спроведени студии за утврдување на канцерогениот или мутагениот потенцијал на faricimab.

Кај бремените женки на макаки мајмуни интравенски. инјекции на faricimab кои постигнале серумска изложеност (C_{max}) повеќе од 500 пати повисока од максималната изложеност кај луѓето, не предизвикале развојна токсичност или тератогеност и не влијаеле на тежината или структурата на плацентата, иако лекот faricimab треба да се смета за потенцијално тератоген и ембрио-фетотоксичен поради неговиот фармаколошки ефект.

Системската изложеност по интраокуларна администрација на faricimab е многу мала.



6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

L-хистидин
Оцетна киселина 30% (за подесување на pH) (E 260)
L-метионин
Полисорбат 20 (E 432)
Натриум хлорид
D-сахароза
Вода за инјекции

6.2 Инкомпатибилности

Заради недостиг на студии за испитување на компатибилноста, овој лек не смее да се меша со други лекови.

6.3 Рок на употреба

30 месеци

6.4 Начин на чување

Да се чува во фрижидер (2°C–8°C).
Да не се замрзнува.
Вијалата да се чува во надворешното пакување за да се заштити од светлина.
Пред употреба, неотворената вијала може да се чува на собна температура од 20°C до 25°C, најмногу 24 часа.
Инјекцијата мора да се администрира веднаш по подготовката на дозата.

6.5 Вид и содржина на пакување

0,24 ml стерилен раствор во стаклена вијала со обложен гумен чеп и алуминиумски заштитен затворац со жолто, пластично flip-off капаче.

Големина на пакувањето: 1 вијала и 1 тапа игла за трансфер на лек со филтер (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, 5 µm).

6.6 Посебни мерки за претпазливост при ракување и отстранување

Да не се протресува.

Вијалата содржи повеќе лек од препорачаната доза од 6 mg. Не смее да се употреби вкупниот волумен на лекот кој се содржи во вијалата (0,24 ml). Пред да се администрира инјекцијата, вишокот волумен треба да се истисне. Инјектирањето на вкупниот волумен содржан во вијалата доведува до предозирање. Дозата за инјектирање мора да биде усогласена со ознаката на дозата од 0,05 ml, т.е. 6 mg faricimab.

Vabysmo треба визуелно да се прегледа по вадењето од фрижидер и пред употреба. Лекот не смее да се користи ако содржи цврсти честички или ако е заматен.



Содржината на вијалата и иглата за трансфер на лекот со филтер се стерилни и наменети само за еднократна употреба. Лекот не смее да се користи ако пакувањето, шишето и/или иглата за пренесување на лекот со филтерот се оштетени или ако им е истечен рокот. Детални упатства за употреба се дадени во Упатството за пациентот.

Неискористениот лек или отпадниот материјал мора да се отстранат во согласност со националните прописи.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

РОШ Македонија ДООЕЛ Скопје, ул. Максим Горки бр 13, тел 02 3103 500

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

11-2607/1 од 15.03.2023

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

11-2607/1 од 15.03.2023

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Декември 2024 година

