

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vabysmo 120 mg/ml Injektionslösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Faricimab ist ein humanisierter Antikörper, der in einer Zellkultur aus Säugetierzellen (Ovarialzellen des chinesischen Hamsters) durch rekombinante DNA-Technologie hergestellt wird.

Ein ml Lösung enthält 120 mg Faricimab.

Jede Durchstechflasche enthält 28,8 mg Faricimab in 0,24 ml Lösung. Dies ergibt eine verwendbare Menge zur Abgabe einer Einzeldosis von 0,05 ml Lösung, die 6 mg Faricimab enthält.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Klare bis opaleszente, farblose bis bräunlich-gelbe Lösung mit einem pH-Wert von 5,5 und einer Osmolalität von 270 - 370 mOsm/kg.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Vabysmo wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit:

- neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration (nAMD),
- einer Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ).

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel muss von einem qualifizierten Arzt mit Erfahrung in der Durchführung intravitrealer Injektionen appliziert werden. Jede Durchstechflasche ist nur für die Behandlung eines einzigen Auges zu verwenden.

#### Dosierung

#### Neovaskuläre (feuchte) altersabhängige Makuladegeneration (nAMD)

Die empfohlene Dosis beträgt 6 mg (0,05 ml Lösung), angewendet als intravitreale Injektion alle 4 Wochen (monatlich) für die ersten 4 Dosen.

Anschließend wird 20 und/oder 24 Wochen nach Einleitung der Behandlung eine Beurteilung der Krankheitsaktivität basierend auf den anatomischen und/oder visuellen Befunden empfohlen, um die Behandlung an den individuellen Patienten anpassen zu können. Bei Patienten ohne Krankheitsaktivität ist eine Verabreichung von Faricimab alle 16 Wochen (4 Monate) zu erwägen. Bei

Patienten mit Krankheitsaktivität ist eine Behandlung alle 8 Wochen (2 Monate) oder 12 Wochen (3 Monate) zu erwägen. Wenn sich die anatomischen und/oder visuellen Befunde ändern, ist das Behandlungsintervall entsprechend anzupassen, und eine Intervallverkürzung ist vorzunehmen, wenn sich anatomische und/oder visuelle Befunde verschlechtern (siehe Abschnitt 5.1). Für Behandlungsintervalle von 8 Wochen oder weniger zwischen den Injektionen gibt es nur begrenzte Sicherheitsdaten (siehe Abschnitt 4.4). Die Kontrolle zwischen den Injektionsterminen ist in Abhängigkeit vom Zustand des Patienten und nach Ermessen des Arztes zu planen, es besteht jedoch keine Notwendigkeit einer monatlichen Kontrolle zwischen den Injektionen.

#### Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ)

Die empfohlene Dosis beträgt 6 mg (0,05 ml Lösung), angewendet als intravitreale Injektion alle 4 Wochen (monatlich) für die ersten 4 Dosen.

Anschließend wird die Behandlung in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität („Treat and Extend“) individuell angepasst. Basierend auf der ärztlichen Beurteilung der anatomischen und/oder visuellen Befunde des Patienten kann das Dosierungsintervall in Schritten von bis zu 4 Wochen auf bis zu 16 Wochen (4 Monate) verlängert werden. Wenn sich die anatomischen und/oder visuellen Befunde ändern, ist das Behandlungsintervall entsprechend anzupassen, und eine Intervallverkürzung ist vorzunehmen, wenn sich anatomische und/oder visuelle Befunde verschlechtern (siehe Abschnitt 5.1). Behandlungsintervalle mit weniger als 4 Wochen zwischen den Injektionen wurden nicht untersucht. Die Kontrolle zwischen den Injektionsterminen ist in Abhängigkeit vom Zustand des Patienten und nach Ermessen des Arztes zu planen, es besteht jedoch keine Notwendigkeit einer monatlichen Kontrolle zwischen den Injektionen.

#### Dauer der Behandlung

Dieses Arzneimittel ist für die Langzeitbehandlung bestimmt. Wenn die visuellen und/oder anatomischen Befunde darauf hinweisen, dass der Patient von einer fortgesetzten Behandlung nicht profitiert, ist die Behandlung abzubrechen.

#### Verspätete oder versäumte Dosis

Wenn eine Dosis verspätet verabreicht oder ausgelassen wurde, ist der Patient zum nächstmöglichen Termin vom Arzt zu untersuchen und die Dosierung nach Ermessen des Arztes weiterzuführen.

#### Besondere Patientengruppen

##### *Ältere Patienten*

Bei Patienten  $\geq 65$  Jahre ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Zu nAMD-Patienten  $\geq 85$  Jahre liegen nur begrenzte Sicherheitsdaten vor (siehe Abschnitt 4.4).

##### *Nierenfunktionsstörung*

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

##### *Leberfunktionsstörung*

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

##### *Kinder und Jugendliche*

In den Indikationen nAMD und DMÖ gibt es in der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe keine relevante Verwendung für dieses Arzneimittel.

#### Art der Anwendung

Nur zur intravitrealen Anwendung.

Vabysmo ist vor der Anwendung visuell auf Schwebstoffe und Verfärbungen zu prüfen. Bei Vorhandensein von Schwebstoffen oder Verfärbungen darf die Durchstechflasche nicht verwendet werden.

Das intravitreale Injektionsverfahren muss unter aseptischen Bedingungen durchgeführt werden. Dies beinhaltet eine chirurgische Händedesinfektion, ein steriles Abdecktuch sowie ein steriles Augenlid-Spekulum (oder Äquivalent). Vor dem intravitrealen Verfahren ist eine sorgfältige Anamnese des Patienten hinsichtlich Überempfindlichkeitsreaktionen durchzuführen (siehe Abschnitt 4.8). Vor der Injektion ist eine adäquate Anästhesie vorzunehmen und ein topisches Breitspektrum-Mikrobizid zur Desinfektion der periokularen Haut, des Augenlids und der Augenoberfläche anzuwenden.

Die Injektionsnadel ist 3,5 bis 4,0 mm posterior zum Limbus in den Glaskörper einzuführen. Dabei ist der horizontale Meridian zu vermeiden und in Richtung Bulbusmitte zu zielen. Danach wird das Injektionsvolumen von 0,05 ml langsam injiziert; für nachfolgende Injektionen sind andere Stellen der Sklera zu verwenden.

Nach der Injektion ist nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Unmittelbar nach der intravitrealen Injektion sind die Patienten auf eine Erhöhung des intraokularen Drucks zu überwachen. Eine geeignete Überwachung kann aus einer Kontrolle der Perfusion des Sehnervenkopfes oder einer Tonometrie bestehen. Falls erforderlich sollte sterile Ausrüstung zur Durchführung einer Parazentese zur Verfügung stehen.

Nach der intravitrealen Injektion sind die Patienten anzuweisen, alle Symptome, die auf eine Endophthalmitis hinweisen (z. B. Sehverlust, Augenschmerzen, Rötungen des Auges, Photophobie, verschwommenes Sehen), unverzüglich zu melden.

Hinweise zur Handhabung des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Aktive oder vermutete okuläre oder periokuläre Infektionen.

Aktive intraokulare Entzündung.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

#### Durch die intravitreale Injektion bedingte Reaktionen

Intravitreale Injektionen einschließlich jener von Faricimab wurden mit Endophthalmitis, intraokularer Entzündung, rhegmatogener Netzhautablösung, Netzhaut einriss und iatrogenem traumatischem Katarakt in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.8). Vabysmo muss immer unter ordnungsgemäßen aseptischen Bedingungen injiziert werden. Die Patienten sollten angewiesen werden, alle Symptome, wie beispielsweise Schmerzen, Sehverlust, Photophobie, verschwommenes Sehen, Mouches volantes oder Rötung, die auf eine Endophthalmitis oder eine der oben aufgeführten Nebenwirkungen hinweisen, unverzüglich zu melden, um eine sofortige und angemessene Behandlung zu ermöglichen. Patienten mit häufigeren Injektionen können ein erhöhtes Risiko für eingriffsbedingte Komplikationen haben.

### Erhöhung des intraokularen Drucks

Eine vorübergehende Erhöhung des intraokularen Drucks (IOD) wurde innerhalb von 60 Minuten nach intravitrealen Injektionen einschließlich jener von Faricimab beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit schlecht eingestelltem Glaukom geboten (Vabysmo darf nicht injiziert werden, solange der Augeninnendruck  $\geq 30$  mmHg beträgt). In allen Fällen müssen sowohl der IOD als auch die Perfusion des Sehnervenkopfes kontrolliert und bei Bedarf angemessen behandelt werden.

### Systemische Wirkungen

Nach der intravitrealen Injektion von Inhibitoren des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (*vascular endothelial growth factor* - VEGF) wurden systemische unerwünschte Ereignisse einschließlich arterieller thromboembolischer Ereignisse beschrieben und es besteht ein theoretisches Risiko, dass diese mit der VEGF-Hemmung in Zusammenhang stehen. In den klinischen Studien mit Faricimab bei Patienten mit nAMD und DMÖ wurde eine niedrige Inzidenzrate arterieller thromboembolischer Ereignisse beobachtet. Es gibt nur begrenzte Daten zur Sicherheit einer Behandlung mit Faricimab bei DMÖ-Patienten mit hohem Blutdruck ( $\geq 140/90$  mmHg) und Gefäßerkrankungen sowie bei nAMD-Patienten im Alter  $\geq 85$  Jahren.

### Immunogenität

Da es sich um ein therapeutisches Protein handelt, besteht bei Faricimab die Möglichkeit einer Immunogenität (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten angewiesen werden, ihren Arzt über Anzeichen oder Symptome einer intraokularen Entzündung zu informieren, wie z. B. Sehverlust, Augenschmerzen, erhöhte Lichtempfindlichkeit, Mouches volantes oder Verschlechterung einer Augenrötung, die ein klinisches Anzeichen für eine Überempfindlichkeit gegenüber Faricimab sein könnten (siehe Abschnitt 4.8).

### Beidseitige Behandlung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Faricimab bei gleichzeitiger Anwendung in beiden Augen wurde nicht untersucht. Eine bilaterale Behandlung könnte zu bilateralen Nebenwirkungen am Auge und/oder möglicherweise zu einer erhöhten systemischen Exposition führen, was das Risiko systemischer Nebenwirkungen erhöhen könnte. Bis Daten zur bilateralen Anwendung vorliegen, stellt dies ein theoretisches Risiko für Faricimab dar.

### Gleichzeitige Anwendung anderer Anti-VEGF-Arzneimittel

Es liegen keine Daten zur gleichzeitigen Anwendung von Faricimab mit anderen Anti-VEGF-Arzneimitteln am selben Auge vor. Faricimab ist nicht gleichzeitig mit anderen Anti-VEGF-Arzneimitteln zu verabreichen (systemisch oder okular).

### Aussetzen der Behandlung

In folgenden Fällen sollte die Behandlung ausgesetzt werden:

- Rhegmatogene Netzhautablösung, Makulaforamen Stadium 3 oder 4, Netzhautabriss; die Behandlung ist erst wieder aufzunehmen, wenn eine adäquate Korrektur durchgeführt wurde.
- Behandlungsbedingte Abnahme der bestkorrigierten Sehschärfe (*best corrected visual acuity* - BCVA) um  $\geq 30$  Buchstaben im Vergleich zur letzten Untersuchung der Sehschärfe; die Behandlung sollte nicht früher als zum nächsten vorgesehenen Termin fortgesetzt werden.
- Ein intraokularer Druck  $\geq 30$  mmHg.
- Eine subretinale Blutung mit Beteiligung der Fovea centralis oder, wenn die Größe der Blutung  $\geq 50$  % der Gesamtfläche der Läsion umfasst.

- Durchgeführte oder geplante intraokulare Operation innerhalb der vergangenen oder kommenden 28 Tage; die Behandlung sollte nicht früher als zum nächsten vorgesehenen Termin fortgesetzt werden.

### Einriss des retinalen Pigmentepithels

Ein Einriss des retinalen Pigmentepithels (RPE) ist eine Komplikation der Abhebung des Pigmentepithels (*pigment epithelial detachment* - PED) bei Patienten mit nAMD. Risikofaktoren für die Entwicklung eines RPE-Einrisses nach einer Anti-VEGF-Therapie wegen einer nAMD sind großflächige und/oder starke Abhebungen des retinalen Pigmentepithels. Bei Patienten mit diesen Risikofaktoren für Einrisse des RPE ist bei der Einleitung einer Therapie mit Faricimab Vorsicht geboten. RPE-Einrisse kommen häufig vor bei nAMD-Patienten mit PED, die mit Anti-VEGF-Mitteln einschließlich Faricimab intravitreal behandelt werden. In der Faricimab-Gruppe war die Rate der RPE-Einrisse höher (2,9 %) als in der Aflibercept-Gruppe (1,5 %). Die meisten Ereignisse traten während der Aufsättigungsphase auf und waren leicht bis mäßig, ohne Auswirkungen auf das Sehvermögen.

### Populationen mit begrenzten Daten

Es liegen nur begrenzte Daten zur Behandlung von nAMD-Patienten  $\geq 85$  Jahren und DMÖ-Patienten mit Typ-I-Diabetes, Patienten mit einem HbA1c-Wert über 10 %, Patienten mit hohem Risiko für eine proliferative diabetische Retinopathie (DR), hohem Blutdruck ( $\geq 140/90$  mmHg) und Gefäßerkrankungen sowie zu anhaltenden Dosierungsintervallen, die kürzer als alle 8 Wochen (Q8W) sind, und von nAMD- und DMÖ-Patienten mit aktiven systemischen Infektionen, vor. Zu anhaltenden Dosierungsintervallen von 8 Wochen und weniger liegen nur begrenzte Sicherheitsinformationen vor und diese können mit einem höheren Risiko für okulare und systemische Nebenwirkungen, einschließlich schwerwiegender Nebenwirkungen, verbunden sein. Es gibt auch keine Erfahrungen mit der Behandlung mit Faricimab bei diabetischen Patienten mit unkontrollierter Hypertonie. Der Arzt sollte diesen Mangel an Informationen bei der Behandlung solcher Patienten berücksichtigen.

### Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Basierend auf der Biotransformation und Elimination von Faricimab (siehe Abschnitt 5.2) sind keine Wechselwirkungen zu erwarten. Faricimab ist jedoch nicht gleichzeitig mit anderen systemischen oder okularen Anti-VEGF-Arzneimitteln zu verabreichen (siehe Abschnitt 4.4).

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung sowie nach der letzten intravitrealen Injektion von Faricimab für mindestens 3 Monate eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

### Schwangerschaft

Zur Anwendung von Faricimab bei Schwangeren liegen keine oder nur begrenzte Daten vor. Die systemische Exposition durch Faricimab nach okularer Anwendung ist gering, jedoch muss Faricimab aufgrund seines Wirkmechanismus (VEGF-Hemmung) als potentiell teratogen und embryo-/fetotoxisch eingeschätzt werden (siehe Abschnitt 5.3).

Faricimab darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der potenzielle Nutzen überwiegt das potenzielle Risiko für den Fetus.

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Faricimab in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das gestillte Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Vabysmo darf während der Stillzeit nicht angewendet werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen abubrechen ist oder ob die Behandlung mit Faricimab abubrechen ist bzw. auf die Behandlung mit Faricimab verzichtet werden soll. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

### Fertilität

In einer 6-monatigen Studie mit Faricimab an Cynomolgus-Affen wurden keine Auswirkungen auf die Reproduktionsorgane oder die Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

## **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Vabysmo hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Vorübergehende Sehstörungen können nach der intravitrealen Injektion und der damit einhergehenden Augenuntersuchung auftreten. Patienten sollten kein Fahrzeug führen und keine Maschinen bedienen, bis sich ihr Sehvermögen wieder ausreichend erholt hat.

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Katarakt (13 %), Bindehautblutung (8 %), Glaskörperablösung (5 %), erhöhter IOD (4 %), Mouches volantes (4 %), Augenschmerzen (3 %) und Einriss des retinalen Pigmentepithels (nur nAMD) (3 %).

Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen waren Uveitis (0,6 %), Endophthalmitis (0,5 %), Vitritis (0,3 %), Netzhauteinriss (0,2 %), rhegmatogene Netzhautablösung (0,1 %) und traumatischer Katarakt (< 0,1 %) (siehe Abschnitt 4.4).

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die in klinischen Studien berichteten Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklassen aufgelistet und entsprechend ihrer Häufigkeit nach folgender Konvention geordnet: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

**Tabelle 1: Häufigkeit von Nebenwirkungen**

MedDRA-Systemorganklasse	Häufigkeitskategorie
<b>Augenerkrankungen</b>	
Katarakt	Sehr häufig
Bindehautblutung	Häufig
Glaskörperablösung	Häufig
Mouches volantes	Häufig
Einriss des retinalen Pigmentepithels (nur nAMD)	Häufig
Erhöhter intraokularer Druck	Häufig
Augenschmerzen	Häufig
Verstärkte Tränensekretion	Häufig

<b>MedDRA-Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeitskategorie</b>
Hornhautabschürfung	Häufig
Augenreizung	Häufig
Glaskörperblutung	Gelegentlich
Augenbeschwerden	Gelegentlich
Augenjucken	Gelegentlich
Okuläre Hyperämie	Gelegentlich
Verschwommenes Sehen	Gelegentlich
Iritis	Gelegentlich
Uveitis	Gelegentlich
Iridozyklitis	Gelegentlich
Vitritis	Gelegentlich
Fremdkörpergefühl	Gelegentlich
Endophthalmitis	Gelegentlich
Netzhaut einriss	Gelegentlich
Bindehauthyperämie	Gelegentlich
Schmerzen während eines Eingriffs	Gelegentlich
Verminderte Sehschärfe	Gelegentlich
Rhegmatogene Netzhautablösung	Gelegentlich
Vorübergehend verminderte Sehschärfe	Selten
Katarakt traumatisch	Selten

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### Produktklassenbezogene Nebenwirkungen

Nach intravitrealer Anwendung von VEGF-Inhibitoren besteht ein theoretisches Risiko für arterielle thromboembolische Ereignisse, einschließlich Schlaganfall und Myokardinfarkt. In den klinischen Studien mit Faricimab bei Patienten mit nAMD und DMÖ wurde eine geringe Inzidenzrate arterieller thromboembolischer Ereignisse beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). Über die Indikationen hinweg wurden keine nennenswerten Unterschiede zwischen den mit Faricimab und den mit dem Vergleichspräparat behandelten Gruppen festgestellt.

#### *Immunogenität*

Bei Patienten, die mit Faricimab behandelt werden, besteht die Möglichkeit einer Immunantwort (siehe Abschnitt 4.4). Nach Gabe von Faricimab bis zu 112 (nAMD) bzw. 100 (DMÖ) Wochen waren bei ca. 13,8 % und 9,6 % der Patienten mit nAMD bzw. DMÖ behandlungsbedingte Anti-Faricimab-Antikörper nachweisbar. Die klinische Bedeutung von Anti-Faricimab-Antikörpern für die Sicherheit ist derzeit unklar. Die Inzidenz intraokularer Entzündungen lag bei anti-Faricimab-Antikörper-positiven Patienten bei 12/98 (12,2 %; nAMD) und 15/128 (11,7 %; DMÖ) und bei anti-Faricimab-Antikörper-negativen Patienten bei 8/562 (1,4 %; nAMD) und 5/1 124 (0,4 %; DMÖ). Die Inzidenz schwerwiegender okularer Nebenwirkungen lag bei anti-Faricimab-Antikörper-positiven Patienten bei 6/98 (6,1 %; nAMD) und 14/128 (10,9 %; DMÖ) und bei anti-Faricimab-Antikörper-negativen Patienten bei 23/562 (4,1 %; nAMD) und 45/1 124 (4,0 %; DMÖ). Anti-Faricimab-Antikörper standen nicht in Verbindung mit Auswirkungen auf die klinische Wirksamkeit oder die systemische Pharmakokinetik.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.



## 4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung mit einem größeren als dem empfohlenen Injektionsvolumen kann zu einem Anstieg des Augeninnendrucks führen. Im Falle einer Überdosierung muss der IOD überwacht und, sofern dies vom behandelnden Arzt für erforderlich gehalten wird, eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ophthalmika, antineovaskuläre Mittel, ATC-Code: S01LA09

#### Wirkmechanismus

Faricimab ist ein humanisierter bispezifischer Immunglobulin-G1(IgG1)-Antikörper, der durch Hemmung von zwei unterschiedlichen Signalwegen wirkt, indem er sowohl Angiotensin-2 (Ang-2) als auch den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor A (VEGF-A) neutralisiert.

Ang-2 verursacht eine vaskuläre Instabilität, indem es die Destabilisierung des Endothels, den Verlust von Perizyten und die pathologische Angiogenese fördert und so die vaskuläre Leckage und Entzündung verstärkt. Außerdem sensibilisiert es die Blutgefäße für die Aktivität von VEGF-A, was zu einer weiteren Destabilisierung der Gefäße führt. Ang-2 und VEGF-A erhöhen synergistisch die Gefäßpermeabilität und stimulieren die Neovaskularisation.

Durch die duale Hemmung von Ang-2 und VEGF-A reduziert Faricimab die Gefäßpermeabilität und Entzündung, hemmt die pathologische Angiogenese und stellt die Gefäßstabilität wieder her.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

In den vier nachstehend beschriebenen Phase-III-Studien wurde ab Tag 7 eine Verminderung der medianen okularen Konzentrationen von freiem Ang-2 und freiem VEGF-A gegenüber dem Ausgangswert beobachtet.

#### *nAMD*

In den Studien TENAYA und LUCERNE wurden objektive, prä-spezifizierte visuelle und anatomische Kriterien sowie die klinische Einschätzung des behandelnden Arztes als Entscheidungsgrundlage für die Behandlung zu den Beurteilungszeitpunkten der Krankheitsaktivität (Woche 20 und Woche 24) verwendet.

Die mittlere Reduktion der zentralen Subfelddicke (*Central Subfield Thickness* - CST) ab Behandlungsbeginn bis zu den Kontrolluntersuchungen zum primären Endpunkt (gemittelt in den Wochen 40 - 48) war vergleichbar zu der unter Aflibercept beobachteten und betrug in den Studien TENAYA und LUCERNE bei mit Faricimab behandelten Patienten bei einer Gabe bis zu alle 16 Wochen (Q16W)  $-137 \mu\text{m}$  bzw.  $-137 \mu\text{m}$  im Vergleich zu  $-129 \mu\text{m}$  bzw.  $-131 \mu\text{m}$  unter Aflibercept. Diese mittleren CST-Reduktionen blieben bis zum Ende von Jahr 2 erhalten.

In Woche 48 zeigte sich in beiden Studien eine vergleichbare Wirkung von Faricimab und Aflibercept auf die Reduktion von intraretinaler Flüssigkeit (IRF), subretinaler Flüssigkeit (SRF) und Pigmentepithelabhebung. Diese Effekte bei IRF, SRF und PED blieben bis Jahr 2 erhalten. Auch die Veränderung der Gesamtfläche der CNV-Läsionen und die Reduktion des CNV-Bereichs mit Leckage waren bei den Patienten in den Behandlungsarmen mit Faricimab und Aflibercept vergleichbar.

## *DMÖ*

In den Studien YOSEMITE und RHINE waren anatomische Parameter im Zusammenhang mit dem Makulaödem Teil der Beurteilung der Krankheitsaktivität, die die Behandlungsentscheidungen leitete.

In der Studie YOSEMITE war die mittlere CST-Reduktion gegenüber dem Ausgangswert bei den Kontrolluntersuchungen zum primären Endpunkt (gemittelt in den Wochen 48 - 56) numerisch größer als unter Aflibercept. Sie lag bei den Patienten, denen Faricimab alle 8 Wochen bzw. Faricimab mit einem anpassbaren Dosierungsintervall von bis zu alle 16 Wochen verabreicht wurde, bei  $-207 \mu\text{m}$  bzw.  $-197 \mu\text{m}$ , im Vergleich zu  $-170 \mu\text{m}$  bei Patienten, denen Aflibercept alle 8 Wochen verabreicht wurde; in der Studie RHINE lagen die Ergebnisse bei  $196 \mu\text{m}$ ,  $188 \mu\text{m}$  bzw.  $170 \mu\text{m}$ . Im Verlauf des zweiten Jahres wurde eine konsistente CST-Reduktion beobachtet. In beiden Studien erreichte ein größerer Anteil der Patienten in beiden Behandlungsarmen mit Faricimab im Vergleich zum Aflibercept-Behandlungsarm im Verlauf des zweiten Jahres das Nichtvorhandensein von IRF und das Nichtvorhandensein eines DMÖ (definiert als Erreichen einer CST unter  $325 \mu\text{m}$ ).

## Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

### *nAMD*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Faricimab wurde in den beiden randomisierten, multizentrischen, doppelblinden, aktiv kontrollierten 2-jährigen Nicht-Unterlegenheits-Studien TENAYA und LUCERNE bei Patienten mit nAMD untersucht. Insgesamt wurden 1 329 Patienten eingeschlossen, von denen 1 135 (85 %) Patienten die Studien bis Woche 112 abschlossen. Insgesamt erhielten 1 326 Patienten mindestens eine Dosis (664 Faricimab). Das Alter der Patienten reichte von 50 bis 99 Jahren mit einem Durchschnittsalter [Standardabweichung; SD] von 75,9 [8,6] Jahren.

In beiden Studien wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 einem von zwei Behandlungsarmen randomisiert zugeteilt:

- Faricimab 6 mg bis zu alle 16 Wochen nach vier initialen monatlichen Dosen
- Aflibercept 2 mg alle 8 Wochen nach drei initialen monatlichen Dosen

Nach den ersten vier monatlichen Dosen (Wochen 0, 4, 8 und 12) erhielten die Patienten, die dem Behandlungsarm mit Faricimab randomisiert zugeteilt waren, ihre Dosis alle 16 Wochen, alle 12 Wochen oder alle 8 Wochen, basierend auf einer Beurteilung der Krankheitsaktivität in den Wochen 20 und 24. Die Krankheitsaktivität wurde anhand objektiver, prä-spezifizierter visueller (BCVA) und anatomischer (CST) Kriterien beurteilt, sowie anhand der klinischen Beurteilung des behandelnden Arztes hinsichtlich des Vorliegens einer Makulablutung oder behandlungsbedürftiger nAMD-Krankheitsaktivität (nur Woche 24). Die festgelegten Dosierungsintervalle wurden bei den Patienten bis Woche 60 ohne zusätzliche Therapie beibehalten. Ab Woche 60 wurden die Patienten im Faricimab-Behandlungsarm auf ein anpassbares Dosierungsschema umgestellt, bei dem ihr Behandlungsintervall in 4-Wochen-Schritten verlängert (bis zu alle 16 Wochen) oder in 8-Wochen-Schritten (bis zu alle 8 Wochen) verkürzt werden konnte, basierend auf einer automatisierten objektiven Beurteilung präspezifizierter visueller Befunde (BCVA) und anatomischer Kriterien der Krankheitsaktivität (CST und Makulablutung). Die Patienten im Aflibercept-Arm verblieben während der gesamten Studienperiode bei der Dosierung alle 8 Wochen. Beide Studien dauerten 112 Wochen.

### Ergebnisse

Beide Studien zeigten die Wirksamkeit bezüglich des primären Endpunkts, der definiert war als mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert, gemittelt über die Untersuchungstermine in Woche 40, 44 und 48 und gemessen anhand des Buchstaben-Scores der *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS) (Tabelle 2 und Tabelle 3). In beiden Studien hatten die mit Faricimab bis zu alle 16 Wochen behandelten Patienten nach Jahr 1 eine mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert, welche der unter Aflibercept alle 8 Wochen

nicht unterlegen war und diese Sehverbesserungen wurden bis Woche 112 aufrechterhalten. Die Verbesserungen der BCVA ab Behandlungsbeginn bis Woche 112 sind in Abbildung 1 dargestellt.

Der Anteil der Patienten unter den verschiedenen Behandlungsintervallen in Woche 112 betrug in den Studien TENAYA bzw. LUCERNE:

- Alle 16 Wochen: 59 % bzw. 67 %
- Alle 12 Wochen: 15 % bzw. 14 %
- Alle 8 Wochen: 26 % bzw. 19 %

**Tabelle 2: Wirksamkeitsergebnisse bei den Kontrolluntersuchungen zum primären Endpunkt<sup>a</sup> und zum Zeitpunkt nach 2 Jahren<sup>b</sup> in der Studie TENAYA**

Wirksamkeitsergebnisse	TENAYA			
	Jahr 1		Jahr 2	
	Faricimab bis zu alle 16 Wochen n = 334	Aflibercept alle 8 Wochen n = 337	Faricimab bis zu alle 16 Wochen n = 334	Aflibercept alle 8 Wochen n = 337
Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert, gemessen anhand des ETDRS-Buchstaben-Scores (95%-KI)	5,8 (4,6; 7,1)	5,1 (3,9; 6,4)	3,7 (2,1; 5,4)	3,3 (1,7; 4,9)
Unterschied im <i>LS-Mean</i> (95%-KI)	0,7 (-1,1; 2,5)		0,4 (-1,9; 2,8)	
Anteil der Patienten mit Zuwachs von $\geq 15$ Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert (CMH-gewichteter Anteil, 95%-KI)	20,0 % (15,6 %; 24,4 %)	15,7 % (11,9 %; 19,6 %)	22,5 % (17,8 %; 27,2 %)	16,9 % (12,7 %; 21,1 %)
Unterschied im CMH-gewichteten %-Wert (95%-KI)	4,3 % (-1,6 %; 10,1 %)		5,6 % (-0,7 %; 11,9 %)	
Anteil der Patienten mit Vermeidung des Verlusts von $\geq 15$ Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert (CMH-gewichteter Anteil, 95%-KI)	95,4 % (93,0 %; 97,7 %)	94,1 % (91,5 %; 96,7 %)	92,1 % (89,1 %; 95,1 %)	88,6 % (85,1 %; 92,2 %)
Unterschied im CMH-gewichteten %-Wert (95%-KI)	1,3 % (-2,2 %; 4,8 %)		3,4 % (-1,2 %; 8,1 %)	

<sup>a</sup>Durchschnitt der Wochen 40, 44 und 48; <sup>b</sup>Durchschnitt der Wochen 104, 108 und 112

BCVA: Bestkorrigierte Sehschärfe

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

KI: Konfidenzintervall

LS: Least Squares (kleinste Fehlerquadrate)

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; ein statistischer Test, der eine Schätzung einer Assoziation mit

einem binären Ergebnis erstellt und zur Beurteilung kategorischer Variablen verwendet wird.

**Tabelle 3: Wirksamkeitsergebnisse bei den Kontrolluntersuchungen zum primären Endpunkt<sup>a</sup> und zum Zeitpunkt nach 2 Jahren<sup>b</sup> in der Studie LUCERNE**

Wirksamkeitsergebnisse	LUCERNE			
	Jahr 1		Jahr 2	
	Faricimab bis zu alle 16 Wochen n = 331	Aflibercept alle 8 Wochen n = 327	Faricimab bis zu alle 16 Wochen n = 331	Aflibercept alle 8 Wochen n = 327
Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert, gemessen anhand des ETDRS-Buchstaben-Scores (95%-KI)	6,6 (5,3; 7,8)	6,6 (5,3; 7,8)	5,0 (3,4; 6,6)	5,2 (3,6; 6,8)
Unterschied im <i>LS-Mean</i> (95%-KI)	0,0 (-1,7; 1,8)		-0,2 (-2,4; 2,1)	
Anteil der Patienten mit Zuwachs von $\geq 15$ Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert (CMH-gewichteter Anteil, 95%-KI)	20,2 % (15,9 %; 24,6 %)	22,2 % (17,7 %; 26,8 %)	22,4 % (17,8 %; 27,1 %)	21,3 % (16,8 %; 25,9 %)
Unterschied im CMH-gewichteten %-Wert (95%-KI)	-2,0 % (-8,3 %; 4,3 %)		1,1 % (-5,4 %; 7,6 %)	
Anteil der Patienten mit Vermeidung des Verlusts von $\geq 15$ Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert (CMH-gewichteter Anteil, 95%-KI)	95,8 % (93,6 %; 98,0 %)	97,3 % (95,5 %; 99,1 %)	92,9 % (90,1 %; 95,8 %)	93,2 % (90,2 %; 96,2 %)
Unterschied im CMH-gewichteten %-Wert (95%-KI)	-1,5 % (-4,4 %; 1,3 %)		-0,2 % (-4,4 %; 3,9 %)	

<sup>a</sup>Durchschnitt der Wochen 40, 44 und 48; <sup>b</sup>Durchschnitt der Wochen 104, 108 und 112

BCVA: Bestkorrigierte Sehschärfe

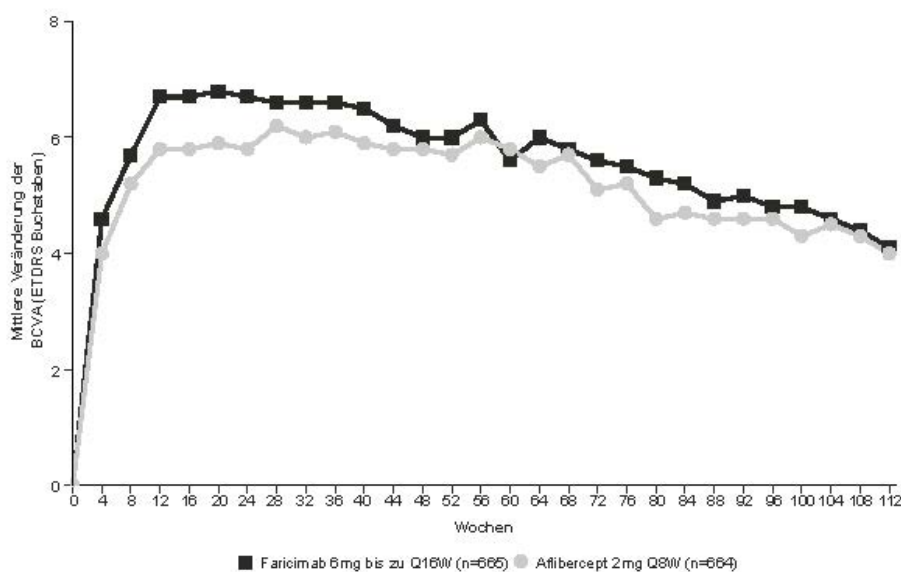
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

KI: Konfidenzintervall

LS: Least Squares (kleinste Fehlerquadrate)

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; ein statistischer Test, der eine Schätzung einer Assoziation mit einem binären Ergebnis erstellt und zur Beurteilung kategorischer Variablen verwendet wird.

**Abbildung 1: Mittlere Veränderung der Sehschärfe von Behandlungsbeginn bis zum Jahr 2 (Woche 112); kombinierte Daten der Studien TENAYA und LUCERNE**



Sowohl in der Studie TENAYA als auch in der Studie LUCERNE waren die Verbesserungen der BCVA und der CST in Woche 60 gegenüber dem Ausgangswert in beiden Behandlungsarmen vergleichbar und stimmten mit jenen überein, die in Woche 48 beobachtet wurden.

In Woche 60 hatten 46 % der Patienten sowohl in der Studie TENAYA als auch in der Studie LUCERNE ein Intervall von alle 16 Wochen. Davon behielten 69 % der Patienten in beiden Studien ein Intervall von alle 16 Wochen bis Woche 112 ohne Intervallverkürzung bei.

In Woche 60 hatten 80 % der Patienten in der Studie TENAYA und 78 % der Patienten in der Studie LUCERNE ein Intervall von  $\geq$  alle 12 Wochen (alle 16 Wochen oder alle 12 Wochen). Davon behielten 67 % bzw. 75 % der Patienten ein Intervall von  $\geq$  alle 12 Wochen bis Woche 112 bei, ohne eine Intervallverkürzung auf unter alle 12 Wochen.

In Woche 60 hatten 33 % der Patienten sowohl in der Studie TENAYA als auch in der Studie LUCERNE ein Intervall von alle 12 Wochen. Davon behielten 3,2 % bzw. 0 % der Patienten in der Studie TENAYA bzw. in der Studie LUCERNE das Intervall von alle 12 Wochen bis Woche 112 bei.

In Woche 60 hatten 20 % der Patienten in der Studie TENAYA und 22 % der Patienten in der Studie LUCERNE ein Intervall von alle 8 Wochen. Davon behielten 34 % bzw. 30 % der Patienten in der Studie TENAYA bzw. der Studie LUCERNE die Therapie alle 8 Wochen bis Woche 112 bei.

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit stimmten bei allen auswertbaren Subgruppen (z. B. nach Alter, Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit, Ausgangswert der Sehschärfe, Läsionstyp, Läsionsgröße), in jeder Studie und in der gepoolten Analyse mit den Ergebnissen in der Gesamtpopulation überein.

In allen Studien zeigte Faricimab bis zu alle 16 Wochen eine Verbesserung beim prä-spezifizierten Wirksamkeitsendpunkt der mittleren Veränderung des Gesamtscores des *National Eye Institute Visual Function Questionnaire* (NEI-VFQ-25) zwischen Behandlungsbeginn und Woche 48, die mit der unter Aflibercept alle 8 Wochen vergleichbar war und den Schwellenwert von 4 Punkten übertraf. Die Größenordnung dieser Veränderungen entspricht einem Zuwachs von 15 Buchstaben bei der BCVA.

Die Inzidenz okularer unerwünschter Ereignisse am Studienauge betrug 53,9 % bzw. 52,1 % und die Inzidenz nicht-okularer unerwünschter Ereignisse 73,3 % bzw. 74,3 % bis Woche 112 in den Faricimab- bzw. Aflibercept-Behandlungsarmen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

## DMÖ

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Faricimab wurde in zwei randomisierten, multizentrischen, doppelblinden, aktiv kontrollierten 2-jährigen Nicht-Unterlegenheits-Studien (YOSEMITE und RHINE) bei Patienten mit DMÖ untersucht. Insgesamt wurden 1 891 Patienten in die zwei Studien aufgenommen, wobei 1 622 (86 %) der Patienten bis Woche 100 an den Studien teilnahmen. Insgesamt 1 887 Patienten wurden bis Woche 56 mit mindestens einer Dosis behandelt (1 262 mit Faricimab). Das Alter der Patienten reichte von 24 bis 91 Jahren mit einem Durchschnittsalter [SD] von 62,2 [9,9] Jahren. Die Gesamtpopulation umfasste sowohl anti-VEGF-naive Patienten (78 %) als auch Patienten, die vor der Studienteilnahme bereits mit einem VEGF-Inhibitor behandelt worden waren (22 %). In beiden Studien wurden die Patienten im Verhältnis 1:1:1 einem der drei Behandlungsschemata randomisiert zugeteilt:

- Faricimab 6 mg alle 8 Wochen nach den ersten 6 monatlichen Dosen.
- Faricimab 6 mg bis zu alle 16 Wochen mit anpassbarem Dosierungsintervall verabreicht in 4-, 8-, 12- oder 16-Wochen-Intervallen, nach den ersten 4 monatlichen Dosen.
- Aflibercept 2 mg alle 8 Wochen nach den ersten 5 monatlichen Dosen.

In dem 16-Wochen-Behandlungsarm mit anpassbarem Dosierungsintervall folgte die Dosierung einem standardisierten Treat-and-Extend-Ansatz. Das Dosierungsintervall konnte in 4-Wochen-Schritten verlängert oder in 4- oder 8-Wochen-Schritten verkürzt werden, basierend auf anatomischen und/oder visuellen Befunden auf Grundlage von Daten, die ausschließlich bei Injektionsterminen der Studie erhoben wurden.

### Ergebnisse

Beide Studien zeigten Wirksamkeit bezüglich des primären Endpunkts, der definiert war als mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert nach 1 Jahr (Durchschnittswert der Untersuchungstermine in Woche 48, 52 und 56), gemessen anhand des ETDRS-Buchstaben-Score. In beiden Studien hatten die mit Faricimab bis zu alle 16 Wochen behandelten Patienten eine mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert, die der der Patienten, die 1 Jahr mit Aflibercept alle 8 Wochen behandelt wurden, nicht unterlegen war. Diese Sehverbesserungen wurden im zweiten Jahr aufrechterhalten.

Nach den ersten 4-Monats-Dosen konnten die Patienten im Behandlungsarm mit Faricimab mit anpassbarem Dosierungsintervall von bis zu alle 16 Wochen bis zum Ende der Woche 96 insgesamt mindestens 6 und höchstens 21 Injektionen erhalten. In der Studie YOSEMITE bzw. der Studie RHINE erreichten in Woche 52 74 % bzw. 71 % der Patienten in dem 16-Wochen-Behandlungsarm mit anpassbarem Dosierungsintervall mit Faricimab ein Dosierungsintervall von alle 16 Wochen bzw. alle 12 Wochen (53 % bzw. 51 % alle 16 Wochen, 21 % bzw. 20 % alle 12 Wochen). Von diesen Patienten erhielten 75 % in der Studie YOSEMITE und 84 % in der Studie RHINE das Dosierungsintervall von mindestens alle 12 Wochen ohne Intervallverkürzung auf weniger als alle 12 Wochen bis zum Ende der Woche 96 aufrecht; von den Patienten mit einem Dosierungsintervall von alle 16 Wochen in Woche 52 erhielten 70 % (YOSEMITE) bzw. 82 % (RHINE) das Dosierungsintervall von alle 16 Wochen ohne Intervallverkürzung bis zum Ender der Woche 96 aufrecht. In Woche 96 hatten 78 % der Patienten im Behandlungsarm mit Faricimab mit anpassbarem Dosierungsintervall von bis zu alle 16 Wochen in beiden Studien ein Dosierungsintervall von alle 16 Wochen oder alle 12 Wochen erreicht (60 % bzw. 64 % alle 16 Wochen, 18 % bzw. 14 % alle 12 Wochen). Bei 4 % bzw. 6 % der Patienten wurde das Dosierungsintervall auf alle 8 Wochen ausgeweitet und mit einem Dosierungsintervall von höchstens alle 8 Wochen bis zum Ende der Woche 96 beibehalten; lediglich 3 % bzw. 5 % der Patienten in der Studie YOSEMITE oder RHINE wurden mit einem Dosierungsintervall von alle 4 Wochen bis Ende der Woche 96 behandelt.

Detaillierte Ergebnisse aus der Analyse der Studien YOSEMITE und RHINE sind in den Tabellen 4 und 5 sowie in Abbildung 2 dargestellt.

**Tabelle 4: Wirksamkeitsergebnisse bei den Kontrolluntersuchungen zum primären Endpunkt in Jahr 1<sup>a</sup> sowie in Jahr 2<sup>b</sup> in der Studie YOSEMITE**

Wirksamkeitsergebnisse	YOSEMITE					
	Jahr 1			Jahr 2		
	Faricimab alle 8 Wochen n = 315	Faricimab mit anpassbarem Dosierungsintervall von bis zu alle 16 Wochen n = 313	Aflibercept alle 8 Wochen n = 312	Faricimab alle 8 Wochen n = 262	Faricimab mit anpassbarem Dosierungsintervall von bis zu alle 16 Wochen n = 270	Aflibercept alle 8 Wochen n = 259
Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert, gemessen anhand des ETDRS-Buchstaben-Scores (97,5%-KI für Jahr 1 und 95%-KI für Jahr 2)	10,7 (9,4; 12,0)	11,6 (10,3; 12,9)	10,9 (9,6; 12,2)	10,7 (9,4; 12,1)	10,7 (9,4; 12,1)	11,4 (10,0; 12,7)
Unterschied im <i>LS-Mean</i> (97,5%-KI für Jahr 1, 95%-KI für Jahr 2)	-0,2 (-2,0; 1,6)	0,7 (-1,1; 2,5)		-0,7 (-2,6; 1,2)	-0,7 (-2,5; 1,2)	
Anteil der Patienten mit Zunahme der BCVA um mindestens 15 Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert (CMH-gewichteter Anteil, 95%-KI für Jahr 1 und Jahr 2)	29,2 % (23,9 %; 34,5 %)	35,5 % (30,1 %; 40,9 %)	31,8 % (26,6 %; 37,0 %)	37,2 % (31,4 %; 42,9 %)	38,2 % (32,8 %; 43,7 %)	37,4 % (31,7 %; 43,0 %)
Unterschied im CMH-gewichteten %-Wert (95%-KI für Jahr 1 und Jahr 2)	-2,6 % (-10,0 %; 4,9 %)	3,5 % (-4,0 %; 11,1 %)		-0,2 % (-8,2 %; 7,8 %)	0,2 % (-7,6 %; 8,1 %)	
Anteil der Patienten mit Vermeidung eines BCVA-Verlustes von mindestens 15 Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert (CMH-gewichteter Anteil, 95%-KI für Jahr 1 und Jahr 2)	98,1 % (96,5 %; 99,7 %)	98,6 % (97,2 %; 100,0 %)	98,9 % (97,6 %; 100,0 %)	97,6 % (95,7 %; 99,5 %)	97,8 % (96,1 %; 99,5 %)	98,0 % (96,2 %; 99,7 %)
Unterschied im CMH-gewichteten %-Wert (95%-KI für Jahr 1 und Jahr 2)	-0,8 % (-2,8 %; 1,3 %)	-0,3 % (-2,2 %; 1,5 %)		-0,4 % (-2,9 %; 2,2 %)	-0,2 % (-2,6 %; 2,2 %)	

<sup>a</sup>Durchschnitt der Wochen 48, 52 und 56; <sup>b</sup>Durchschnitt der Wochen 92, 96 und 100

BCVA: Bestkorrigierte Sehschärfe

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

LS: Least Squares (kleinste Fehlerquadrate)

KI: Konfidenzintervall

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; ein statistischer Test, der eine Schätzung einer Assoziation mit einem binären Ergebnis erstellt und zur Beurteilung kategorischer Variablen verwendet wird.

Hinweis: Der CMH-gewichtete %-Wert für den Aflibercept-Behandlungsarm wurde für den Vergleich von Faricimab alle 8 Wochen mit Aflibercept dargestellt; der entsprechende CMH-gewichtete %-Wert für den Vergleich von Faricimab mit anpassbarem Dosierungsintervall mit Aflibercept ist jedoch ähnlich wie der oben dargestellte Wert.

**Tabelle 5: Wirksamkeitsergebnisse bei den Kontrolluntersuchungen zum primären Endpunkt in Jahr 1<sup>a</sup> sowie in Jahr 2<sup>b</sup> in der Studie RHINE**

Wirksamkeits-ergebnisse	RHINE					
	Jahr 1			Jahr 2		
	Faricimab alle 8 Wochen n = 317	Faricimab mit anpassbarem Dosierungsintervall von bis zu alle 16 Wochen n = 319	Aflibercept alle 8 Wochen n = 315	Faricimab alle 8 Wochen n = 259	Faricimab mit anpassbarem Dosierungsintervall von bis zu alle 16 Wochen n = 282	Aflibercept alle 8 Wochen n = 254
Mittlere Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert, gemessen anhand des ETDRS-Buchstaben-Scores (97,5%-KI für Jahr 1 und 95%-KI für Jahr 2)	11,8 (10,6; 13,0)	10,8 (9,6; 11,9)	10,3 (9,1; 11,4)	10,9 (9,5; 12,3)	10,1 (8,7; 11,5)	9,4 (7,9; 10,8)
Unterschied im <i>LS-Mean</i> (97,5%-KI für Jahr 1, 95%-KI für Jahr 2)	1,5 (-0,1; 3,2)	0,5 (-1,1; 2,1)		1,5 (-0,5; 3,6)	0,7 (-1,3; 2,7)	
Anteil der Patienten mit Zunahme der BCVA um mindestens 15 Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert (CMH-gewichteter Anteil, 95%-KI für Jahr 1 und Jahr 2)	33,8 % (28,4 %; 39,2 %)	28,5 % (23,6 %; 33,3 %)	30,3 % (25,0 %; 35,5 %)	39,8 % (34,0 %; 45,6 %)	31,1 % (26,1 %; 36,1 %)	39,0 % (33,2 %; 44,8 %)
Unterschied im CMH-gewichteten %-Wert (95%-KI für Jahr 1 und Jahr 2)	3,5 % (-4,0 %; 11,1 %)	-2,0 % (-9,1 %; 5,2 %)		0,8 % (-7,4 %; 9,0 %)	-8 % (-15,7 %; -0,3 %)	
Anteil der Patienten mit Vermeidung eines BCVA-Verlustes von mindestens 15 Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert (CMH-gewichteter Anteil, 95%-KI für Jahr 1 und Jahr 2)	98,9 % (97,6 %; 100,0 %)	98,7 % (97,4 %; 100,0 %)	98,6 % (97,2 %; 99,9 %)	96,6 % (94,4 %; 98,8 %)	96,8 % (94,8 %; 98,9 %)	97,6 % (95,7 %; 99,5 %)
Unterschied im CMH-gewichteten %-Wert (95%-KI für Jahr 1 und Jahr 2)	0,3 % (-1,6 %; 2,1 %)	0,0 % (-1,8 %; 1,9 %)		-1,0 % (-3,9 %; 1,9 %)	-0,7 % (-3,5 %; 2,0 %)	

<sup>a</sup>Durchschnitt der Wochen 48, 52 und 56; <sup>b</sup>Durchschnitt der Wochen 92, 96 und 100

BCVA: Bestkorrigierte Sehschärfe

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

LS: Least Squares (kleinste Fehlerquadrate)

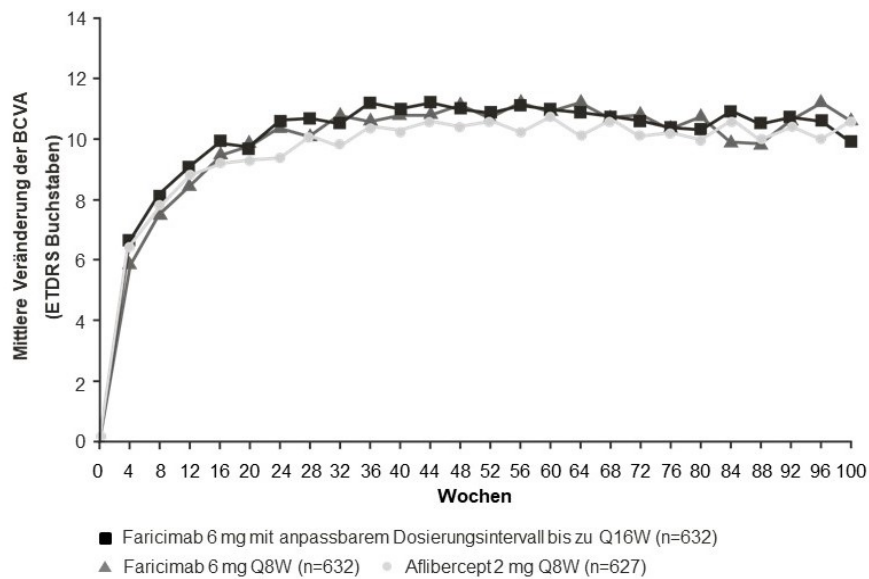
KI: Konfidenzintervall

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; ein statistischer Test, der eine Schätzung einer Assoziation mit einem binären Ergebnis erstellt und zur Beurteilung kategorischer Variablen verwendet wird.

Hinweis: Der CMH-gewichtete %-Wert für den Aflibercept-Behandlungsarm wurde für den Vergleich von Faricimab alle 8 Wochen mit Aflibercept dargestellt; der entsprechende CMH-gewichtete %-Wert für den Vergleich von Faricimab mit anpassbarem Dosierungsintervall mit Aflibercept ist jedoch ähnlich wie der oben dargestellte Wert.



**Abbildung 2: Mittlere Veränderung der Sehschärfe von Behandlungsbeginn bis Jahr 2 (Woche 100) in den Studien YOSEMITE und RHINE**



Die Ergebnisse zur Wirksamkeit bei den Patienten, die vor der Studienteilnahme anti-VEGF-naiv waren, sowie bei allen anderen auswertbaren Subgruppen (z. B. nach Alter, Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit, Ausgangs-HbA1c, Ausgangswert der Sehschärfe) in jeder Studie stimmten mit den Ergebnissen in der Gesamtpopulation überein.

In allen Studien zeigten Faricimab alle 8 Wochen und Faricimab mit anpassbarem Dosierungsintervall von bis zu alle 16 Wochen Verbesserungen beim prä-spezifizierten Wirksamkeitsendpunkt der mittleren Veränderung des zusammengesetzten NEI-VFQ-25-Scores zwischen Behandlungsbeginn und Woche 52, die mit denen unter Aflibercept alle 8 Wochen vergleichbar waren und den Schwellenwert von 4 Punkten übertrafen. Faricimab alle 8 Wochen und Faricimab mit anpassbarem Dosierungsintervall von bis zu alle 16 Wochen zeigten außerdem klinisch bedeutsame Verbesserungen beim prä-spezifizierten Wirksamkeitsendpunkt der Veränderung des NEI-VFQ-25-Scores für Aktivitäten im Nahsichtbereich, Aktivitäten im Fernsichtbereich und Autofahren zwischen Behandlungsbeginn und Woche 52, die mit denen unter Aflibercept alle 8 Wochen vergleichbar waren. Die Größenordnung dieser Veränderungen entspricht einem Zuwachs von 15 Buchstaben bei der BCVA. Bei vergleichbaren Anteilen von Patienten kam es unter Faricimab alle 8 Wochen, unter Faricimab mit anpassbarem Dosierungsintervall von bis zu alle 16 Wochen und unter Aflibercept alle 8 Wochen zu einer klinisch bedeutsamen Verbesserung beim prä-spezifizierten Wirksamkeitsendpunkt der Veränderung des zusammengesetzten Scores des NEI-VFQ-25 zwischen Behandlungsbeginn und Woche 52 um  $\geq 4$  Punkte. Diese Ergebnisse wurden in Woche 100 aufrechterhalten.

Ein weiterer wesentlicher Wirksamkeitsendpunkt in den DMÖ-Studien war die Veränderung der *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study-Diabetic Retinopathy Severity Scale* (ETDRS-DRSS) ab Behandlungsbeginn bis Woche 52. Von den 1 891 in die Studien YOSEMITE und RHINE aufgenommenen Patienten waren 708 bzw. 720 Patienten in Bezug auf DR-Endpunkte auswertbar.

Die ETDRS-DRSS-Scores reichten zu Behandlungsbeginn von 10 bis 71.

Die Mehrzahl der Patienten, etwa 60 %, hatte zu Behandlungsbeginn eine mäßige bis schwere nichtproliferative DR (DRSS 43/47/53).

Der Anteil der Patienten, die eine ETDRS-DRSS-Verbesserung in Woche 52 und Woche 96 um  $\geq 2$  Stufen und  $\geq 3$  Stufen gegenüber dem Ausgangswert erreichten, sind in den Tabellen 6 und 7 zusammengefasst.

**Tabelle 6: Anteil der Patienten, die in der Studie YOSEMITE in Woche 52 und in Woche 96 eine  $\geq 2$ -stufige und  $\geq 3$ -stufige Verbesserung des ETDRS-DRSS-Scores gegenüber dem Ausgangswert erreichten (auswertbare DR-Population)**

	YOSEMITE					
	52 Wochen			96 Wochen		
	Faricimab alle 8 Wochen n = 237	Faricimab mit anpassbarem Dosierungsintervall von bis zu alle 16 Wochen n = 242	Aflibercept alle 8 Wochen n = 229	Faricimab alle 8 Wochen n = 220	Faricimab mit anpassbarem Dosierungsintervall von bis zu alle 16 Wochen n = 234	Aflibercept alle 8 Wochen n = 221
Anteil der Patienten mit $\geq 2$ -stufiger ETDRS-DRSS-Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert (CMH-gewichteter Anteil)	46,0 %	42,5 %	35,8 %	51,4 %	42,8 %	42,2 %
Gewichteter Unterschied (97,5%-KI für Jahr 1, 95%-KI für Jahr 2)	10,2 % (1,6 %; 18,7 %)	6,1 % (-2,4 %; 14,6 %)		9,1 % (0,0 %; 18,2 %)	0,0 % (-8,9 %; 8,9 %)	
Anteil der Patienten mit $\geq 3$ -stufiger ETDRS-DRSS-Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert (CMH-gewichteter Anteil)	16,8 %	15,5 %	14,7 %	22,4 %	14,6 %	20,9 %
Gewichteter Unterschied (95%-KI für Jahr 1 und Jahr 2)	2,1 % (-4,3 %; 8,6 %)	0,6 % (-5,8 %; 6,9 %)		1,5 % (-6,0 %; 9,0 %)	-6,7 % (-13,6 %; 0,1 %)	

ETDRS-DRSS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study-Diabetic Retinopathy Severity Scale

KI: Konfidenzintervall

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; ein statistischer Test, der eine Schätzung einer Assoziation mit einem binären Ergebnis erstellt und zur Beurteilung kategorischer Variablen verwendet wird.

Hinweis: Der CMH-gewichtete %-Wert für den Aflibercept-Behandlungsarm wurde für den Vergleich von Faricimab alle 8 Wochen mit Aflibercept dargestellt; der entsprechende CMH-gewichtete %-Wert für den Vergleich von Faricimab mit anpassbarem Dosierungsintervall mit Aflibercept ist jedoch ähnlich wie der oben dargestellte Wert.

**Tabelle 7: Anteil der Patienten, die in der Studie RHINE in Woche 52 und in Woche 96 eine  $\geq 2$ -stufige und  $\geq 3$ -stufige Verbesserung des ETDRS-DRSS-Scores gegenüber dem Ausgangswert erreichten (auswertbare DR-Population)**

	RHINE					
	52 Wochen			96 Wochen		
	Faricimab alle 8 Wochen n = 231	Faricimab mit anpassbarem Dosierungsintervall von bis zu alle 16 Wochen n = 251	Aflibercept alle 8 Wochen n = 238	Faricimab alle 8 Wochen n = 214	Faricimab mit anpassbarem Dosierungsintervall von bis zu alle 16 Wochen n = 228	Aflibercept alle 8 Wochen n = 203
Anteil der Patienten mit $\geq 2$ -stufiger ETDRS-DRSS-Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert (CMH-gewichteter Anteil)	44,2 %	43,7 %	46,8 %	53,5 %	44,3 %	43,8 %
Gewichteter Unterschied (97,5%-KI für Jahr 1, 95%-KI für Jahr 2)	-2,6 % (-11,3 %; 6,2 %)	-3,5 % (-12,1 %; 5,1 %)		9,7 % (0,4 %; 19,1 %)	0,3 % (-8,9 %; 9,5 %)	
Anteil der Patienten mit $\geq 3$ -stufiger ETDRS-DRSS-Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert (CMH-gewichteter Anteil)	16,7 %	18,9 %	19,4 %	25,1 %	19,3 %	21,8 %
Gewichteter Unterschied (95%-KI für Jahr 1 und Jahr 2)	-0,2 % (-5,8 %; 5,3 %)	-1,1 % (-8,0 %; 5,9 %)		3,3 % (-4,6 %; 11,3 %)	-2,7 % (-10,2 %; 4,8 %)	

ETDRS-DRSS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study-Diabetic Retinopathy Severity Scale

KI: Konfidenzintervall

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; ein statistischer Test, der eine Schätzung einer Assoziation mit einem binären Ergebnis erstellt und zur Beurteilung kategorischer Variablen verwendet wird.

Hinweis: Der CMH-gewichtete %-Wert für den Aflibercept-Behandlungsarm wurde für den Vergleich von Faricimab alle 8 Wochen mit Aflibercept dargestellt; der entsprechende CMH-gewichtete %-Wert für den Vergleich von Faricimab mit anpassbarem Dosierungsintervall mit Aflibercept ist jedoch ähnlich wie der oben dargestellte Wert.

Die Behandlungseffekte in den auswertbaren Subgruppen (z. B. nach vorheriger Anti-VEGF-Therapie, Alter, Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit, Ausgangs-HbA1c, Ausgangswert der Sehschärfe) in jeder Studie stimmten allgemein mit den Ergebnissen in der Gesamtpopulation überein.

Die Behandlungseffekte in den Subgruppen nach DR-Schweregrad bei Behandlungsbeginn waren unterschiedlich und zeigten die größten  $\geq 2$ -stufigen DRSS-Verbesserungen bei Patienten mit mäßig

schwerer und schwerer nichtproliferativer DR, wobei etwa 90 % der Patienten in allen Behandlungsarmen in beiden Studien übereinstimmend Verbesserungen erreichten.

Die Inzidenz okularer unerwünschter Ereignisse am Studienauge betrug 49,7 %, 49,2 % bzw. 45,4 %, und die Inzidenz nicht-okularer unerwünschter Ereignisse betrug 73,0 %, 74,2 % bzw. 75,7 % bis Woche 100 in den Behandlungsarmen Faricimab alle 8 Wochen, Faricimab bis zu alle 16 Wochen bzw. Aflibercept alle 8 Wochen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Faricimab eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei nAMD und DMÖ gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bezüglich Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Faricimab wird intravitreal angewendet, um lokale Wirkungen im Auge zu entfalten.

### Resorption und Verteilung

Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse (unter Einschluss von nAMD und DMÖ, n = 2 246) wird geschätzt, dass die maximalen Konzentrationen von freiem (nicht an VEGF-A und Ang-2 gebundenem) Faricimab im Plasma ( $C_{max}$ ) etwa 2 Tage nach der Verabreichung auftreten. Die mittleren ( $\pm$  Standardabweichung)  $C_{max}$  im Plasma werden bei nAMD- bzw. DMÖ-Patienten auf 0,23 (0,07)  $\mu\text{g/ml}$  bzw. 0,22 (0,07)  $\mu\text{g/ml}$  geschätzt. Nach wiederholter Anwendung werden mittlere Talkonzentrationen von freiem Faricimab im Plasma für die Dosierung alle 8 Wochen von 0,002 - 0,003  $\mu\text{g/ml}$  vorhergesagt.

Faricimab zeigte über den Dosisbereich von 0,5 mg bis 6 mg eine dosisproportionale Pharmakokinetik (basierend auf  $C_{max}$  und AUC). Nach monatlicher Gabe kam es im Glaskörper oder im Plasma zu keiner Kumulation.

Die maximalen Konzentrationen von freiem Faricimab im Plasma sind voraussichtlich etwa 600- bzw. 6 000-mal niedriger als im Kammerwasser bzw. Glaskörper. Daher sind systemische pharmakodynamische Wirkungen unwahrscheinlich, was auch durch das Nichtvorhandensein signifikanter Veränderungen der Konzentration von freiem VEGF und Ang-2 im Plasma nach der Behandlung mit Faricimab in klinischen Studien gestützt wird.

Eine populationspharmakokinetische Analyse ergab einen Einfluss von Alter und Körpergewicht auf die okulare bzw. systemische Pharmakokinetik von Faricimab. Der Einfluss beider Faktoren wurde als klinisch nicht bedeutsam angesehen; eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

### Biotransformation und Elimination

Faricimab ist ein proteinbasiertes Therapeutikum, daher sind sein Metabolismus und seine Elimination nicht vollständig charakterisiert. Es ist davon auszugehen, dass Faricimab in Lysosomen zu kleinen Peptiden und Aminosäuren katabolisiert wird, die möglicherweise auf ähnliche Weise wie endogenes IgG renal ausgeschieden werden.

Das Plasmakonzentrations-Zeit-Profil von Faricimab nahm parallel zum Konzentrations-Zeit-Profil im Glaskörper bzw. Kammerwasser ab. Die geschätzte mittlere okulare Halbwertszeit und apparente systemische Halbwertszeit von Faricimab beträgt 7,5 Tage.

## Besondere Patientengruppen

### *Ältere Patienten*

In den vier klinischen Phase-III-Studien waren etwa 60 % (1 149/1 929) der Patienten, die der Behandlung mit Faricimab randomisiert zugeteilt wurden,  $\geq 65$  Jahre alt. Eine populationspharmakokinetische Analyse ergab einen Effekt des Alters auf die okuläre Pharmakokinetik von Faricimab. Der Effekt wurde als klinisch nicht bedeutsam eingestuft. Bei Patienten  $\geq 65$  Jahre ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

### *Nierenfunktionsstörung*

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung wurden keine speziellen Studien mit Faricimab durchgeführt. Eine pharmakokinetische Analyse der Patienten in allen klinischen Studien, von denen 64 % eine Nierenfunktionsstörung hatten (leicht 38 %, mäßig 24 % und schwer 2 %), ergab keine Unterschiede in Bezug auf die systemische Pharmakokinetik von Faricimab nach intravitrealer Anwendung von Faricimab. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

### *Leberfunktionsstörung*

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wurden keine speziellen Studien mit Faricimab durchgeführt. Bei dieser Population sind jedoch keine besonderen Abwägungen erforderlich, da der Metabolismus über Proteolyse erfolgt und nicht von der Leberfunktion abhängig ist. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

## Weitere besondere Patientengruppen

Die systemische Pharmakokinetik von Faricimab wird durch die ethnische Zugehörigkeit der Patienten nicht beeinflusst. Das Geschlecht zeigte keinen klinisch relevanten Einfluss auf die systemische Pharmakokinetik von Faricimab. Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Es wurden keine Studien zum kanzerogenen oder mutagenen Potenzial von Faricimab durchgeführt.

Bei trächtigen Cynomolgus-Affen lösten intravenöse Injektionen von Faricimab, die zu einer Serumexposition ( $C_{\max}$ ) von mehr als dem 500-Fachen der maximalen Exposition beim Menschen führen, keine Entwicklungstoxizität oder Teratogenität aus und sie hatten keine Auswirkung auf Gewicht oder Struktur der Plazenta; dennoch sollte Faricimab aufgrund seiner pharmakologischen Wirkung als potenziell teratogen und embryo-/fetotoxisch angesehen werden.

Die systemische Exposition nach okulärer Verabreichung von Faricimab ist sehr gering.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Histidin

Essigsäure 30 % (zur pH-Wert-Einstellung)

Methionin

Polysorbat 20

Natriumchlorid

Saccharose

Wasser für Injektionszwecke

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

30 Monate

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Die ungeöffnete Durchstechflasche kann vor der Anwendung bis zu 24 Stunden bei Raumtemperatur, 20 °C bis 25 °C, aufbewahrt werden.

Sicherstellen, dass die Injektion unmittelbar nach Vorbereitung der Dosis verabreicht wird.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

0,24 ml sterile Lösung in einer Glas-Durchstechflasche mit beschichtetem Gummistopfen, versiegelt mit einer Aluminiumkappe mit gelber Flip-off-Dichtungsscheibe aus Kunststoff.

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche und 1 stumpfe Transfer-Filternadel (18 G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, 5 µm).

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Nicht schütteln.

Die Durchstechflasche enthält mehr als die empfohlene Dosis von 6 mg. Das Füllvolumen der Durchstechflasche (0,24 ml) darf nicht vollständig verwendet werden. Das überschüssige Volumen muss vor der Injektion verworfen werden. Die Injektion des gesamten Volumens der Durchstechflasche hat eine Überdosierung zur Folge. Die zu injizierende Dosis muss auf die 0,05-ml-Dosismarkierung eingestellt werden, d. h. auf 6 mg Faricimab.

Nach der Entnahme aus dem Kühlschrank und vor der Anwendung muss Vabysmo visuell überprüft werden. Sind Partikel oder Trübungen sichtbar, darf die Durchstechflasche nicht verwendet werden.

Der Inhalt der Durchstechflasche und die Transfer-Filternadel sind steril und nur zur einmaligen Anwendung bestimmt. Nicht verwenden, wenn die Verpackung, Durchstechflasche und/oder Filternadel beschädigt sind oder das Verfalldatum überschritten ist. Eine ausführliche Gebrauchsanweisung ist in der Packungsbeilage enthalten.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Straße 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Deutschland

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/22/1683/001

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 15. September 2022

**10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN>**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**



**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Roche Diagnostics GmbH  
Nonnenwald 2  
82377 Penzberg  
Deutschland

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Straße 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Deutschland

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN>**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Markteinführung von Vabysmo in den einzelnen Mitgliedstaaten muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) den Inhalt und das Format des Schulungsprogramms, einschließlich der Kommunikationsmedien, der Verteilungsmodalitäten und aller anderen Aspekte des Programms, mit der zuständigen nationalen Behörde abstimmen.

Das Schulungsprogramm zielt darauf ab, die Patienten/Betreuer angemessen über die Risiken von Vabysmo und die wichtigsten Anzeichen und Symptome dieser Risiken zu informieren. Es zielt außerdem darauf ab zu informieren, zu welchem Zeitpunkt sie dringend einen Arzt aufsuchen sollten, um die Risiken und jegliche daraus resultierenden Komplikationen zu minimieren, indem zu schnellem Handeln ermutigt wird.

Der Zulassungsinhaber stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Vabysmo vermarktet wird, alle Patienten/Betreuer, von denen erwartet wird, dass sie Vabysmo anwenden, Zugang zu folgenden Schulungsmaterialien haben bzw. diese ausgehändigt bekommen:

- Informationspaket für Patienten

Das Informationspaket für Patienten besteht aus der Packungsbeilage und einem Leitfaden für Patienten/Betreuer. Der Leitfaden für Patienten wird sowohl in gedruckter Form als auch als Hörversion zur Verfügung gestellt und enthält die folgenden wichtigsten Elemente:

- Eine Beschreibung der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration (nAMD) und des diabetischen Makulaödems (DMÖ)
- Eine Beschreibung von Vabysmo, wie es funktioniert und was von der Behandlung mit Vabysmo erwartet werden kann
- Eine Beschreibung der wichtigsten Anzeichen und Symptome der mit Vabysmo verbundenen Hauptrisiken, d. h. infektiöse Endophthalmitis und intraokulare Entzündung
- Eine Beschreibung, wann bei Anzeichen und Symptomen dieser Risiken dringend ein Arzt aufgesucht werden muss
- Empfehlungen für eine angemessene Betreuung nach der Injektion

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vabysmo 120 mg/ml Injektionslösung  
Faricimab

#### 2. WIRKSTOFF

Ein ml der Lösung enthält 120 mg Faricimab.  
Jede Durchstechflasche enthält 28,8 mg Faricimab (120 mg/ml).

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält außerdem: Histidin, Essigsäure 30 %, Methionin, Polysorbat 20, Natriumchlorid, Saccharose, Wasser für Injektionszwecke.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

##### Injektionslösung

1 Durchstechflasche zu 0,24 ml  
1 Filternadel

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Nur zur einmaligen Anwendung  
Packungsbeilage beachten  
Intravitreale Anwendung  
Einzeldosis: 6 mg/0,05 ml  
28,8 mg/0,24 ml

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern

Nicht einfrieren

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Straße 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Deutschland

**12. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/22/1683/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC

SN

NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**DURCHSTECHFLASCHE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG**

Vabysmo 120 mg/ml Injektionslösung  
Faricimab  
Intravitreale Anwendung

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

28,8 mg/0,24 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**



## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### Vabysmo 120 mg/ml Injektionslösung Faricimab

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Vabysmo und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Vabysmo beachten?
3. Wie ist Vabysmo anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Vabysmo aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Vabysmo und wofür wird es angewendet?

##### Was ist Vabysmo und wofür wird es angewendet?

Vabysmo enthält den Wirkstoff Faricimab, der zu einer Gruppe von Arzneimitteln gehört, die antineovaskuläre Mittel genannt werden.

Vabysmo wird von Ihrem Arzt in das Auge injiziert, um folgende Augenerkrankungen bei Erwachsenen zu behandeln:

- neovaskuläre (feuchte) altersabhängige Makuladegeneration (nAMD),
- beeinträchtigtes Sehvermögen infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ).

Diese Erkrankungen betreffen die Makula, den zentralen Teil der Netzhaut (die lichtempfindliche Schicht im hinteren Abschnitt des Auges), der für das scharfe, zentrale Sehen verantwortlich ist. Die nAMD wird durch das Wachstum krankhafter Blutgefäße verursacht, durch die Blut und Flüssigkeit in die Makula gelangen, und das DMÖ wird durch undichte Blutgefäße verursacht, die eine Schwellung der Makula verursachen.

##### Wie Vabysmo wirkt

Vabysmo erkennt spezifisch Proteine, die Angiopoietin-2 und vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor A genannt werden, und hemmt deren Aktivität. Wenn diese Proteine in höheren Konzentrationen als normal vorhanden sind, können sie das Wachstum krankhafter Blutgefäße und/oder eine Schädigung der normalen Blutgefäße mit Austritt von Flüssigkeit in die Makula verursachen, was zu einer Schwellung oder einer Schädigung führt, die sich negativ auf das Sehvermögen einer Person auswirken kann. Durch Bindung an diese Proteine kann Vabysmo deren Wirkungen hemmen und krankhaftes Gefäßwachstum, Austritt von Flüssigkeit und Schwellung verhindern. Vabysmo kann die Erkrankung bessern und/oder das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamen und dadurch Ihre Sehkraft erhalten oder sogar verbessern.

## 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Vabysmo beachten?

### Vabysmo darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Faricimab oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie eine bestehende Infektion oder den Verdacht auf eine Infektion im Auge oder in der Umgebung des Auges haben.
- wenn Sie Schmerzen oder eine Rötung im Auge (eine Entzündung des Auges) haben.

Wenn einer dieser Punkte auf Sie zutrifft, teilen Sie dies Ihrem Arzt mit. Vabysmo darf unter diesen Umständen nicht bei Ihnen angewendet werden.

### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Vabysmo bei Ihnen angewendet wird,

- wenn Sie ein Glaukom (Grüner Star) haben (eine Erkrankung des Auges, die gewöhnlich durch einen hohen Augeninnendruck ausgelöst wird).
- wenn Sie in der Vergangenheit Lichtblitze oder Flusen (dunkle schwebende Punkte) gesehen haben und wenn die Flusen plötzlich an Größe und Anzahl zunehmen.
- wenn Sie in den vergangenen vier Wochen eine Augenoperation hatten oder wenn in den kommenden vier Wochen eine Augenoperation geplant ist.
- wenn Sie jemals Augenerkrankungen oder Augenbehandlungen hatten.

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt,

- wenn es bei Ihnen plötzlich zu einem Sehverlust kommt.
- wenn bei Ihnen Anzeichen einer möglichen Augeninfektion oder Augenentzündung auftreten, wie verstärkte Augenrötung, Augenschmerzen, zunehmende Beschwerden am Auge, verschwommenes Sehen oder vermindertes Sehvermögen, eine zunehmende Zahl kleiner Partikel in Ihrem Sichtfeld, erhöhte Lichtempfindlichkeit.

Darüber hinaus ist es wichtig, dass Sie Folgendes wissen:

- Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vabysmo bei gleichzeitiger Behandlung beider Augen wurde nicht untersucht und eine derartige Anwendung kann das Risiko für Nebenwirkungen erhöhen.
- Die Injektion von Vabysmo kann bei einigen Patienten innerhalb von 60 Minuten nach der Injektion zu einem vorübergehenden Anstieg des Drucks im Auge (Augeninnendruck) führen. Ihr Arzt wird diesen nach jeder Injektion kontrollieren.
- Ihr Arzt wird prüfen, ob bei Ihnen andere Risikofaktoren vorliegen, die die Wahrscheinlichkeit für einen Einriss oder eine Ablösung einer der Schichten des hinteren Augenbereichs erhöhen können (Ablösung oder Einriss der Netzhaut oder der Pigmentschicht der Netzhaut [retinales Pigmentepithel]). In diesem Fall muss Vabysmo mit Vorsicht angewendet werden.

Wenn bestimmte Arzneimittel angewendet werden, die auf eine ähnliche Weise wie Vabysmo wirken, besteht das Risiko, dass Blutgerinnsel bestimmte Blutgefäße verschließen (arterielle thromboembolische Ereignisse), was zu einem Herzinfarkt oder Schlaganfall führen kann. Da eine kleine Menge dieser Arzneimittel in das Blut übergeht, besteht nach der Injektion von Vabysmo in das Auge ein theoretisches Risiko für solche Ereignisse.

Es gibt nur begrenzte Erfahrungen mit der Behandlung von:

- Patienten mit aktiven Infektionen.
- Patienten mit nAMD, die 85 Jahre oder älter sind.
- Patienten mit DMÖ aufgrund von Diabetes Typ I.
- Diabetikern mit hohen durchschnittlichen Blutzuckerwerten (HbA1c über 10 %).

- Diabetikern mit einer durch Diabetes verursachten Augenerkrankung, der proliferativen diabetischen Retinopathie.
- Diabetiker mit einem Bluthochdruck von mehr als 140/90 mmHg und Erkrankungen der Blutgefäße.
- Patienten mit DMÖ, die über einen längeren Zeitraum hinweg ihre Injektionen in kürzeren Abständen als alle 8 Wochen erhalten.

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Behandlung von Patienten vor, die über einen längeren Zeitraum hinweg ihre Injektionen in kürzeren Abständen als alle 8 Wochen erhalten, und bei diesen Patienten besteht möglicherweise ein höheres Risiko für Nebenwirkungen.

Es gibt keine Erfahrungen mit der Behandlung von:

- Diabetikern mit unkontrolliertem Bluthochdruck.

Wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft, wird Ihr Arzt diesen Mangel an Informationen bei Ihrer Behandlung mit Vabysmo berücksichtigen.

### **Kinder und Jugendliche**

Die Anwendung von Vabysmo bei Kindern und Jugendlichen wurde nicht untersucht, da die nAMD und das DMÖ hauptsächlich bei Erwachsenen auftreten.

### **Anwendung von Vabysmo zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Vabysmo wurde bei Schwangeren nicht untersucht. Vabysmo darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der mögliche Nutzen überwiegt das mögliche Risiko für das ungeborene Kind.

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Das Stillen wird während der Behandlung mit Vabysmo nicht empfohlen, da nicht bekannt ist, ob Vabysmo in die Muttermilch übergeht.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Vabysmo und für mindestens drei Monate nach Behandlungsende eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Wenn Sie während der Behandlung mit Vabysmo schwanger werden oder vermuten, schwanger zu sein, teilen Sie dies umgehend Ihrem Arzt mit.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Nach Ihrer Injektion von Vabysmo können Sie vorübergehend Sehstörungen (zum Beispiel verschwommenes Sehen) haben. Solange diese anhalten, dürfen Sie nicht Auto fahren und keine Maschinen bedienen.

### **Vabysmo enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

### **3. Wie ist Vabysmo anzuwenden?**

#### **Wie wird Vabysmo verabreicht?**

Die empfohlene Dosis beträgt 6 mg Faricimab.

Neovaskuläre (feuchte) altersabhängige Makuladegeneration (nAMD)

- In den ersten 4 Monaten werden Sie jeden Monat eine Injektion erhalten.
- Danach erhalten Sie Ihre Injektionen möglicherweise in Abständen von bis zu alle 4 Monate. Ihr Arzt wird die Häufigkeit der Injektionen auf Basis des Zustands Ihres Auges festlegen.

Sehverschlechterung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ)

- In den ersten 4 Monaten werden Sie jeden Monat eine Injektion erhalten.
- Danach erhalten Sie Ihre Injektionen möglicherweise in Abständen von bis zu alle 4 Monate. Ihr Arzt wird die Häufigkeit der Injektionen auf Basis des Zustands Ihres Auges festlegen.

#### **Art der Anwendung**

Vabysmo wird Ihnen von einem in der Anwendung von Injektionen in das Auge (intravitreale Injektion) erfahrenen Arzt in Ihr Auge injiziert.

Vor der Injektion wird Ihr Arzt Ihr Auge mit einer desinfizierenden Augenspülung sorgfältig reinigen, um eine Infektion zu vermeiden. Um Schmerzen durch die Injektion zu verringern oder zu verhindern, wird Ihnen Ihr Arzt auch Augentropfen zur Betäubung des Auges (Lokalanästhetikum) verabreichen.

#### **Wie lange dauert die Behandlung mit Vabysmo?**

Es handelt sich um eine langfristige Behandlung, die möglicherweise Monate oder Jahre dauern kann. Ihr Arzt wird den Zustand Ihres Auges regelmäßig kontrollieren, um zu prüfen, ob die Behandlung wirkt. Je nachdem, wie Sie auf die Behandlung mit Vabysmo ansprechen, kann Ihr Arzt Sie auffordern, auf eine häufigere oder seltenere Verabreichung umzustellen.

#### **Wenn Sie die Anwendung von Vabysmo vergessen haben**

Wenn Sie eine Injektion von Vabysmo versäumt haben, vereinbaren Sie mit Ihrem Arzt sobald wie möglich einen neuen Termin.

#### **Wenn Sie die Anwendung von Vabysmo abbrechen**

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie die Behandlung abbrechen. Der Abbruch der Behandlung kann Ihr Risiko für einen Sehverlust erhöhen und zu einer Verschlechterung Ihres Sehvermögens führen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Injektion von Vabysmo sind entweder durch das Arzneimittel selbst bedingt oder können durch den Injektionsvorgang verursacht werden und betreffen vorwiegend das Auge.

## **Einige Nebenwirkungen können schwerwiegend sein**

Suchen Sie bei folgenden Beschwerden **umgehend** Ihren Arzt auf, da es sich um Anzeichen einer allergischen Reaktion, Entzündung oder Infektion handelt:

- Augenschmerzen, zunehmende Beschwerden am Auge, verstärkte Augenrötung, verschwommenes Sehen oder vermindertes Sehvermögen, eine zunehmende Zahl kleiner Partikel in Ihrem Sichtfeld oder erhöhte Lichtempfindlichkeit - dies sind Anzeichen einer möglichen Augeninfektion, Augenentzündung oder einer allergischen Reaktion.
- eine plötzliche Verschlechterung oder Veränderung des Sehvermögens.

## **Andere mögliche Nebenwirkungen**

Andere Nebenwirkungen, die nach der Behandlung mit Vabysmo auftreten können, sind nachfolgend aufgelistet.

Die meisten Nebenwirkungen sind leicht bis mäßig ausgeprägt und verschwinden im Allgemeinen innerhalb einer Woche nach jeder Injektion.

Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn eine der folgenden Nebenwirkungen zu einer schweren Nebenwirkung wird.

**Sehr häufig** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Linsentrübung im Auge (Katarakt)

**Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Einriss der Netzhaut (der Teil im hinteren Augenbereich, der Licht wahrnimmt) oder einer ihrer Schichten
- Ablösung der gelartigen Substanz im Augeninneren (Glaskörperablösung)
- Anstieg des Drucks im Auge (erhöhter Augeninnendruck)
- Blutung aus kleinen Blutgefäßen in der äußeren Schicht des Auges (Bindehautblutung)
- Sich in Ihrem Sichtfeld bewegende Punkte oder dunkle Flecken (Mouches volantes)
- Augenschmerzen
- Vermehrte Tränenbildung (verstärkte Tränensekretion)
- Kratzer auf der Hornhaut, Beschädigung der klaren Schicht des Augapfels, die die Regenbogenhaut bedeckt (Hornhautabschürfung)
- Augenreizung

**Gelegentlich** (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Schwerwiegende Entzündung oder Infektion im Inneren des Auges (Endophthalmitis)
- Entzündung der gelartigen Substanz im Auge/gerötetes Auge (Vitritis)
- Entzündung in der Regenbogenhaut und in deren umliegendem Gewebe im Auge (Iritis, Iridozyklitis, Uveitis)
- Blutung im Auge (Glaskörperblutung)
- Augenbeschwerden
- Juckreiz (Augenjucken)
- Gerötetes Auge (okulare/Bindehauthyperämie)
- Gefühl, etwas im Auge zu haben (Fremdkörpergefühl)
- Verschwommensehen
- Verminderte Sehschärfe
- Schmerzen während des Eingriffs
- Ablösung der Netzhaut

**Selten** (kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen):

- Vorübergehend verminderte Sehschärfe
- Verletzungsbedingte Trübung der Linse (traumatischer Katarakt)

Wenn bestimmte Arzneimittel angewendet werden, die auf eine ähnliche Weise wie Vabysmo wirken, besteht das Risiko, dass Blutgerinnsel bestimmte Blutgefäße verschließen (arterielle thromboembolische Ereignisse), was zu einem Herzinfarkt oder Schlaganfall führen kann. Da eine kleine Menge dieser Arzneimittel in das Blut übergeht, besteht nach der Injektion von Vabysmo in das Auge ein theoretisches Risiko für solche Ereignisse.

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Vabysmo aufzubewahren?**

Ihr Arzt, Apotheker oder das Pflegepersonal ist für die Aufbewahrung dieses Arzneimittels und die ordnungsgemäße Entsorgung von nicht verwendetem Arzneimittel verantwortlich. Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt.

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ und auf dem Etikett nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Die ungeöffnete Durchstechflasche kann vor der Anwendung bis zu 24 Stunden bei Raumtemperatur, 20 °C bis 25 °C, aufbewahrt werden.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Vabysmo enthält**

- Der Wirkstoff ist: Faricimab. 1 ml Injektionslösung enthält 120 mg Faricimab. Jede Durchstechflasche enthält 28,8 mg Faricimab in 0,24 ml Lösung. Dies ergibt eine verwendbare Menge zur Abgabe einer Einzeldosis von 0,05 ml Lösung, die 6 mg Faricimab enthält.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Histidin, Essigsäure 30 %, Methionin, Natriumchlorid, Saccharose, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke.

### **Wie Vabysmo aussieht und Inhalt der Packung**

Vabysmo ist eine klare bis opaleszente, farblose bis bräunlich-gelbe Lösung.

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche und 1 sterile stumpfe 5-µm-Transfer-Filternadel (18 G x 1½", 1,2 mm x 40 mm) nur zur einmaligen Anwendung.

## **Pharmazeutischer Unternehmer**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Straße 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Deutschland

## **Hersteller**

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Straße 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

### **België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.  
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

### **Česká republika**

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

### **Danmark**

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

### **Deutschland**

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

### **Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

### **Ελλάδα**

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

### **España**

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

### **France**

Roche  
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

### **Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

### **Magyarország**

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

### **Malta**

(see Ireland)

### **Nederland**

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

### **Norge**

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

### **Österreich**

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

### **Polska**

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

### **Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**

Roche Pharmaceuticals A/S  
c/o Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.  
Tel: +39 - 039 2471

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

---



Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Vor Beginn der Behandlung:

- Lesen Sie vor der Anwendung von Vabysmo alle Anweisungen sorgfältig durch.
- Das Set von Vabysmo enthält eine Durchstechflasche aus Glas und eine Transfer-Filternadel. Die Durchstechflasche aus Glas ist nur für eine Einzeldosis bestimmt. Die Filternadel ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.
- Vabysmo muss im Kühlschrank bei Temperaturen zwischen 2 °C und 8 °C gelagert werden. **Nicht** einfrieren. **Nicht** schütteln.
- Lassen Sie Vabysmo Raumtemperatur erreichen, 20 °C bis 25 °C, bevor Sie mit der Verabreichung beginnen. Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
- Die Durchstechflasche mit Vabysmo kann bis zu 24 Stunden bei Raumtemperatur aufbewahrt werden.
- Vor der Verabreichung muss die Durchstechflasche mit Vabysmo visuell überprüft werden. Vabysmo ist eine klare bis opaleszente und farblose bis bräunlich-gelbe Lösung. **Nicht** anwenden, wenn Partikel, Trübungen oder Verfärbungen sichtbar sind. **Nicht** anwenden, wenn die Verpackung, Durchstechflasche und/oder Filternadel beschädigt sind oder manipuliert wurden oder wenn das Verfalldatum überschritten ist (siehe **Abbildung A**).
- Die Vorbereitung der intravitrealen Injektion ist unter aseptischen Bedingungen durchzuführen.

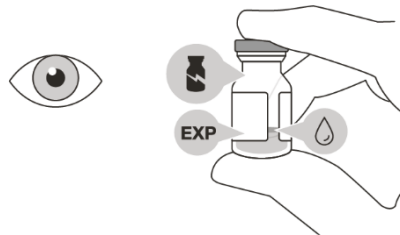


Abbildung A

*Anleitung für den Gebrauch der Durchstechflasche:*

1. Die folgenden Materialien sind bereitzulegen:
  - Eine Durchstechflasche mit Vabysmo (in der Packung enthalten)
  - Eine sterile stumpfe 5- $\mu$ m-Transfer-Filternadel mit 18 G x 1½", 1,2 mm x 40 mm (in der Packung enthalten)
  - Eine sterile 1-ml-Luer-Lock-Spritze mit einer 0,05-ml-Dosismarkierung (in der Packung **nicht enthalten**)
  - Eine sterile Injektionsnadel 30 G x ½" (in der Packung **nicht enthalten**) **Beachten Sie**, dass eine 30-Gauge-Injektionsnadel empfohlen wird, um erhöhte Injektionskräfte zu vermeiden, die bei Nadeln mit kleinerem Durchmesser entstehen könnten.
  - Alkoholtupfer (in der Packung **nicht enthalten**).

- Um sicherzustellen, dass sich die gesamte Flüssigkeit am Boden der Durchstechflasche absetzt, die Durchstechflasche nach der Entnahme aus der Packung aufrecht auf eine ebene Fläche stellen (für ca. 1 Minute) (siehe **Abbildung B**). Vorsichtig mit dem Finger gegen die Durchstechflasche klopfen (siehe **Abbildung C**), da Flüssigkeit oben an der Durchstechflasche haften kann.

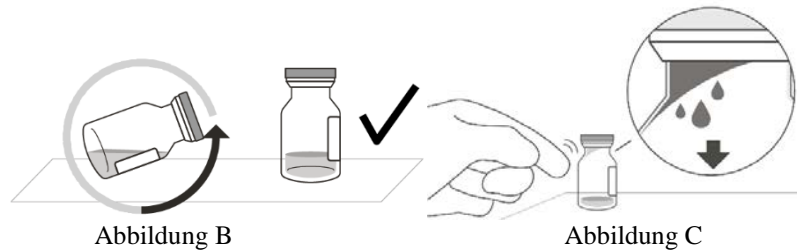


Abbildung B

Abbildung C

- Die Flip-Off-Kappe von der Durchstechflasche entfernen (siehe **Abbildung D**) und das Septum der Durchstechflasche mit einem Alkoholtupfer abwischen (siehe **Abbildung E**).



Abbildung D

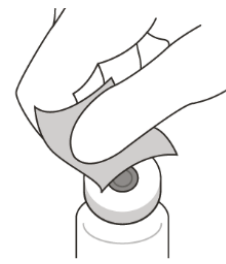


Abbildung E

- Die in der Packung enthaltene Transfer-Filternadel (18 G x 1½") unter aseptischen Bedingungen fest auf eine 1-ml-Luer-Lock-Spritze stecken (siehe **Abbildung F**).

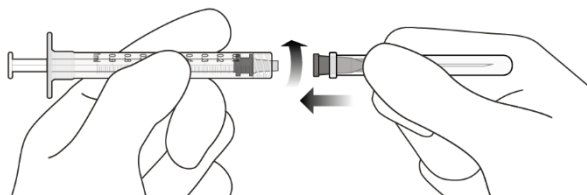


Abbildung F

- Die Transfer-Filternadel unter aseptischen Bedingungen in das Zentrum des Septums der Durchstechflasche stechen (siehe **Abbildung G**), ganz hineindrücken und dann die Durchstechflasche leicht neigen, sodass die Nadel die Unterkante der Durchstechflasche berührt (siehe **Abbildung H**).

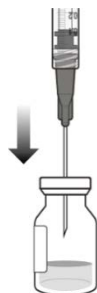


Abbildung G

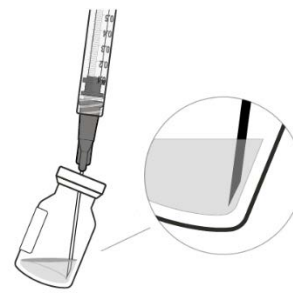


Abbildung H

6. Die Durchstechflasche leicht geneigt halten und **langsam** die gesamte Flüssigkeit aus der Durchstechflasche aufziehen (siehe **Abbildung I**). Die abgeschrägte Kante der Transfer-Filternadel in der Flüssigkeit eingetaucht lassen, um das Aufziehen von Luft zu verhindern.

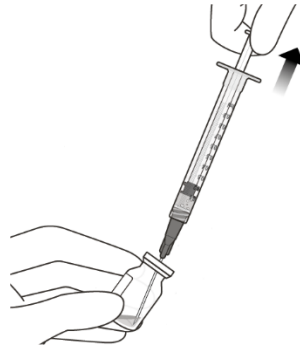


Abbildung I

7. Sicherstellen, dass der Spritzenkolben beim Entleeren der Durchstechflasche ausreichend zurückgezogen wird, um die Transfer-Filternadel vollständig zu entleeren (siehe **Abbildung I**).
8. Die Transfer-Filternadel von der Spritze abnehmen und entsprechend den nationalen Anforderungen beseitigen.

**Die Transfer-Filternadel nicht für die intravitreale Injektion verwenden.**

9. Unter aseptischen Bedingungen eine 30 G x 1/2"-Injektionsnadel fest auf die Luer-Lock-Spritze aufstecken (siehe **Abbildung J**).

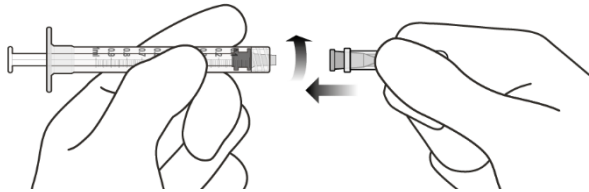


Abbildung J

10. Den Kunststoff-Nadelschutz durch gerades Abziehen vorsichtig von der Nadel entfernen.
11. Zum Überprüfen auf Luftbläschen die Spritze mit der Nadel nach oben halten. Bei vorhandenen Luftbläschen vorsichtig mit dem Finger gegen die Spritze klopfen, bis die Bläschen nach oben steigen (siehe **Abbildung K**).

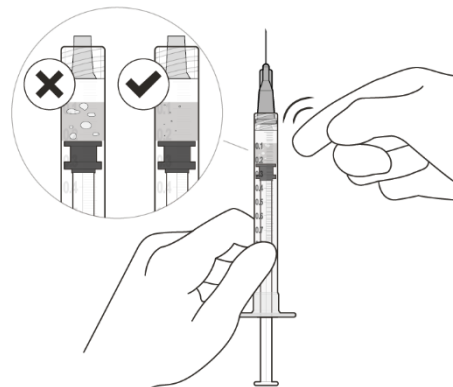


Abbildung K

12. Vorsichtig die Luft aus Spritze und Nadel entfernen und den Spritzenkolben **langsam** so weit nach oben drücken, bis die Spitze des Gummistopfens auf derselben Höhe liegt wie die 0,05-ml-Dosismarkierung auf der Spritze. Die Spritze ist nun bereit für die Injektion (siehe **Abbildung L**). Sicherstellen, dass die Injektion **unmittelbar** nach Vorbereitung der Dosis verabreicht wird.

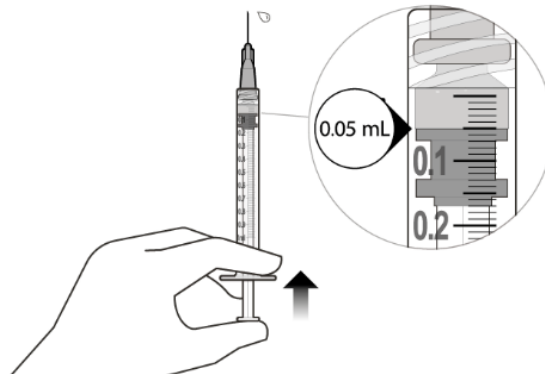


Abbildung L

13. Langsam injizieren, bis der Gummistopfen das Ende der Spritze erreicht hat, um das Volumen von 0,05 ml zu verabreichen. Sicherstellen, dass die volle Dosis abgegeben wurde, indem überprüft wird, dass der Gummistopfen das Ende des Spritzenzylinders erreicht hat.

**Überschüssiges Volumen sollte vor der Injektion verdrängt werden. Die Injektionsdosis muss auf die 0,05-ml-Dosierungsmarke eingestellt werden, um eine Überdosierung zu vermeiden.**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.