



Degeneración macular húmeda relacionada con la edad (DMAE húmeda)



TM

VABYSMO

faricimab-svoa injection 6 mg

¿Qué es VABYSMO?

VABYSMO (faricimab-svoa) es un medicamento recetado, administrado por inyección en el ojo, usado para tratar a los adultos con degeneración macular asociada con la edad (DMAE) neovascular (húmeda) y edema macular diabético (EMD).

No reciba VABYSMO si:

- tiene una infección en o alrededor del ojo.

Consulte la información importante de seguridad adicional en detalle y la información de prescripción completa complementaria.

Es posible que tenga DMAE, pero **no está solo**

La degeneración macular húmeda relacionada con la edad (DMAE húmeda) es la principal causa de pérdida de la visión en personas mayores de 60 años si no se trata. Tener DMAE húmeda puede afectar la claridad de su vista y su vida diaria. La buena noticia es que el tratamiento está disponible. Consulte a su especialista en retina sobre VABYSMO.

¿Por qué VABYSMO?

- **Primer y único tratamiento** diseñado para bloquear las proteínas VEGF y Ang-2*, que pueden provocar fugas e inflamación en el ojo
- **Mejora** la visión rápidamente† y **mantiene los** aumentos de la visión hasta el año 1
- Después de las dosis iniciales, es posible pasar de **1 a 4 meses** sin recibir inyecciones

Qué esperar con VABYSMO

Su especialista en retina tiene la capacidad de personalizar su cronograma de tratamiento en función de sus necesidades de visión. Consulte la [página 10](#) para obtener detalles.

APROBADO:
1-4
MESES



Vea un video para obtener más información sobre VABYSMO

Escanee el código QR con la cámara de su teléfono inteligente.

*Ang-2 = angiopoyetina-2; VEGF = factor de crecimiento endotelial vascular.

†En ensayos clínicos de 665 personas que recibían VABYSMO y 664 que recibían aflibercept, las personas ganaron un promedio de 5 letras al mes para ambos tratamientos.



VABYSMO

faricimab-svoa injection 6 mg

INFORMACIÓN IMPORTANTE DE SEGURIDAD SELECCIONADA

No reciba VABYSMO si usted: (cont.)

- tiene una inflamación activa alrededor del ojo que puede incluir dolor y enrojecimiento.
- es alérgico a VABYSMO o a cualquiera de los ingredientes de VABYSMO.

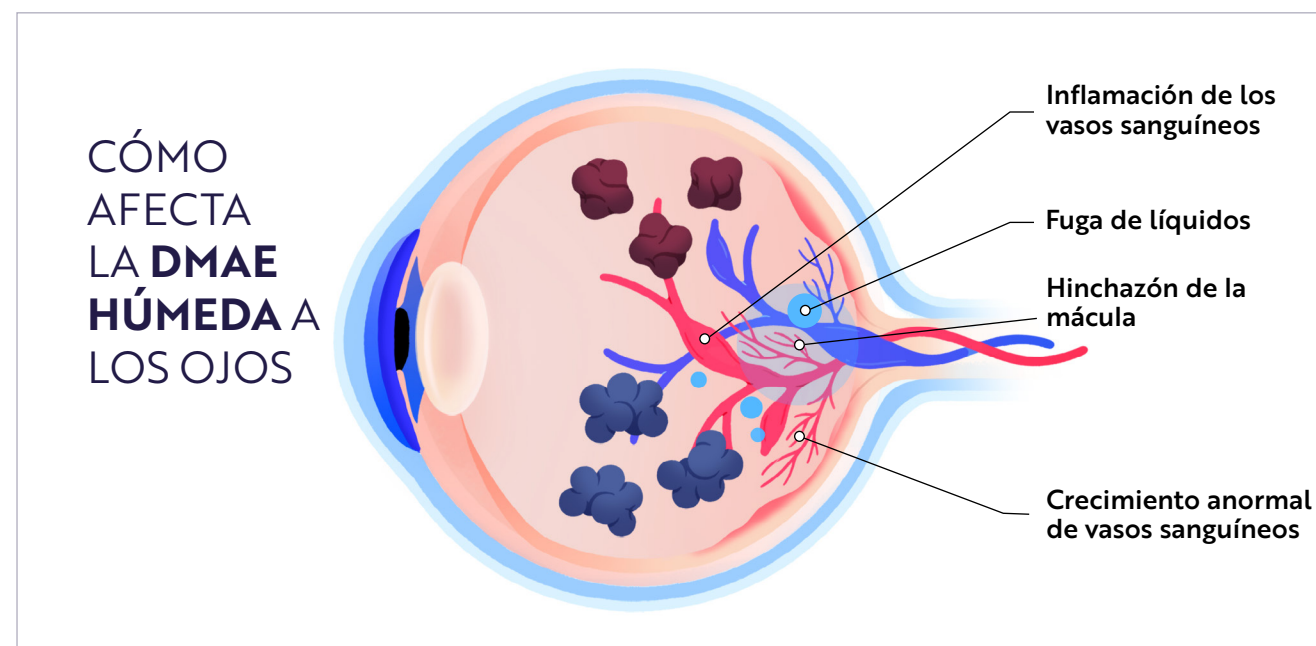
Consulte la [información importante de seguridad](#) adicional en detalle y la [información de prescripción completa complementaria](#).

¿Qué es la degeneración macular húmeda relacionada con la edad?

La **DMAE húmeda** es una afección que puede provocar pérdida de la visión o ceguera con el tiempo. Pero hay maneras de ayudar a controlar la DMAE húmeda. Y saber lo que está sucediendo en su ojo puede ayudarle a comprender mejor cómo funciona el tratamiento.

Esto es lo que sucede en el ojo con la DMAE húmeda:

- Los vasos sanguíneos crecen de manera anormal
- Los vasos sanguíneos anormales filtran líquido a la mácula
- La mácula se hincha, lo que produce visión borrosa y pérdida de la visión



Cómo la DMAE húmeda puede afectar su visión

Puntos ciegos



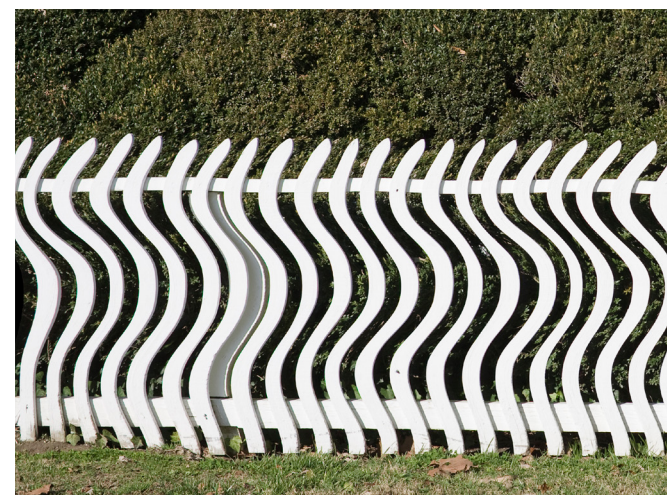
Visión borrosa cerca del centro



Los colores parecen menos vibrantes



Las líneas rectas parecen onduladas



Dificultad para ver con poca iluminación



VABYSMO actúa de forma diferente

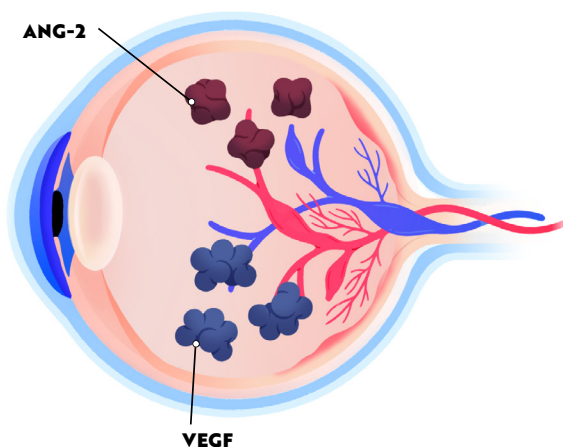
En la **DMAE húmeda**, las proteínas como el VEGF y Ang-2* pueden provocar fugas e hinchazón en el ojo. VABYSMO actúa sobre ambas proteínas.



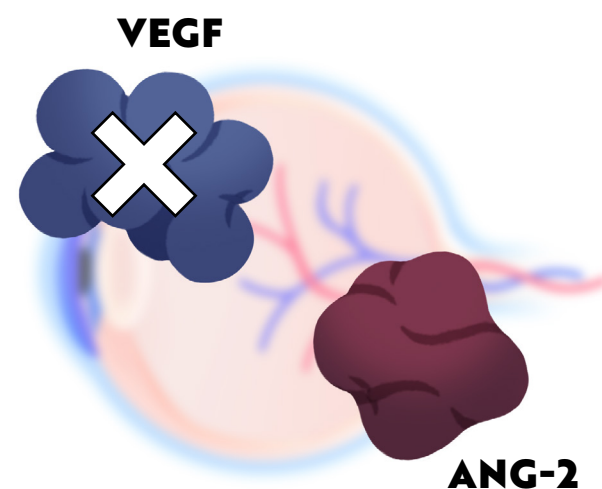
VABYSMO

faricimab-svoa injection 6 mg

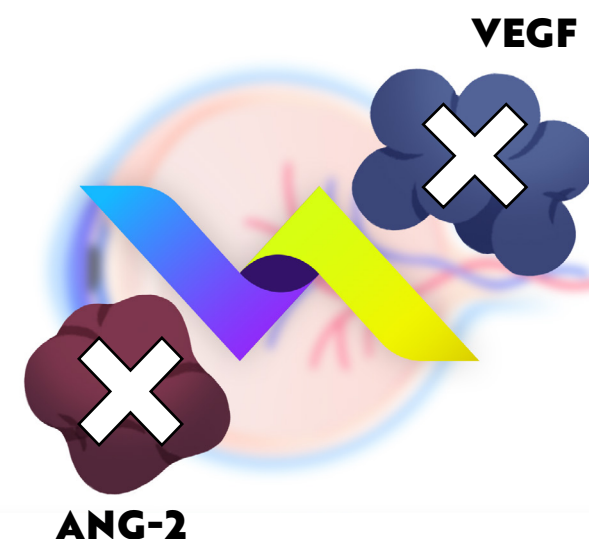
En la DMAE húmeda, dos tipos de proteínas pueden dañar los vasos sanguíneos.



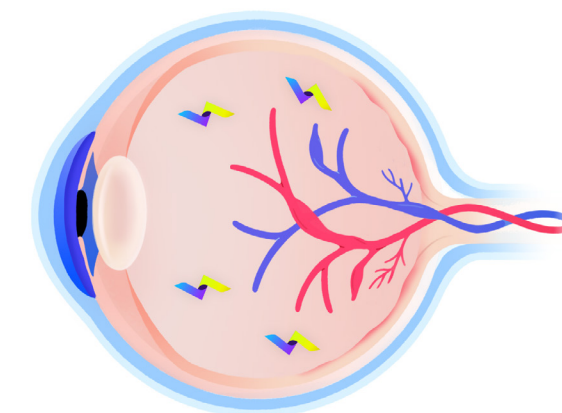
Otros tratamientos bloquean 1 tipo de proteína (VEGF)



VABYSMO está diseñado para bloquear ambos tipos de proteínas



VABYSMO ayuda a reducir el daño a los vasos sanguíneos



*Todavía se está estudiando el impacto del bloqueo de Ang-2 en personas con DMAE húmeda.

INFORMACIÓN IMPORTANTE DE SEGURIDAD SELECCIONADA

¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre VABYSMO?

- Inyecciones como la de VABYSMO pueden causar una infección ocular (endofthalmitis) o la separación de las capas de la retina (desprendimiento de retina).

Consulte la información importante de seguridad adicional en detalle y la información de prescripción completa complementaria.

VABYSMO es el primer y único tratamiento aprobado por la FDA para la pérdida de la visión relacionada con la DMAE húmeda que actúa sobre VEGF y Ang-2.

VABYSMO mejora la visión rápidamente

Estudios clínicos mostraron que las personas tratadas con VABYSMO tuvieron aumentos en la visión similares a los de las personas tratadas con aflibercept.



En promedio, las personas ganaron y mantuvieron **6 letras** en una tabla optométrica en 1 año. frente a aflibercept, con aumentos promedio de 6 letras.

VABYSMO ayudó a las personas a recuperar cierto grado de visión rápidamente después de su primer tratamiento*

*En promedio, las personas ganaron 5 letras en 1 mes, de manera similar al aflibercept.

La seguridad y la efectividad de VABYSMO se evaluaron en 2 estudios clínicos frente a aflibercept con 1329 personas con DMAE húmeda. Después de 4 dosis mensuales, 664 personas recibieron VABYSMO cada 2, 3 o 4 meses en función de su respuesta al tratamiento en los meses 5 y 6. En comparación, 662 personas recibieron aflibercept cada 2 meses (después de 3 dosis iniciales). No se estudiaron cronogramas de administración de dosis más prolongadas para estos pacientes.

INFORMACIÓN IMPORTANTE DE SEGURIDAD SELECCIONADA

¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre VABYSMO? (cont.)

Llame a su proveedor de atención médica de inmediato si tiene aumento del dolor ocular, pérdida de la visión, sensibilidad a la luz o enrojecimiento de la parte blanca del ojo.

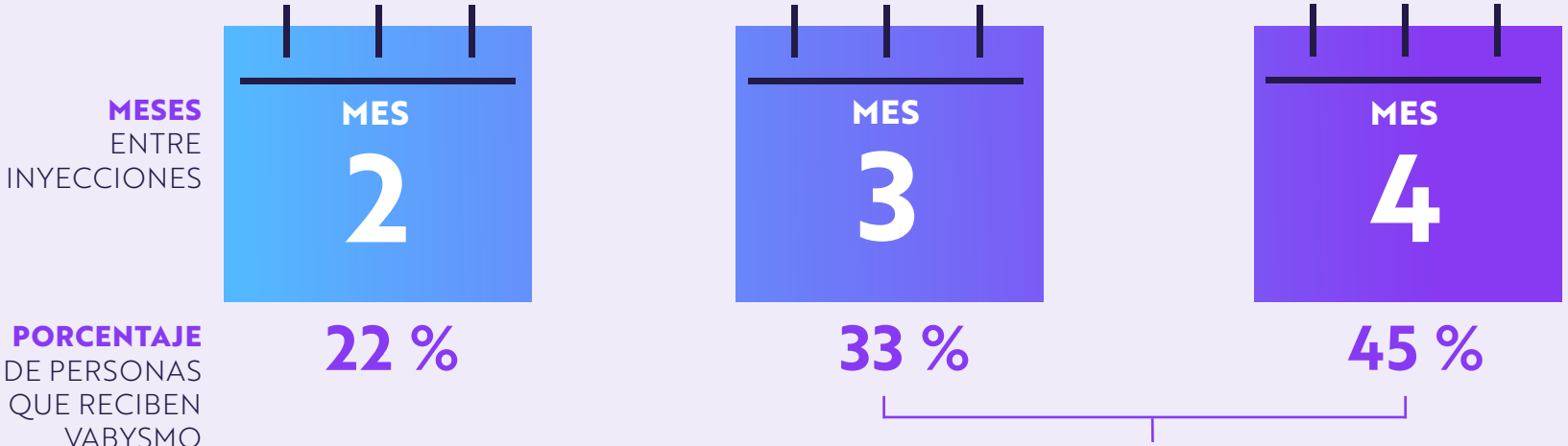
Consulte la información importante de seguridad adicional en detalle y la información de prescripción completa complementaria.

Con VABYSMO, su próximo tratamiento podría estar a **meses de distancia**



Después de 4 dosis mensuales, es posible que su especialista en retina desee hacerle un estudio por imágenes del ojo o una prueba de la visión. Esto ayudará a determinar si puede extender la dosis a 2, 3 o 4 meses.

Resultados de ensayos clínicos en el año 1



Aunque algunos pacientes de los ensayos clínicos pasaron de 3 a 4 meses entre las inyecciones y lo hicieron bien, es posible que esta no sea la experiencia de todos los pacientes. Su especialista en retina puede evaluar su enfermedad de manera diferente a los métodos utilizados en nuestros ensayos.

EN ESTE ESTUDIO, **EL 78 %** DE LAS PERSONAS PUDIERON DEJAR PASAR **3 o 4 meses entre las inyecciones**

Después de 4 dosis mensuales, 664 personas recibieron VABYSMO cada 2, 3 o 4 meses en función de su respuesta al tratamiento en los meses 5 y 6.

En comparación, 662 personas recibieron aflibercept cada 2 meses después de 3 dosis iniciales (no se estudiaron cronogramas de administración de dosis más prolongadas para las personas que recibían aflibercept).

INFORMACIÓN IMPORTANTE DE SEGURIDAD SELECCIONADA
¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre VABYSMO? (cont.)

- VABYSMO puede causar un aumento temporal de la presión en el ojo (presión intraocular), que ocurre 60 minutos después de la inyección.

Consulte la información importante de seguridad adicional en detalle y la información de prescripción completa complementaria.

Estamos comprometidos a ayudar a buscar opciones de asistencia financiera para VABYSMO

Si tiene seguro comercial



PROGRAMA DE COPAGO DE GENENTECH OPHTHALMOLOGY*

El Programa de copago de Genentech Ophthalmology ayuda a las personas elegibles que tienen un seguro médico comercial a sufragar los gastos de bolsillo de VABYSMO. Obtenga más información en [EyeOnCopay.com](https://www.eyecopay.com).

Si tiene un seguro médico público, como Medicare o Medicaid



FUNDACIONES INDEPENDIENTES PARA ASISTENCIA CON COPAGOS†

Si necesita ayuda con el copago de VABYSMO, Genentech Ophthalmology Access Solutions puede referirle a una fundación independiente para recibir asistencia con su copago. Esta es una organización benéfica que brinda asistencia financiera para los tratamientos.

Si es elegible y tiene o no seguro



FUNDACIÓN DE PACIENTES DE GENENTECH‡

Si no tiene cobertura de seguro o tiene inquietudes financieras y cumple con los requisitos de elegibilidad, es posible que pueda obtener tratamiento gratuito de Genentech Patient Foundation.

¿Desea obtener más información?

La línea de apoyo de Genentech Ophthalmology le facilita el acceso rápido a la información y el apoyo que necesita.

Simplemente llame al **(833) EYE-GENE/(833) 393-4363**, luego **presione 0**.

Nuestros representantes están disponibles de **lunes a viernes, de 9 A. M. a 8 P. M.**, hora del este.

12



VABYSMO
faricimab-svoa injection 6 mg

*Se aplican los requisitos de elegibilidad. No es válido para los pacientes que utilizan programas gubernamentales federales o estatales para pagar sus medicamentos y/o la administración de sus medicamentos de Genentech. El paciente debe estar tomando el medicamento de Genentech para una indicación aprobada por la FDA. Consulte los términos y condiciones completos en [EyeOnCopay.com](https://www.eyecopay.com).

†Las fundaciones independientes de asistencia al copago tienen sus propias normas de elegibilidad. No podemos garantizarle que una fundación le ayudará. Solamente podemos derivarlo a una fundación que brinde apoyo para su enfermedad. No respaldamos ni mostramos preferencia económica por ninguna fundación en particular. Las fundaciones a donde lo derivamos no son las únicas que podrían ayudarlo.

‡Si tiene seguro médico, debe intentar obtener otros tipos de asistencia financiera, si están disponibles. También deberá cumplir los requisitos de ingresos. Si no tiene seguro, o si su seguro no cubre su medicamento de Genentech, deberá cumplir una serie de requisitos de ingresos diferentes.

Indicaciones e información importante de seguridad



¿Qué es VABYSMO?

VABYSMO (faricimab-svoa) es un medicamento recetado, administrado por inyección en el ojo, usado para tratar a los adultos con degeneración macular asociada con la edad (DMAE) neovascular (húmeda) y edema macular diabético (EMD).

No reciba VABYSMO si:

- tiene una infección en o alrededor del ojo.
- tiene una inflamación activa alrededor del ojo que puede incluir dolor y enrojecimiento.
- es alérgico a VABYSMO o a cualquiera de los ingredientes de VABYSMO.

¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre VABYSMO?

- Inyecciones como la de VABYSMO pueden causar una infección ocular (endoftalmitis) o la separación de las capas de la retina (desprendimiento de retina). Llame a su proveedor de atención médica de inmediato si tiene aumento del dolor ocular, pérdida de la visión, sensibilidad a la luz o enrojecimiento de la parte blanca del ojo.
- VABYSMO puede causar un aumento temporal de la presión en el ojo (presión intraocular), que ocurre 60 minutos después de la inyección.
- Aunque no son frecuentes, los pacientes que reciben VABYSMO han tenido problemas graves, a veces mortales, relacionados con coágulos de sangre, como ataques cardíacos o accidentes cerebrovasculares (eventos tromboembólicos). En estudios clínicos sobre la DMAE húmeda durante el primer año, 7 de 664 pacientes tratados con VABYSMO informaron dicho evento. En estudios de EMD durante el primer año, 25 de 1262 pacientes tratados con VABYSMO informaron dicho evento.

Antes de recibir VABYSMO, informe a su proveedor de atención médica acerca de todas sus afecciones médicas, incluyendo los siguientes casos:

- Si está embarazada o tiene planes de quedar embarazada. Según cómo VABYSMO interactúa con su cuerpo, puede existir un riesgo potencial para su bebé en gestación. Debe usar un método anticonceptivo antes de la primera inyección, durante el tratamiento con VABYSMO y durante 3 meses después de la última dosis de VABYSMO.
- Si está en período de lactancia o tiene planes de amamantar. Se desconoce si VABYSMO se transmite a la leche materna. Hable con su proveedor de atención médica sobre la mejor manera de alimentar al bebé si recibe VABYSMO.
- Informe a su proveedor de atención médica todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos recetados y de venta libre, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas.

¿Qué debo evitar mientras recibo VABYSMO?

- Su visión puede verse afectada después de recibir una inyección ocular o después de un examen ocular; no conduzca ni use maquinaria hasta que su visión se haya recuperado lo suficiente.

¿Cuáles son los efectos secundarios más frecuentes con VABYSMO?

- El efecto secundario más frecuente con VABYSMO fue la aparición de sangre en la parte blanca del ojo (hemorragia conjuntival).
- Estos no son todos los efectos secundarios posibles de VABYSMO.

Llame a su médico si necesita asesoramiento sobre los efectos secundarios. Puede informar los efectos secundarios a la FDA llamando al **1-800-FDA-1088**. También puede notificar efectos secundarios a Genentech al **1-888-835-2555**.

Consulte la Información de prescripción completa de VABYSMO para obtener Información de seguridad adicional importante.

VABYSMO mejora la visión rápidamente y le da la oportunidad de pasar de 1 a 4 meses sin recibir inyecciones.*



VABYSMO

faricimab-svoa injection 6 mg

¿Su ser querido tiene la DMAE húmeda?

Los recursos para cuidadores están disponibles en [VABYSMO.com/wAMD/Caregivers](https://www.vabysmo.com/wAMD/Caregivers)

*En los ensayos clínicos de 665 personas que recibían VABYSMO y 664 que recibían aflibercept, las personas ganaron un promedio de 5 letras en 1 mes para ambos tratamientos. La dosis aprobada es de 1, 2, 3 o 4 meses entre las inyecciones, después de 4 dosis iniciales. Su cronograma de administración de dosis puede variar y lo determinará su especialista en retina. Consulte la [página 10](#) para obtener detalles.

INFORMACIÓN IMPORTANTE DE SEGURIDAD SELECCIONADA

No reciba VABYSMO si:

- tiene una infección en o alrededor del ojo.
- tiene una inflamación activa alrededor del ojo que puede incluir dolor y enrojecimiento.
- es alérgico a VABYSMO o a cualquiera de los ingredientes de VABYSMO.

Consulte la [información importante de seguridad](#) adicional en detalle y la [información de prescripción completa complementaria](#).

Genentech
A Member of the Roche Group

VABYSMO es una marca comercial registrada de Genentech, Inc.
y el logotipo de VABYSMO es una marca comercial de Genentech, Inc.
©2023 Genentech USA, Inc. 1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080-4990
Todos los derechos reservados. M-US-00014903(v2.0) 02/23

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN
Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar VABYSMO de manera segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa de VABYSMO.

VABYSMO™ (faricimab-svoa) inyección, para uso intravítreo
Aprobación inicial en los EE. UU.: 2022

CAMBIOS RECIENTES IMPORTANTES

Dosificación y administración, Edema macular diabético (2.3) 1/2023

INDICACIONES Y USO

VABYSMO es un factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus siglas en inglés) y un inhibidor de la angiopoyetina 2 (Ang-2) indicado para el tratamiento de pacientes con lo siguiente:

- Degeneración macular asociada a la edad neovascular (DMAEn) [húmeda] (1.1)
- Edema macular diabético (EMD) (1.2)

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Para inyección intravítrea. (2.1)

- **Degeneración macular asociada a la edad neovascular (DMAEn) [húmeda]**
 - La dosis recomendada para VABYSMO es de 6 mg (0.05 ml de solución de 120 mg/ml) administrados mediante inyección intravítrea cada 4 semanas (aproximadamente cada 28 ± 7 días, mensual) en las primeras 4 dosis, seguida de una tomografía de coherencia óptica y evaluaciones de agudeza visual entre 8 y 12 semanas después para informar si se debe administrar una dosis de 6 mg mediante inyección intravítrea en uno de los siguientes tres regímenes: 1) semanas 28 y 44; 2) semanas 24, 36 y 48, o 3) semanas 20, 28, 36 y 44. Aunque en la mayoría de los pacientes no se demostró más eficacia cuando se administró VABYSMO cada 4 semanas, en comparación con cada 8 semanas, algunos pacientes pueden necesitar una dosificación cada 4 semanas (mensual) después de las primeras 4 dosis. Se debe evaluar a los pacientes con regularidad. (2.2)
- **Edema macular diabético (EMD)**
 - Se recomienda administrar VABYSMO siguiendo uno de estos dos regímenes de dosis: 1) 6 mg (0.05 ml de solución de 120 mg/ml) administrados mediante inyección intravítrea cada 4 semanas (aproximadamente cada 28 días \pm 7 días, mensual) en al menos 4 dosis. Si después de al menos 4 dosis se logra la resolución del edema en función del espesor del subcampo central (CST, por sus siglas en inglés) de la mácula, según lo medido por la tomografía de coherencia

óptica, se puede modificar el intervalo de dosificación mediante extensiones con aumentos del intervalo de hasta 4 semanas o reducciones con aumentos del intervalo de hasta 8 semanas, de acuerdo con las evaluaciones del CST y la agudeza visual, o 2) se puede administrar una dosis de 6 mg de VABYSMO cada 4 semanas en las primeras 6 dosis, seguida de una dosis de 6 mg mediante inyección intravítrea en intervalos cada 8 semanas (2 meses). Aunque en la mayoría de los pacientes no se demostró más eficacia cuando se administró VABYSMO cada 4 semanas, en comparación con cada 8 semanas, algunos pacientes pueden necesitar una dosificación cada 4 semanas (mensual) después de las primeras 4 dosis. Se debe evaluar a los pacientes con regularidad. (2.3)

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Inyección: solución de 120 mg/ml en un vial de dosis única (3)

CONTRAINDICACIONES

- Infección ocular o periocular (4.1)
- Inflamación intraocular activa (4.2)
- Hipersensibilidad (4.3)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Después de las inyecciones intravítreas, pueden producirse endoftalmítis y desprendimientos de retina. Se debe indicar a los pacientes que informen sin demora cualquier síntoma que sugiera endoftalmítis o desprendimiento de retina, para permitir el manejo oportuno y adecuado. (5.1)
- Se han observado aumentos de la presión intraocular dentro de los 60 minutos posteriores a una inyección intravítrea. (5.2)
- Existe un posible riesgo de eventos tromboembólicos arteriales (ETA) asociados con la inhibición del VEGF. (5.3)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 5\%$) informadas en pacientes que recibieron VABYSMO fueron cataratas (15%) y hemorragia conjuntival (8%). (6.1)

Para notificar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Genentech al 1-888-835-2555 o con la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) al 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch.

Consulte la sección 17 para obtener INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE.

Revisado: 1/2023

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: ÍNDICE*

1 INDICACIONES Y USO

- 1.1 Degeneración macular asociada a la edad neovascular (DMAEn) [húmeda]
- 1.2 Edema macular diabético (EMD)

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Información general sobre dosificación
- 2.2 Degeneración macular asociada a la edad neovascular (DMAEn) [húmeda]
- 2.3 Edema macular diabético (EMD)
- 2.4 Preparación para la administración
- 2.5 Procedimiento de inyección

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

- 4.1 Infecciones oculares o perioculares
- 4.2 Inflamación intraocular activa
- 4.3 Hipersensibilidad

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Endoftalmítis y desprendimientos de retina
- 5.2 Aumento de la presión intraocular
- 5.3 Eventos tromboembólicos

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 6.2 Inmunogenicidad

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.3 Mujeres y hombres con capacidad reproductiva
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Degeneración macular asociada a la edad neovascular (DMAEn) [húmeda]
- 14.2 Edema macular diabético (EMD)

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANEJO

- 16.1 Presentación
- 16.2 Almacenamiento y manejo

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

* No se enumeran las secciones o subsecciones omitidas de la Información de prescripción completa.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

VABYSMO es un factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y un inhibidor de la angiopoyetina 2 (Ang-2) indicado para el tratamiento de pacientes con lo siguiente:

1.1 Degeneración macular asociada a la edad neovascular (DMAEn) [húmeda]

1.2 Edema macular diabético (EMD)

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Información general sobre dosificación

Para inyección intravítrea. VABYSMO debe ser administrado por un médico calificado. Cada vial debe usarse únicamente para el tratamiento de un solo ojo.

2.2 Degeneración macular asociada a la edad neovascular (DMAEn) [húmeda]

La dosis recomendada para VABYSMO es de 6 mg (0.05 ml de solución de 120 mg/ml) administrados mediante inyección intravítrea cada 4 semanas (aproximadamente cada 28 ± 7 días, mensual) en las primeras 4 dosis, seguida de una tomografía de coherencia óptica y evaluaciones de agudeza visual entre 8 y 12 semanas después para informar si se debe administrar una dosis de 6 mg mediante inyección intravítrea en uno de los siguientes tres regímenes: 1) semanas 28 y 44; 2) semanas 24, 36 y 48 o 3) semanas 20, 28, 36 y 44. Aunque en la mayoría de los pacientes no se demostró más eficacia cuando se administró VABYSMO cada 4 semanas, en comparación con cada 8 semanas, algunos pacientes pueden necesitar una dosificación cada 4 semanas (mensual) después de las primeras 4 dosis. Se debe evaluar a los pacientes con regularidad.

2.3 Edema macular diabético (EMD)

Se recomienda administrar VABYSMO siguiendo uno de estos dos regímenes de dosis: 1) 6 mg (0.05 ml de solución de 120 mg/ml) administrados mediante inyección intravítrea cada 4 semanas (aproximadamente cada $28 \text{ días} \pm 7 \text{ días}$, mensual) en al menos 4 dosis. Si después de al menos 4 dosis se logra la resolución del edema en función del espesor del subcampo central (CST, por sus siglas en inglés) de la mácula, según lo medido por la tomografía de coherencia óptica, se puede modificar el intervalo de dosificación mediante extensiones en intervalos de hasta 4 semanas o reducciones en intervalos de hasta 8 semanas, de acuerdo con las evaluaciones del CST y la agudeza visual, o 2) se puede administrar una dosis de 6 mg de VABYSMO cada 4 semanas en las primeras 6 dosis, seguida de una dosis de 6 mg mediante inyección intravítrea en intervalos de cada 8 semanas (2 meses). Aunque en la mayoría de los pacientes no se demostró más eficacia cuando se administró VABYSMO cada 4 semanas, en comparación con cada 8 semanas, algunos pacientes pueden necesitar una dosificación cada 4 semanas (mensual) después de las primeras 4 dosis. Se debe evaluar a los pacientes con regularidad.

2.4 Preparación para la administración

1. Antes de comenzar:

- Lea todas las instrucciones detenidamente antes de usar VABYSMO.
- El kit de VABYSMO incluye un vial de vidrio y una aguja de transferencia con filtro. El vial de vidrio es para una dosis única. La aguja con filtro es solamente para un solo uso.
- VABYSMO debe almacenarse refrigerado a temperaturas entre $2 \text{ }^{\circ}\text{C}$ y $8 \text{ }^{\circ}\text{C}$ (de $36 \text{ }^{\circ}\text{F}$ a $46 \text{ }^{\circ}\text{F}$). **No** lo congele. **No** lo agite.

- Permita que VABYSMO alcance la temperatura ambiente, entre 20 °C y 25 °C (de 68 °F a 77 °F) antes de proceder con la administración. El vial de VABYSMO se puede mantener a temperatura ambiente durante un máximo de 24 horas. Conserve el vial en la caja original para protegerlo de la luz.
- VABYSMO debe inspeccionarse visualmente antes de la administración para detectar partículas o cambios de color. VABYSMO es una solución líquida de transparente a opalescente y de incolora a un color amarillo parduzco. **No** lo utilice si se observan partículas, turbidez o cambio de color. **No** lo utilice si el empaque, el vial o la aguja de transferencia con filtro están caducados, dañados o alterados (consulte la **Figura A**).
- Utilice una técnica aséptica para preparar la inyección intravítrea.

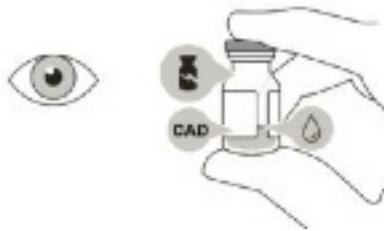


Figura A

2. Reúna los siguientes suministros:
 - Un vial de VABYSMO (incluido)
 - Una aguja estéril de transferencia con filtro, con punta roma, de 5 micras, calibre 18 x 1½ pulgada (incluida)
 - Una jeringa Luer Lock estéril de 1 ml con marca de dosis de 0.05 ml (**no incluida**)
 - Una aguja estéril para inyección, calibre 30 x ½ pulgada (**no incluida**)
Tenga en cuenta que se recomienda utilizar una aguja para inyección calibre 30 para evitar un aumento de la fuerza necesaria para la inyección que podría suceder con agujas de diámetro más pequeño.
 - Torunda con alcohol (**no incluida**).

3. Para asegurarse de que todo el líquido se asiente en el fondo del vial, coloque el vial en posición vertical sobre una superficie plana (durante aproximadamente 1 minuto) después de retirarlo del empaque (consulte la **Figura B**). Golpee suavemente el vial con el dedo (consulte la **Figura C**), ya que el líquido puede adherirse a la parte superior del vial.

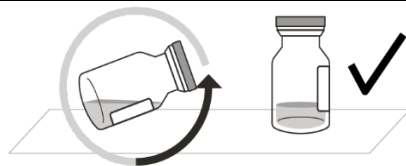


Figura B



Figura C

4. Retire la tapa desprendible del vial (consulte la **Figura D**) y limpie el tapón del vial con una torunda con alcohol (consulte la **Figura E**).



Figura D



Figura E

-
5. Conecte de forma aséptica y firme la aguja de transferencia con filtro calibre 18 x 1½ pulgada incluida a una jeringa Luer Lock de 1 ml (consulte la **Figura F**).
-

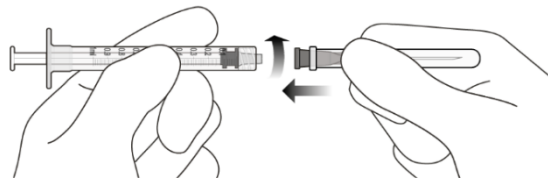


Figura F

-
6. Utilizando una técnica aséptica, introduzca la aguja de transferencia con filtro por el centro del tapón del vial (consulte la **Figura G**), empuje hasta el fondo y luego incline el vial ligeramente de modo que la aguja toque el borde inferior del vial (consulte la **Figura H**).
-

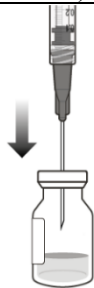


Figura G

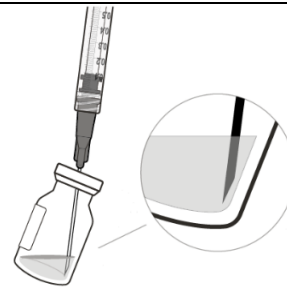


Figura H

-
7. Sostenga el vial ligeramente inclinado y retire **lentamente** todo el líquido del vial (consulte la **Figura I**). Mantenga el bisel de la aguja de transferencia con filtro sumergido en el líquido para evitar que ingrese aire.
-

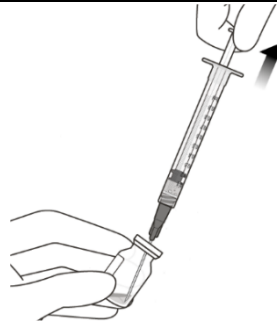


Figura I

-
8. Asegúrese de tirar del vástago del émbolo lo suficientemente hacia atrás al vaciar el vial, para llenar por completo la aguja de transferencia con filtro (consulte la **Figura I**).
-
9. Desconecte la aguja de transferencia con filtro de la jeringa y deséchela de acuerdo con las reglamentaciones locales.
-

No use la aguja de transferencia con filtro para la inyección intravítrea.

-
10. Conecte de forma aséptica y firme la aguja para inyección calibre 30 x ½ pulgada a la jeringa Luer Lock (consulte la **Figura J**).
-

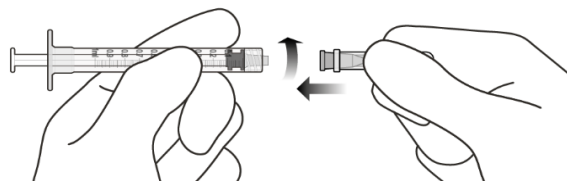


Figura J

-
11. Retire cuidadosamente el protector plástico de la aguja tirando de él hacia afuera de forma recta.
 12. Para verificar si hay burbujas de aire, sostenga la jeringa con la aguja apuntando hacia arriba. Si hay burbujas de aire, golpee suavemente la jeringa con el dedo hasta que las burbujas suban a la parte superior (consulte la **Figura K**).
-

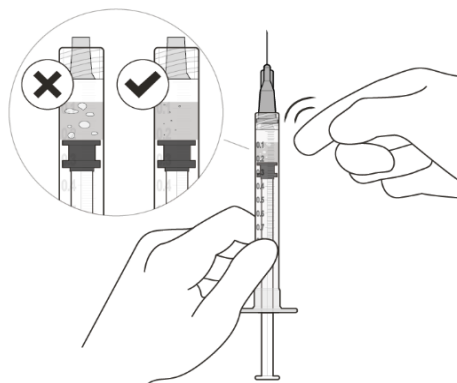


Figura K

-
13. Expulse cuidadosamente el aire de la jeringa y la aguja, y presione lentamente el émbolo para alinear la punta del tapón de goma con la marca de dosis de 0.05 ml. La jeringa estará lista para la inyección (consulte la **Figura L**). Asegúrese de que la inyección se administre inmediatamente después de preparar la dosis.
-

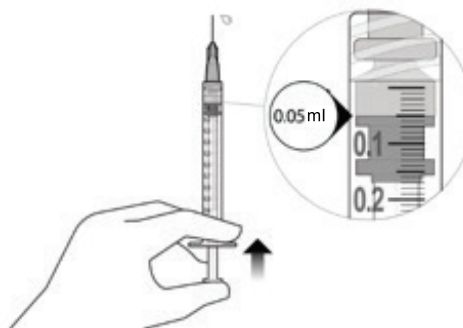


Figura L

2.5 Procedimiento de inyección

El procedimiento de inyección intravítrea debe llevarse a cabo en condiciones asépticas, que incluyen la desinfección quirúrgica de manos, el uso de guantes estériles, un paño estéril y un espéculo palpebral estéril (o equivalente), y se debe disponer de un equipo de paracentesis estéril (si se requiere). Antes de la inyección, se debe administrar la anestesia adecuada y un microbicida de amplio espectro.

Inyecte lentamente hasta que el tapón de goma llegue al final de la jeringa para administrar el volumen de 0.05 ml. Para confirmar que se haya administrado la dosis completa, verifique que el tapón de goma haya llegado al final del cilindro de la jeringa.

Todo medicamento no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con las reglamentaciones locales.

Inmediatamente después de la inyección intravítrea, se debe monitorear a los pacientes para ver si hay elevación de la presión intraocular. Un monitoreo adecuado puede consistir en una verificación de la perfusión de la cabeza del nervio óptico o una tonometría. Si es necesario, debe haber una aguja de paracentesis estéril disponible. Después de la inyección intravítrea, se debe indicar a los pacientes que informen sin demora cualquier síntoma que sugiera endoftalmitis o desprendimiento de retina (p. ej., pérdida de la visión, dolor ocular, enrojecimiento del ojo, fotofobia, visión borrosa) [*consulte Información de asesoramiento para el paciente (17)*]. Cada jeringa debe usarse únicamente para el tratamiento de un solo ojo. Si el ojo contralateral requiere tratamiento, se debe usar una nueva jeringa y se deben cambiar el campo estéril, la jeringa, los guantes, los paños, el espéculo palpebral, el filtro y las agujas para inyección antes de administrar VABYSMO en el otro ojo.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Inyección: solución de 120 mg/ml, de transparente a ligeramente opalescente, de incolora a un color amarillo parduzco en un vial de dosis única.

4 CONTRAINDICACIONES

4.1 Infecciones oculares o perioculares

VABYSMO está contraindicado en pacientes con infecciones oculares o perioculares.

4.2 Inflamación intraocular activa

VABYSMO está contraindicado en pacientes con inflamación intraocular activa.

4.3 Hipersensibilidad

VABYSMO está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al faricimab o a cualquiera de los excipientes de VABYSMO. Las reacciones de hipersensibilidad pueden manifestarse como erupción, prurito, urticaria, eritema o inflamación intraocular grave.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Endoftalmitis y desprendimientos de retina

Las inyecciones intravítreas se han asociado a endoftalmitis y desprendimientos de retina [*consulte Reacciones adversas (6.1)*]. Siempre deben utilizarse técnicas de inyección asépticas adecuadas cuando se administre VABYSMO. Se debe indicar a los pacientes que informen sin demora cualquier síntoma que sugiera endoftalmitis o desprendimiento de retina, para permitir el manejo oportuno y adecuado [*consulte Posología y administración (2.6) e Información de asesoramiento para el paciente (17)*].

5.2 Aumento de la presión intraocular

Se han observado aumentos transitorios de la presión intraocular (PIO) dentro de los 60 minutos posteriores a la inyección intravítrea, incluso con VABYSMO [*consulte Reacciones adversas (6.1)*]. La PIO y la perfusión de la cabeza del nervio óptico deben verificarse y manejarse adecuadamente [*consulte Posología y administración (2.6)*].

5.3 Eventos tromboembólicos

Aunque se observó una tasa baja de eventos tromboembólicos arteriales (ETA) en los ensayos clínicos de VABYSMO, existe un posible riesgo de ETA después del uso intravítreo de inhibidores del VEGF. Los ETA se definen como accidente cerebrovascular no mortal, infarto de miocardio no mortal o muerte vascular (incluidas muertes de causa desconocida).

La incidencia de ETA informados en los estudios de DMAE durante el primer año fue del 1% (7 de 664) en los pacientes tratados con VABYSMO en comparación con el 1% (6 de 662) en los pacientes tratados con aflibercept [consulte Estudios clínicos (14.1)].

La incidencia de ETA informados en los estudios de EMD desde el inicio hasta la semana 100 fue del 5% (64 de 1262) en los pacientes tratados con VABYSMO en comparación con el 5% (32 de 625) en los pacientes tratados con aflibercept [consulte Estudios clínicos (14.2)].

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas potencialmente serias se describen en otra parte de la ficha técnica:

- Hipersensibilidad [consulte Contraindicaciones (4)]
- Endoftalmitis y desprendimientos de retina [consulte Advertencias y precauciones (5.1)]
- Aumento de la presión intraocular [consulte Advertencias y precauciones (5.2)]
- Eventos tromboembólicos [consulte Advertencias y precauciones (5.3)]

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas de otros ensayos clínicos del mismo fármaco u otro, y podrían no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a VABYSMO en 1926 pacientes, lo cual constituyó la población de seguridad en cuatro estudios de fase 3 [consulte Estudios clínicos (14.1, 14.2)].

Tabla 1: Reacciones adversas frecuentes ($\geq 1\%$)

Reacciones adversas	VABYSMO		Control activo (aflibercept)	
	DMAE N=664	EMD N=1262	DMAE N=662	EMD N=625
Cataratas	3%	15%	2%	12%
Hemorragia conjuntival	7%	8%	8%	7%
Miodesopsias	3%	4%	2%	3%
Desgarro del epitelio pigmentario de la retina ^a	3%		1%	
Aumento de la presión intraocular	3%	4%	2%	3%
Dolor ocular	3%	3%	3%	3%
Inflamación intraocular ^b	2%	1%	1%	1%
Irritación ocular	1%	< 1%	< 1%	1%
Aumento del lagrimeo	1%	1%	1%	< 1%
Molestia ocular	1%	1%	< 1%	< 1%

^a Solamente DMAE
^b Incluidos iridociclitis, iritis, uveítis, vitritis

Las reacciones adversas menos frecuentes informadas en < 1% de los pacientes tratados con VABYSMO fueron abrasión corneal, prurito ocular, hiperemia ocular, visión borrosa, sensación de cuerpo extraño, endoftalmitis, hiperemia conjuntival, reducción de la agudeza visual, reducción transitoria de la agudeza visual, hemorragia vítrea, desgarro de la retina y desprendimiento de retina regmatógeno.

6.2 Inmunogenicidad

La inmunogenicidad de VABYSMO se evaluó en muestras de plasma. Los datos de inmunogenicidad reflejaron el porcentaje de pacientes cuyos resultados de la prueba se consideraron positivos para anticuerpos contra VABYSMO en los inmunoensayos. La detección de una respuesta inmunitaria depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad de los ensayos utilizados, la manipulación de las muestras, el momento de la obtención de las muestras, los medicamentos concomitantes y las enfermedades subyacentes. Por estos motivos, comparar la incidencia de anticuerpos contra VABYSMO con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede ser engañoso.

Existe la posibilidad de que haya una respuesta inmunitaria en pacientes tratados con VABYSMO. En los estudios de DMAEn y EMD, la incidencia previa al tratamiento de anticuerpos contra el faricimab fue de aproximadamente 1.8% y 0.8%, respectivamente. Después de iniciar la dosificación, se detectaron anticuerpos contra el faricimab en aproximadamente el 10.4% y el 8.4% de los pacientes con DMAEn y EMD, respectivamente, tratados con VABYSMO entre los estudios y entre los grupos de tratamiento. Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de que haya inmunogenicidad con VABYSMO.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

No hay estudios adecuados y bien controlados de la administración de VABYSMO en mujeres embarazadas.

La administración de VABYSMO a monos hembras preñadas durante todo el período de organogénesis produjo un aumento de la incidencia de abortos con dosis intravenosas (i.v.) 158 veces la exposición humana (en función de la $C_{m\acute{a}x}$) de la dosis máxima recomendada en seres humanos [*consulte Datos en animales*]. En función del mecanismo de acción del VEGF y los inhibidores de Ang-2, existe un posible riesgo para la capacidad reproductiva femenina y para el desarrollo embrionario. VABYSMO no debe usarse durante el embarazo, a menos que el posible beneficio para la paciente supere el posible riesgo para el feto.

Todos los embarazos tienen un riesgo de base de malformaciones congénitas, pérdida y otros resultados adversos. Se desconoce el riesgo de base de malformaciones congénitas importantes y aborto espontáneo para la población indicada. En la población general de EE. UU., el riesgo de base estimado de malformaciones congénitas importantes es del 2% al 4% y de aborto espontáneo es del 15% al 20% de los embarazos clínicamente reconocidos.

Datos

Datos en animales

Se realizó un estudio de toxicidad en el desarrollo embrionario en monos *Cynomolgus* hembras preñadas. Las hembras preñadas recibieron 5 inyecciones i.v. semanales de VABYSMO a partir del día 20 de gestación con 1 o 3 mg/kg. Se observó un aumento no dependiente de la dosis de pérdida del embarazo (abortos) con ambas dosis evaluadas. La exposición sérica ($C_{m\acute{a}x}$) en monos hembras preñadas con la dosis baja de 1 mg/kg fue 158 veces la exposición humana con la dosis intravítrea máxima recomendada de 6 mg una vez cada 4 semanas. No se identificó un nivel sin efectos adversos observables (NOAEL, por sus siglas en inglés) en este estudio.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No hay información sobre la presencia de faricimab en la leche materna, los efectos del fármaco en el lactante o los efectos del fármaco en la producción de leche. Muchos fármacos se

transfieren a la leche materna con una posibilidad de absorción y reacciones adversas en el lactante.

Deben considerarse los beneficios de la lactancia para el desarrollo y la salud junto con la necesidad clínica de la madre de recibir VABYSMO y cualquier posible efecto adverso de VABYSMO en el lactante.

8.3 Mujeres y hombres con capacidad reproductiva

Anticoncepción

Se aconseja a las mujeres con capacidad reproductiva que usen métodos anticonceptivos eficaces antes de la dosis inicial, durante el tratamiento y durante al menos 3 meses después de la última dosis de VABYSMO.

Infertilidad

No se han realizado estudios sobre los efectos del faricimab en la fertilidad humana y se desconoce si el faricimab puede afectar la capacidad reproductiva. En función del mecanismo de acción, el tratamiento con VABYSMO puede representar un riesgo para la capacidad reproductiva.

8.4 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de VABYSMO en pacientes pediátricos.

8.5 Uso geriátrico

En los cuatro estudios clínicos, aproximadamente el 60% (1149/1929) de los pacientes aleatorizados al tratamiento con VABYSMO tenían ≥ 65 años. No se observaron diferencias significativas en la eficacia o la seguridad de faricimab con el aumento de la edad en estos estudios. No es necesario ajustar la dosis en pacientes de 65 años o más.

11 DESCRIPCIÓN

El faricimab-svoa es un anticuerpo humanizado biespecífico de la inmunoglobulina G1 (IgG1) que se une al factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A) y a la angiopoyetina 2 (Ang-2). La región del fragmento cristalizante (Fc) de faricimab se diseñó mediante mutaciones puntuales seleccionadas para suprimir las interacciones de unión con el receptor Fc γ y el receptor neonatal para el Fc (FcRn). El faricimab-svoa tiene un peso molecular total de aproximadamente 149 kDa y se produce mediante tecnología de ADN recombinante utilizando un cultivo celular de mamífero derivado de ovario de hámster chino (CHO, por sus siglas en inglés).

La inyección de VABYSMO (faricimab-svoa) es una solución estéril, de transparente a opalescente, de incolora a un color amarillo parduzco, en un vial de vidrio de dosis única para administración intravítrea. Cada vial de dosis única está diseñado para administrar 0.05 ml (50 microlitros) de solución que contiene 6 mg de faricimab-svoa, L-histidina (155 μ g), L-metionina (52.2 μ g), polisorbato 20 (20 μ g), cloruro de sodio (73.1 μ g), D-sacarosa (2.74 mg) y agua para inyección, ajustado a un pH de 5.5 con ácido acético. El producto no contiene conservadores antimicrobianos.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

El faricimab es un anticuerpo biespecífico humanizado que actúa a través de la inhibición de dos vías mediante la unión a VEGF-A y Ang-2. Al inhibir el VEGF-A, el faricimab suprime la proliferación de células endoteliales, la neovascularización y la permeabilidad vascular. Al inhibir la Ang-2, se cree que el faricimab promueve la estabilidad vascular y desensibiliza los vasos sanguíneos a los efectos del VEGF-A. Los niveles de Ang-2 aumentan en algunos

pacientes con DMAEn y EMD. Aún no se ha establecido la contribución de la inhibición de Ang-2 al efecto del tratamiento y la respuesta clínica para la DMAEn y el EMD.

12.2 Farmacodinámica

El aumento del espesor de la retina, evaluado mediante tomografía de coherencia óptica (OCT, por sus siglas en inglés), se asocia a la DMAEn y al EMD. La filtración de sangre y líquido de la neovascularización coroidea, evaluada mediante angiografía con fluoresceína, se asocia a la DMAEn. Se observaron reducciones en el espesor del subcampo central (CST) en todos los grupos de tratamiento en los cuatro estudios de fase 3 sobre DMAEn y EMD.

12.3 Farmacocinética

Absorción/distribución

Se estima que las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{m\acute{a}x}$) de faricimab ocurren aproximadamente 2 días después de la dosis. Se estima que la $C_{m\acute{a}x}$ media (\pm DE) de faricimab libre (no unido a VEGF-A ni Ang-2) en plasma es de 0.23 (0.07) μ g/ml y de 0.22 (0.07) μ g/ml en pacientes con DMAEn y EMD, respectivamente. Después de administraciones intravítreas repetidas, se prevé que la media de las concentraciones plasmáticas mínimas de faricimab libre será de 0.002 a 0.003 μ g/ml para la dosificación cada 8 semanas. Aunque no se midió directamente en el vítreo, no se espera acumulación de faricimab en el vítreo y no se ha observado acumulación en plasma cuando se administraron dosis repetidas de faricimab en el vítreo.

Metabolismo/eliminación

El metabolismo y la eliminación del faricimab no se han caracterizado en su totalidad. Se espera que el faricimab se catabolice en los lisosomas a pequeños péptidos y aminoácidos, que pueden excretarse por vía renal, de manera similar a la eliminación de la IgG endógena. La semivida sistémica aparente media estimada de faricimab es de 7.5 días.

Poblaciones específicas

La farmacocinética sistémica del faricimab no se vio afectada por el sexo, la raza o la insuficiencia renal de leve a grave (es decir, depuración de creatinina normalizada estimada mediante la ecuación de Cockcroft-Gault: de 15 a 89 ml/min/1.73 m²). Se desconoce el efecto de la insuficiencia renal grave o de cualquier grado de insuficiencia hepática en la farmacocinética de VABYSMO. No se requiere ninguna modificación especial de la dosis para ninguna de las poblaciones estudiadas (p. ej., edad avanzada, sexo, raza).

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

No se dispone de datos de carcinogenicidad o mutagenicidad para la inyección de VABYSMO en animales o seres humanos.

En función de los mecanismos de acción antiVEGF y Ang-2, el tratamiento con VABYSMO puede representar un riesgo para la capacidad reproductiva [*consulte Mujeres y hombres con capacidad reproductiva (8.3)*].

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Degeneración macular asociada a la edad neovascular (DMAEn) [húmeda]

La seguridad y eficacia de VABYSMO se evaluaron en dos estudios aleatorizados, multicéntricos, con doble enmascaramiento, controlados con comparador activo, de 2 años de duración (TENAYA – NCT03823287 y LUCERNE – NCT03823300) en pacientes con DMAEn.

En estos estudios, se inscribió a un total de 1329 pacientes con diagnóstico reciente sin tratamiento previo y 664 pacientes recibieron al menos una dosis de VABYSMO. La edad de los pacientes osciló entre 50 y 99 años, con una media de 75.9 años. Los estudios tuvieron una duración de 2 años y se diseñaron de manera idéntica. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 a uno de dos grupos de tratamiento: 1) 2 mg de aflibercept administrados en dosis fijas cada 8 semanas (c8s) después de tres dosis mensuales iniciales, y 6 mg de VABYSMO (0.05 ml de solución de 120 mg/ml) administrados mediante inyección intravítrea cada 4 semanas (aproximadamente cada 28 ± 7 días, mensual) en las primeras 4 dosis, seguidos de una tomografía de coherencia óptica y evaluaciones de agudeza visual 8 y 12 semanas después para determinar si se debe administrar una dosis de 6 mg (0.05 ml de solución de 120 mg/ml) mediante inyección intravítrea en uno de los siguientes tres regímenes: 1) semanas 28 y 44, (también denominada dosificación c16s); 2) semanas 24, 36 y 48 (también denominada dosificación c12s) o 3) semanas 20, 28, 36 y 44 (también denominada dosificación c8s). Sin embargo, no se ha establecido la utilidad de estos criterios para guiar los intervalos de dosificación.

En la semana 48, después de 4 dosis iniciales mensuales en el grupo de VABYSMO, el 45% de los pacientes recibió la dosificación en las semanas 28 y 44, el 33% de los pacientes recibió la dosificación en las semanas 24, 36 y 48, y el 22% restante de los pacientes recibió la dosificación cada 8 semanas. Estos porcentajes reflejan lo que sucedió durante la realización de estos ensayos e indican que algunos pacientes tuvieron buenos resultados con dos (2) dosis con un intervalo de 16 semanas entre una y otra, o tres (3) dosis con un intervalo de 12 semanas entre una y otra, pero es posible que los porcentajes no se puedan generalizar a una población más amplia con DMAEn por diversos motivos. Los criterios de inclusión/exclusión limitaron la inscripción a un subconjunto selecto de pacientes con DMAEn de diagnóstico reciente sin tratamiento previo y no hay datos empíricos de que se observaría una magnitud similar si los criterios de elegibilidad permitieran una inscripción más amplia. Los criterios de actividad de la enfermedad, que fueron fundamentales para determinar la frecuencia de la dosis, no están validados. Criterios más estrictos habrían cambiado la forma en que se trató a los pacientes, lo que hubiera producido diferentes porcentajes de sujetos en cada cohorte de intervalo de dosis. No hubo un grupo de aflibercept con dosis similares como para hacer una comparación, lo que dificulta la interpretación de los porcentajes.

Ambos estudios demostraron que no hay inferioridad con respecto al control comparador (aflibercept) en el criterio de valoración primario, definido como el cambio medio desde el inicio en la mejor agudeza visual corregida (MAVC), cuando se promedió a lo largo de las visitas de las semanas 40, 44 y 48, y se midió usando la tabla de letras del Estudio de tratamiento temprano de la retinopatía diabética (ETDRS, por sus siglas en inglés). El análisis del criterio de valoración primario fue una comparación de no inferioridad para el cambio medio en la MAVC entre el grupo de aflibercept y el grupo de VABYSMO. El límite inferior del intervalo de confianza del 95% para el cambio medio en la MAVC no podía ser inferior a letras menos 4 para declarar la no inferioridad. En ambos estudios, los pacientes tratados con VABYSMO tuvieron un cambio medio no inferior desde el inicio en la MAVC, en comparación con los pacientes tratados con aflibercept. Los resultados detallados de ambos estudios se muestran en la Tabla 2, la Figura 1 y la Figura 2 a continuación. No se ha revisado la eficacia clínica para el segundo año del estudio.

Tabla 2: Resultados del criterio de valoración primario^a en los estudios TENAYA y LUCERNE

	TENAYA		LUCERNE	
	VABYSMO N = 334	Aflibercept N = 337	VABYSMO N = 331	Aflibercept N = 327
Cambio medio en la MAVC, según lo medido por el puntaje de letras del ETDRS desde el inicio (IC del 95%)	5.8 (4.6, 7.1)	5.1 (3.9, 6.4)	6.6 (5.3, 7.8)	6.6 (5.3, 7.8)
Diferencia en la media de LS (IC del 95%)	0.7 (-1.1, 2.5)		0.0 (-1.7, 1.8)	

^a Promedio de las semanas 40, 44 y 48

MAVC: mejor agudeza visual corregida

ETDRS: Estudio de tratamiento temprano de la retinopatía diabética

IC: intervalo de confianza

LS: mínimos cuadrados

Figura 1: Cambio medio en la agudeza visual desde el inicio hasta la semana 48 en TENAYA

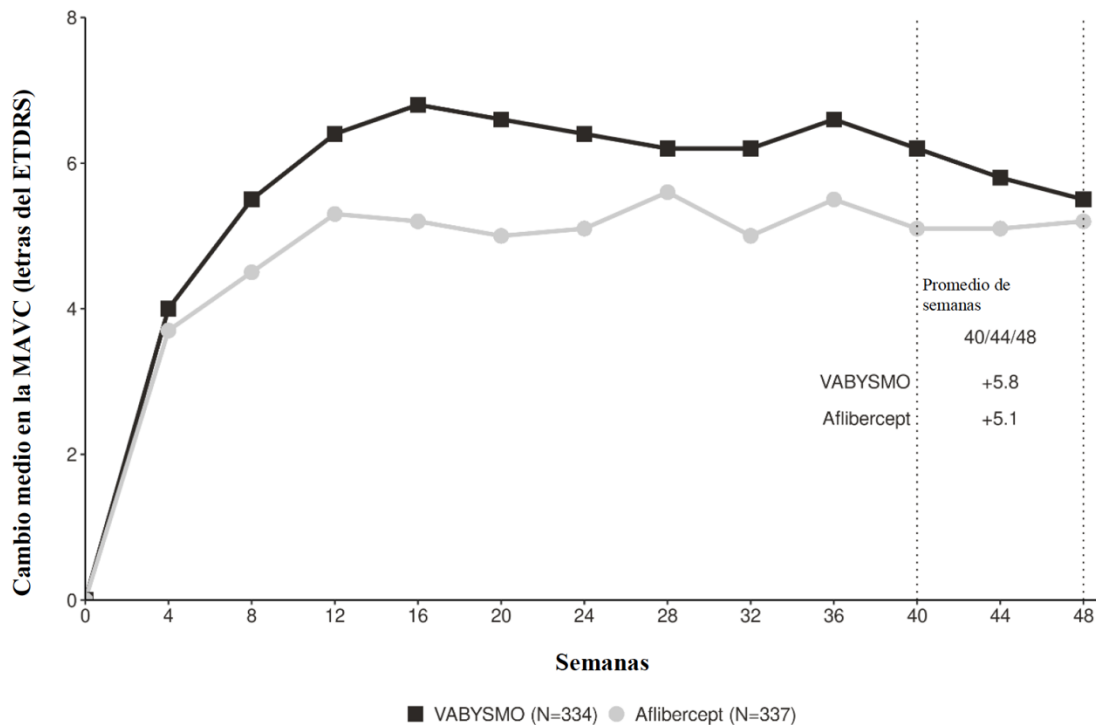
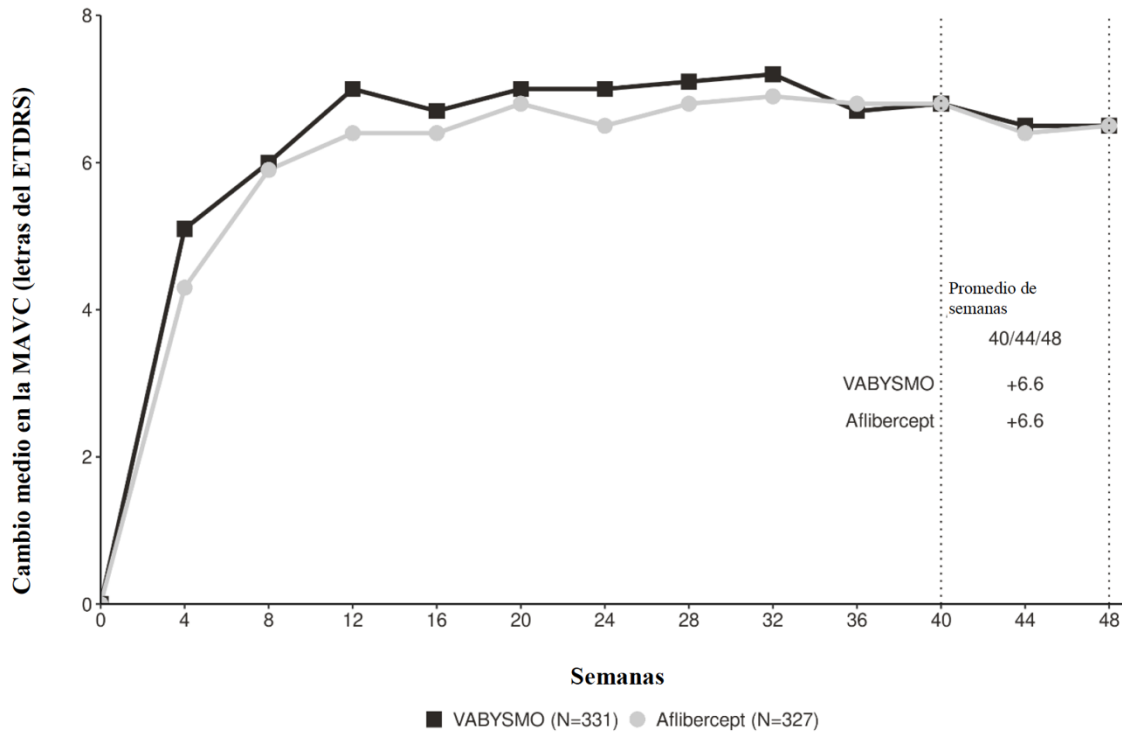


Figura 2: Cambio medio en la agudeza visual desde el inicio hasta la semana 48 en LUCERNE



Los efectos del tratamiento en los subgrupos evaluables (p. ej., edad, sexo, raza, agudeza visual inicial) de cada estudio fueron congruentes con los resultados de la población general.

14.2 Edema macular diabético (EMD)

La seguridad y la eficacia de VABYSMO se evaluaron en dos estudios aleatorizados, multicéntricos, con doble enmascaramiento, controlados con comparador activo, de 2 años de duración (YOSEMITE – NCT03622580 y RHINE – NCT03622593) en pacientes con EMD.

En los dos estudios se inscribió a un total de 1891 pacientes diabéticos y en total 1262 pacientes recibieron tratamiento con al menos una dosis de VABYSMO. La edad de los pacientes osciló entre 24 y 91 años, con una media de 62.2 años. La población general incluyó pacientes sin tratamiento antiVEGF previo (78%) y pacientes que habían sido tratados previamente con un inhibidor del VEGF antes de participar en el estudio (22%).

Los estudios tuvieron una duración de 2 años y se diseñaron de manera idéntica. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1:1 a uno de los tres regímenes de tratamiento: 1) aflibercept c8s, los pacientes recibieron 2 mg de aflibercept en dosis fijas administradas cada 8 semanas (c8s) después de las primeras cinco dosis mensuales; 2) VABYSMO c8s, los pacientes recibieron 6 mg de VABYSMO en dosis fijas administradas c8s después de las primeras seis dosis mensuales; y 3) VABYSMO variable, los pacientes recibieron 6 mg de VABYSMO administrados cada 4 semanas en al menos 4 dosis y hasta que el espesor del subcampo central (CST) de la mácula, medido por la tomografía de coherencia óptica, fuera inferior a aproximadamente 325 micras, entonces se modificaba el intervalo de dosificación mediante extensiones del intervalo de hasta 4 semanas o reducciones con intervalos de hasta 8 semanas, de acuerdo con los criterios del CST y de actividad de la enfermedad de agudeza visual en las visitas de dosificación del fármaco del estudio.

Después de 4 dosis iniciales mensuales, los pacientes del grupo de VABYSMO variable recibieron entre un mínimo de 1 y un máximo de 21 inyecciones en total (promedio de 7 inyecciones) hasta la semana 96 inclusive. En la semana 56 el 32% de los pacientes había completado al menos un intervalo c12s seguido de un intervalo c16s completo. El 17% de los pacientes recibió tratamiento en intervalos de dosificación c8s o c4s hasta la semana 56 (el 7% solo c4s). Estos porcentajes reflejan lo que sucedió durante la realización de estos ensayos, pero es posible que los porcentajes no se puedan generalizar a una población más amplia con EMD.

Los criterios de inclusión/exclusión limitaron la inscripción a un subconjunto selecto de pacientes con EMD y no hay datos empíricos de que se observaría una magnitud similar si los criterios de elegibilidad permitieran una inscripción más amplia. Los criterios de actividad de la enfermedad, que fueron fundamentales para determinar la frecuencia de la dosis, no están validados. Criterios distintos habrían cambiado la forma en que se trató a los pacientes dando como resultado diferentes porcentajes de sujetos en cada cohorte de intervalo de dosis. No hubo un grupo de aflibercept con dosis similares como para hacer una comparación, lo que dificulta la interpretación de los porcentajes.

Ambos estudios demostraron que no hay inferioridad con respecto al control comparador (aflibercept) en el criterio de valoración primario, definido como el cambio medio desde el inicio en la MAVC en el año 1 (promedio de las visitas de las semanas 48, 52 y 56), medido por el puntaje de letras del ETDRS. El análisis del criterio de valoración primario fue una comparación de no inferioridad para el cambio medio en la MAVC entre el grupo de aflibercept y el grupo de VABYSMO. El límite inferior del intervalo de confianza del 97.5% para el cambio medio en la MAVC no podía ser inferior a letras menos 4 para declarar la no inferioridad. En ambos estudios, los pacientes tratados con VABYSMO c8s y VABYSMO variable tuvieron un cambio medio no inferior en la MAVC con respecto al inicio, en comparación con los pacientes tratados con aflibercept c8s en el criterio de valoración del año 1. Los resultados detallados de ambos estudios se muestran en la Tabla 3, la Figura 3 y la Figura 4 a continuación.

Tabla 3: Resultados de eficacia en el Año 1^a y el Año 2^b en los estudios YOSEMITE y RHINE

	YOSEMITE						RHINE					
	Año 1			Año 2			Año 1			Año 2		
	VABYSMO C8s N = 315	VABYSMO variable N = 313	Aflibercept C8s N = 312	VABYSMO C8s N = 262	VABYSMO variable N = 270	Aflibercept C8s N = 259	VABYSMO C8s N = 317	VABYSMO variable N = 319	Aflibercept C8s N = 315	VABYSMO C8s N = 259	VABYSMO variable N = 282	Aflibercept C8s N = 254
Cambio medio en la MAVC, según lo medido por el puntaje de letras del ETDRS desde el inicio (IC del 97.5% en el año 1 e IC del 95% en el año 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)	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)
Diferencia en la media de LS (IC del 97.5% en el año 1 e IC del 95% en el año 2)	-0.2 (-2.0, 1.6)	0.7 (-1.1, 2.5)		-0.7 ^c	-0.7 ^c		1.5 (-0.1, 3.2)	0.5 (-1.1, 2.1)		1.5 ^c	0.7 ^c	

^aPromedio de las semanas 48, 52 y 56

^bPromedio de las semanas 92, 96 y 100

^cNo hubo margen de no inferioridad disponible para el año 2

MAVC: mejor agudeza visual corregida

ETDRS: Estudio de tratamiento temprano de la retinopatía diabética

IC: intervalo de confianza

LS: mínimos cuadrados

Figura 3: Cambio medio en la agudeza visual desde el inicio hasta el Año 2 (semana 100) en YOSEMITE

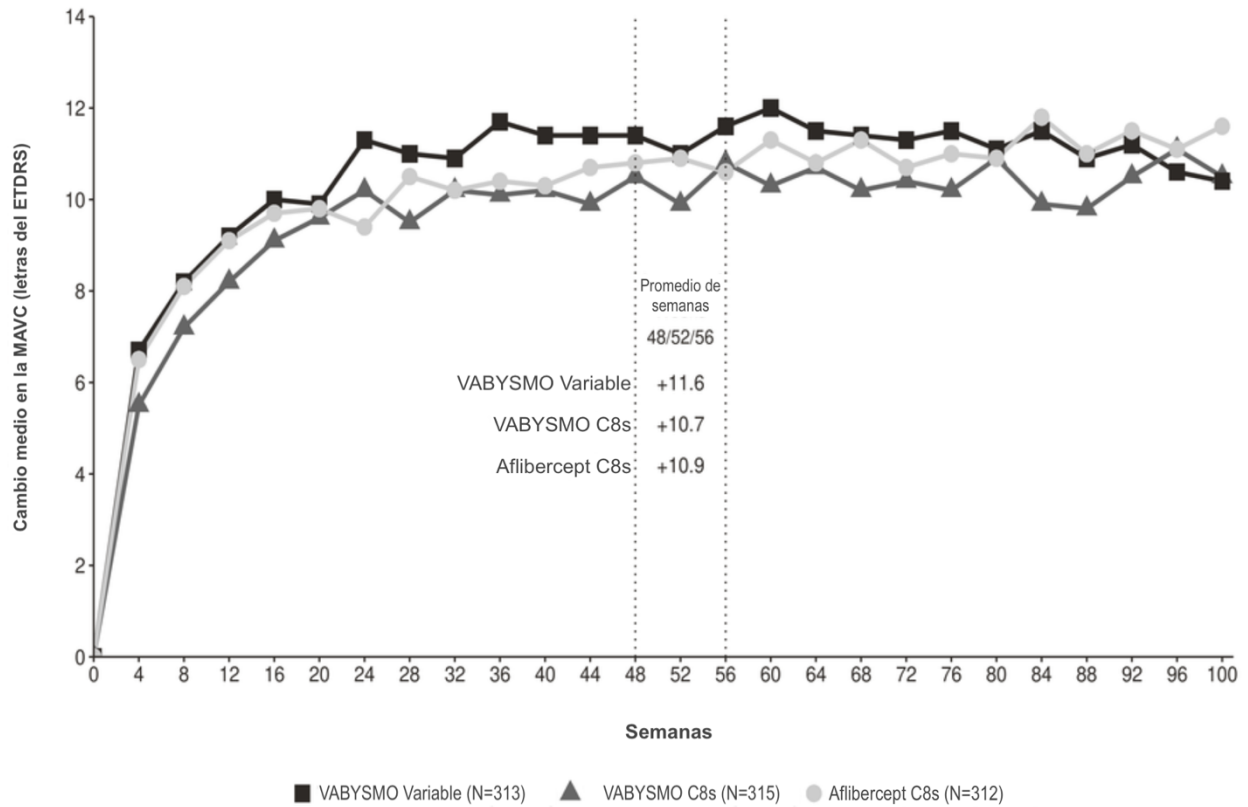
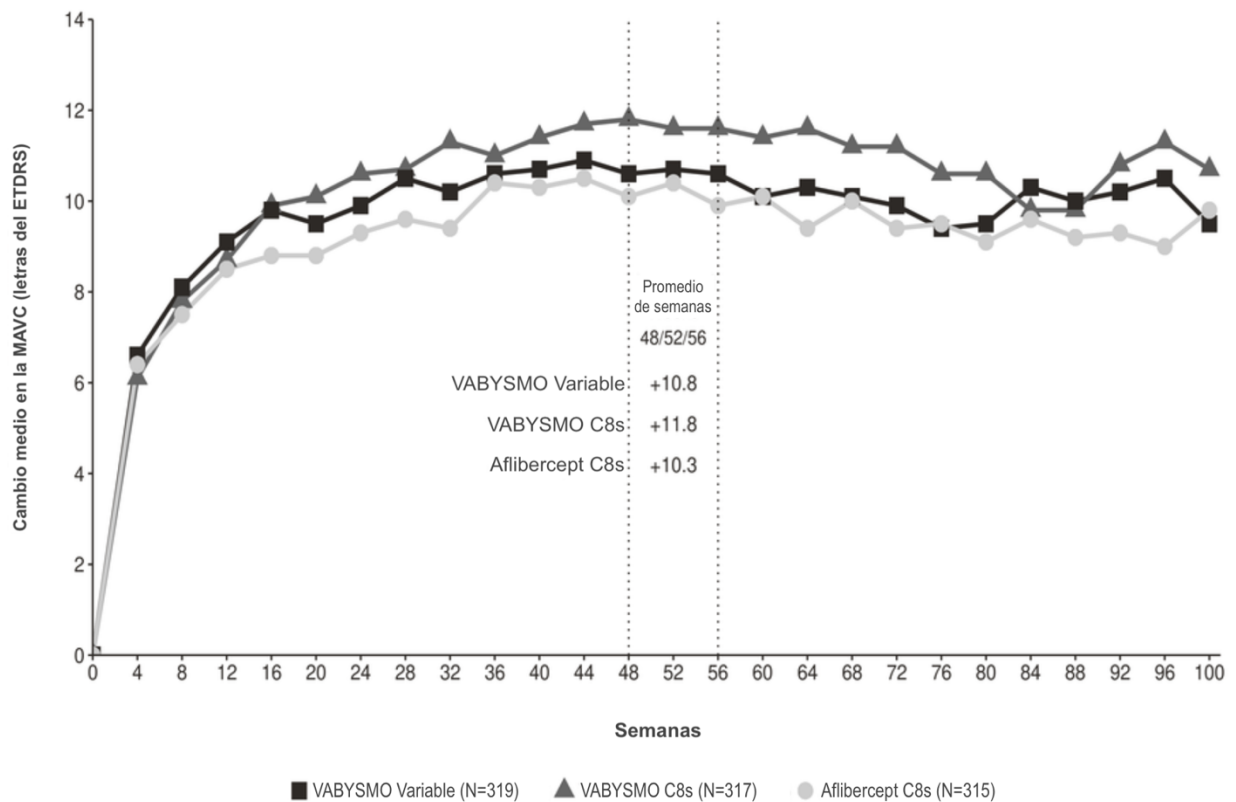


Figura 4: Cambio medio en la agudeza visual desde el inicio hasta el Año 2 (semana 100) en RHINE



Los efectos del tratamiento en el subgrupo de pacientes sin tratamiento antiVEGF previo antes de participar en el estudio fueron similares a los observados en la población general. Los efectos del tratamiento en los subgrupos evaluables (p. ej., por edad, sexo, raza, HbA1c inicial, agudeza visual inicial) de cada estudio fueron en general congruentes con los resultados de la población general.

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANEJO

16.1 Presentación

La inyección de VABYSMO (faricimab-svoa) se suministra como una solución de 120 mg/ml, de transparente a opalescente, de incolora a un color amarillo parduzco, en un vial de vidrio de dosis única. Cada vial de vidrio contiene una cantidad excedente para permitir la administración de una dosis única de 0.05 ml de solución que contiene 6 mg de VABYSMO. Cada caja de VABYSMO (NDC 50242-096-01) contiene un vial de vidrio y una aguja estéril de transferencia con filtro, con punta roma, de 5 micras (calibre 18 x 1½ pulgada, 1.2 mm x 40 mm).

16.2 Almacenamiento y manejo

Almacene VABYSMO en el refrigerador a una temperatura entre 2 °C y 8 °C (de 36 °F a 46 °F). No lo congele. No lo agite. Conserve el vial en la caja original para protegerlo de la luz.

Antes del uso, el vial de vidrio de VABYSMO sin abrir se puede mantener a temperatura ambiente, entre 20 °C y 25 °C (de 68 °F a 77 °F), durante un máximo de 24 horas. Asegúrese de que la inyección se administre inmediatamente después de preparar la dosis.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Informe a los pacientes que, en los días posteriores a la administración de VABYSMO, los pacientes corren el riesgo de presentar endoftalmitis. Si el ojo se vuelve rojo, sensible a la luz, doloroso o presenta un cambio en la visión, aconseje al paciente que busque atención inmediata de un oftalmólogo [*consulte Advertencias y precauciones (5)*].

Los pacientes pueden sufrir alteraciones visuales temporales después de una inyección intravítrea con VABYSMO y los exámenes oculares asociados [*consulte Reacciones adversas (6)*]. Aconseje a los pacientes que no conduzcan ni usen maquinaria hasta que la función visual se haya recuperado lo suficiente.

VABYSMO™ [faricimab-svoa]

Fabricado por:

Genentech, Inc.

Miembro del Grupo Roche

1 DNA Way

South San Francisco, CA 94080-4990

N.º de licencia de EE. UU.: 1048

VABYSMO es una marca comercial de Genentech, Inc.

©2023 Genentech, Inc.

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use VABYSMO safely and effectively. See full prescribing information for VABYSMO.

VABYSMO™ (faricimab-svoa) injection, for intravitreal use

Initial U.S. Approval: 2022

RECENT MAJOR CHANGES

Dosage and Administration, Diabetic Macular Edema (2.3) 1/2023

INDICATIONS AND USAGE

VABYSMO is a vascular endothelial growth factor (VEGF) and angiopoietin-2 (Ang-2) inhibitor indicated for the treatment of patients with:

- Neovascular (Wet) Age-Related Macular Degeneration (nAMD) (1.1)
- Diabetic Macular Edema (DME) (1.2)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

For intravitreal injection. (2.1)

- **Neovascular (Wet) Age-Related Macular Degeneration (nAMD)**
 - The recommended dose for VABYSMO is 6 mg (0.05 mL of 120 mg/mL solution) administered by intravitreal injection every 4 weeks (approximately every 28 ± 7 days, monthly) for the first 4 doses, followed by optical coherence tomography and visual acuity evaluations 8 and 12 weeks later to inform whether to give a 6 mg dose via intravitreal injection on one of the following three regimens: 1) Weeks 28 and 44; 2) Weeks 24, 36 and 48; or 3) Weeks 20, 28, 36 and 44. Although additional efficacy was not demonstrated in most patients when VABYSMO was dosed every 4 weeks compared to every 8 weeks, some patients may need every 4 week (monthly) dosing after the first 4 doses. Patients should be assessed regularly. (2.2)
- **Diabetic Macular Edema (DME)**
 - VABYSMO is recommended to be dosed by following one of these two dose regimens: 1) 6 mg (0.05 mL of 120 mg/mL solution) administered by intravitreal injection every 4 weeks (approximately every 28 days ± 7 days, monthly) for at least 4 doses. If after at least 4 doses, resolution of edema based on the central subfield thickness (CST) of the macula as measured by optical coherence tomography is

achieved, then the interval of dosing may be modified by extensions of up to 4 week interval increments or reductions of up to 8 week interval increments based on CST and visual acuity evaluations; or 2) 6 mg dose of VABYSMO can be administered every 4 weeks for the first 6 doses, followed by 6 mg dose via intravitreal injection at intervals of every 8 weeks (2 months). Although additional efficacy was not demonstrated in most patients when VABYSMO was dosed every 4 weeks compared to every 8 weeks, some patients may need every 4 week (monthly) dosing after the first 4 doses. Patients should be assessed regularly. (2.3)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: 120 mg/mL solution in a single-dose vial (3)

CONTRAINDICATIONS

- Ocular or periocular infection (4.1)
- Active intraocular inflammation (4.2)
- Hypersensitivity (4.3)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Endophthalmitis and retinal detachments may occur following intravitreal injections. Patients should be instructed to report any symptoms suggestive of endophthalmitis or retinal detachment without delay, to permit prompt and appropriate management. (5.1)
- Increases in intraocular pressure have been seen within 60 minutes of an intravitreal injection. (5.2)
- There is a potential risk of arterial thromboembolic events (ATEs) associated with VEGF inhibition. (5.3)

ADVERSE REACTIONS

The most common adverse reactions (≥ 5%) reported in patients receiving VABYSMO were cataract (15%) and conjunctival hemorrhage (8%). (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Genentech at 1-888-835-2555 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION.

Revised: 1/2023

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE

- 1.1 Neovascular (Wet) Age-Related Macular Degeneration (nAMD)
- 1.2 Diabetic Macular Edema (DME)

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 General Dosing Information
- 2.2 Neovascular (Wet) Age-Related Macular Degeneration (nAMD)
- 2.3 Diabetic Macular Edema (DME)
- 2.4 Preparation for Administration
- 2.5 Injection Procedure

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

- 4.1 Ocular or Periocular Infections
- 4.2 Active Intraocular Inflammation
- 4.3 Hypersensitivity

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Endophthalmitis and Retinal Detachments
- 5.2 Increase in Intraocular Pressure
- 5.3 Thromboembolic Events

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Immunogenicity

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.3 Females and Males of Reproductive Potential
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

- 14.1 Neovascular (Wet) Age-Related Macular Degeneration (nAMD)
- 14.2 Diabetic Macular Edema (DME)

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

- 16.1 How Supplied
- 16.2 Storage and Handling

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

VABYSMO is a vascular endothelial growth factor (VEGF) and angiopoietin 2 (Ang-2) inhibitor indicated for the treatment of patients with:

1.1 Neovascular (wet) Age-Related Macular Degeneration (nAMD)

1.2 Diabetic Macular Edema (DME)

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 General Dosing Information

For intravitreal injection. VABYSMO must be administered by a qualified physician. Each vial should only be used for the treatment of a single eye.

2.2 Neovascular (wet) Age-Related Macular Degeneration (nAMD)

The recommended dose for VABYSMO is 6 mg (0.05 mL of 120 mg/mL solution) administered by intravitreal injection every 4 weeks (approximately every 28 ± 7 days, monthly) for the first 4 doses, followed by optical coherence tomography and visual acuity evaluations 8 and 12 weeks later to inform whether to give a 6 mg dose via intravitreal injection on one of the following three regimens: 1) Weeks 28 and 44; 2) Weeks 24, 36 and 48; or 3) Weeks 20, 28, 36 and 44. Although additional efficacy was not demonstrated in most patients when VABYSMO was dosed every 4 weeks compared to every 8 weeks, some patients may need every 4 week (monthly) dosing after the first 4 doses. Patients should be assessed regularly.

2.3 Diabetic Macular Edema (DME)

VABYSMO is recommended to be dosed by following one of these two dose regimens: 1) 6 mg (0.05 mL of 120 mg/mL solution) administered by intravitreal injection every 4 weeks (approximately every 28 days \pm 7 days, monthly) for at least 4 doses. If after at least 4 doses, resolution of edema based on the central subfield thickness (CST) of the macula as measured by optical coherence tomography is achieved, then the interval of dosing may be modified by extensions of up to 4 week interval increments or reductions of up to 8 week interval increments based on CST and visual acuity evaluations; or 2) 6 mg dose of VABYSMO can be administered every 4 weeks for the first 6 doses, followed by 6 mg dose via intravitreal injection at intervals of every 8 weeks (2 months). Although additional efficacy was not demonstrated in most patients when VABYSMO was dosed every 4 weeks compared to every 8 weeks, some patients may need every 4 week (monthly) dosing after the first 4 doses. Patients should be assessed regularly.

2.4 Preparation for Administration

1. Before you start:

- Read all the instructions carefully before using VABYSMO.
- The VABYSMO kit includes a glass vial and transfer filter needle. The glass vial is for a single dose only. The filter needle is for single use only.
- VABYSMO should be stored refrigerated at temperatures between 2°C to 8°C (36°F to 46°F). **Do not** freeze. **Do not** shake.

- Allow VABYSMO to reach room temperature, 20°C to 25°C (68°F to 77°F) before proceeding with the administration. The VABYSMO vial may be kept at room temperature for up to 24 hours. Keep the vial in the original carton to protect from light.
- VABYSMO should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration. VABYSMO is a clear to opalescent and colorless to brownish-yellow liquid solution.
Do not use if particulates, cloudiness, or discoloration are visible.
Do not use if the packaging, vial and/or transfer filter needle are expired, damaged, or have been tampered with (see **Figure A**).
- Use aseptic technique to carry out the preparation of the intravitreal injection.



Figure A

2. Gather the following supplies:
 - One VABYSMO vial (included)
 - One sterile 5-micron blunt transfer filter needle 18-gauge x 1½ inch (included)
 - One sterile 1 mL Luer lock syringe with a 0.05 mL dose mark (**not included**)
 - One sterile injection needle 30-gauge x ½ inch (**not included**)
Note that a 30-gauge injection needle is recommended to avoid increased injection forces that could be experienced with smaller diameter needles.
 - Alcohol swab (**not included**).

3. To ensure all liquid settles at the bottom of the vial, place the vial upright on a flat surface (for about 1 minute) after removal from packaging (see **Figure B**). Gently tap the vial with your finger (see **Figure C**), as liquid may stick to the top of the vial.

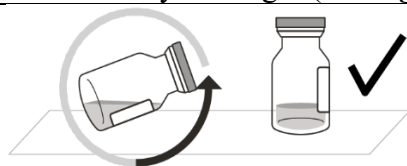


Figure B



Figure C

4. Remove the flip-off cap from the vial (see **Figure D**) and wipe the vial septum with an alcohol swab (see **Figure E**).



Figure D

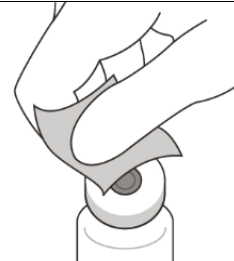


Figure E

-
5. Aseptically and firmly attach the included 18-gauge x 1½ inch transfer filter needle onto a 1 mL Luer lock syringe (see **Figure F**).
-

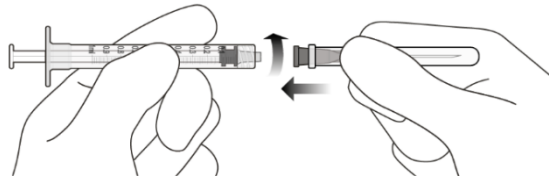


Figure F

-
6. Using aseptic technique, push the transfer filter needle into the center of the vial septum (see **Figure G**), push it all the way in, then tilt the vial slightly so that the needle touches the bottom edge of the vial (see **Figure H**).
-

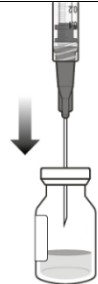


Figure G

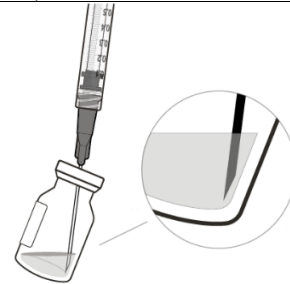


Figure H

-
7. Hold the vial slightly inclined and **slowly** withdraw all the liquid from the vial (see **Figure I**). Keep the bevel of the transfer filter needle submerged in the liquid, to avoid introduction of air.
-

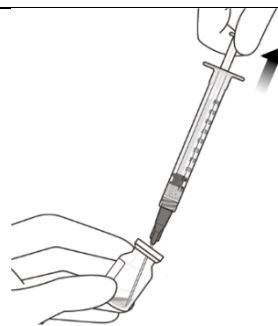


Figure I

-
8. Ensure that the plunger rod is drawn sufficiently back when emptying the vial, in order to completely empty the transfer filter needle (see **Figure I**).
-
9. Disconnect the transfer filter needle from the syringe and dispose of it in accordance with local regulations.
-

Do not use the transfer filter needle for the intravitreal injection.

-
10. Aseptically and firmly attach a 30-gauge x ½ inch injection needle onto the Luer lock syringe (see **Figure J**).
-

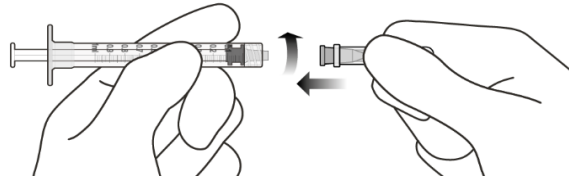


Figure J

-
11. Carefully remove the plastic needle shield from the needle by pulling it straight off.
 12. To check for air bubbles, hold the syringe with the needle pointing up. If there are any air bubbles, gently tap the syringe with your finger until the bubbles rise to the top (see **Figure K**).
-

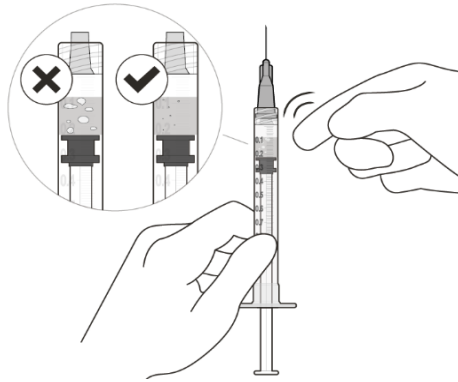


Figure K

-
13. Carefully expel the air from the syringe and needle, and **slowly** depress the plunger to align the rubber stopper tip to the 0.05 mL dose mark. The syringe is ready for the injection (see **Figure L**). Ensure that the injection is given **immediately** after preparation of the dose.
-

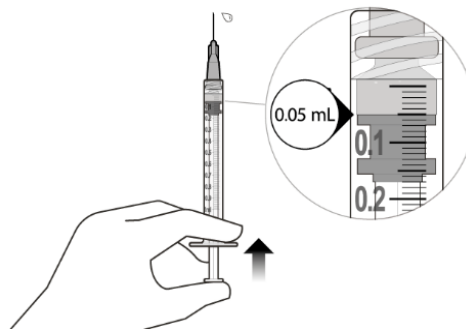


Figure L

2.5 Injection Procedure

The intravitreal injection procedure must be carried out under aseptic conditions, which includes the use of surgical hand disinfection, sterile gloves, a sterile drape and a sterile eyelid speculum (or equivalent), and the availability of sterile paracentesis equipment (if required). Adequate anesthesia and a broad-spectrum microbicide should be administered prior to the injection. Inject slowly until the rubber stopper reaches the end of the syringe to deliver the volume of 0.05 mL. Confirm delivery of the full dose by checking that the rubber stopper has reached the end of the syringe barrel.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local regulations.

Immediately following the intravitreal injection, patients should be monitored for elevation in intraocular pressure. Appropriate monitoring may consist of a check for perfusion of the optic nerve head or tonometry. If required, a sterile paracentesis needle should be available. Following intravitreal injection, patients should be instructed to report any symptoms suggestive of endophthalmitis or retinal detachment (e.g., vision loss, eye pain, redness of the eye, photophobia, blurring of vision) without delay [see *Patient Counseling Information (17)*]. Each syringe should only be used for the treatment of a single eye. If the contralateral eye requires treatment, a new syringe should be used and the sterile field, syringe, gloves, drapes, eyelid speculum, filter, and injection needles should be changed before VABYSMO is administered to the other eye.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: 120 mg/mL clear to opalescent, colorless to brownish-yellow solution in a single-dose vial.

4 CONTRAINDICATIONS

4.1 Ocular or Periocular Infections

VABYSMO is contraindicated in patients with ocular or periocular infections.

4.2 Active Intraocular Inflammation

VABYSMO is contraindicated in patients with active intraocular inflammation.

4.3 Hypersensitivity

VABYSMO is contraindicated in patients with known hypersensitivity to faricimab or any of the excipients in VABYSMO. Hypersensitivity reactions may manifest as rash, pruritus, urticaria, erythema, or severe intraocular inflammation.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Endophthalmitis and Retinal Detachments

Intravitreal injections have been associated with endophthalmitis and retinal detachments [see *Adverse Reactions (6.1)*]. Proper aseptic injection techniques must always be used when administering VABYSMO. Patients should be instructed to report any symptoms suggestive of endophthalmitis or retinal detachment without delay, to permit prompt and appropriate management [see *Dosage and Administration (2.6)* and *Patient Counseling Information (17)*].

5.2 Increase in Intraocular Pressure

Transient increases in intraocular pressure (IOP) have been seen within 60 minutes of intravitreal injection, including with VABYSMO [see *Adverse Reactions (6.1)*]. IOP and the perfusion of the optic nerve head should be monitored and managed appropriately [see *Dosage and Administration (2.6)*].

5.3 Thromboembolic Events

Although there was a low rate of arterial thromboembolic events (ATEs) observed in the VABYSMO clinical trials, there is a potential risk of ATEs following intravitreal use of VEGF inhibitors. ATEs are defined as nonfatal stroke, nonfatal myocardial infarction, or vascular death (including deaths of unknown cause).

The incidence of reported ATEs in the nAMD studies during the first year was 1% (7 out of 664) in patients treated with VABYSMO compared with 1% (6 out of 662) in patients treated with aflibercept [see *Clinical Studies (14.1)*].

The incidence of reported ATEs in the DME studies from baseline to week 100 was 5% (64 out of 1,262) in patients treated with VABYSMO compared with 5% (32 out of 625) in patients treated with aflibercept [see *Clinical Studies (14.2)*].

6 ADVERSE REACTIONS

The following potentially serious adverse reactions are described elsewhere in the labeling:

- Hypersensitivity [see *Contraindications (4)*]
- Endophthalmitis and retinal detachments [see *Warnings and Precautions (5.1)*]
- Increase in intraocular pressure [see *Warnings and Precautions (5.2)*]
- Thromboembolic events [see *Warnings and Precautions (5.3)*]

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in other clinical trials of the same or another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The data described below reflect exposure to VABYSMO in 1,926 patients, which constituted the safety population in four Phase 3 studies [see *Clinical Studies (14.1, 14.2)*].

Table 1: Common Adverse Reactions (≥ 1%)

Adverse Reactions	VABYSMO		Active Control (aflibercept)	
	AMD N=664	DME N=1,262	AMD N=662	DME N=625
Cataract	3%	15%	2%	12%
Conjunctival hemorrhage	7%	8%	8%	7%
Vitreous floaters	3%	4%	2%	3%
Retinal pigment epithelial tear ^a	3%		1%	
Intraocular pressure increased	3%	4%	2%	3%
Eye pain	3%	3%	3%	3%
Intraocular inflammation ^b	2%	1%	1%	1%
Eye irritation	1%	< 1%	< 1%	1%
Lacrimation increased	1%	1%	1%	< 1%
Ocular discomfort	1%	1%	< 1%	< 1%
^a AMD only				
^b Including iridocyclitis, iritis, uveitis, vitritis				

Less common adverse reactions reported in < 1% of the patients treated with VABYSMO were corneal abrasion, eye pruritus, ocular hyperemia, blurred vision, sensation of foreign body, endophthalmitis, conjunctival hyperaemia, visual acuity reduced, visual acuity reduced transiently, vitreous hemorrhage, retinal tear and rhegmatogenous retinal detachment.

6.2 Immunogenicity

The immunogenicity of VABYSMO was evaluated in plasma samples. The immunogenicity data reflect the percentage of patients whose test results were considered positive for antibodies to VABYSMO in immunoassays. The detection of an immune response is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assays used, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies to VABYSMO with the incidence of antibodies to other products may be misleading.

There is a potential for an immune response in patients treated with VABYSMO. In the nAMD and DME studies, the pre-treatment incidence of anti-faricimab antibodies was approximately 1.8% and 0.8%, respectively. After initiation of dosing, anti-faricimab antibodies were detected in approximately 10.4% and 8.4% of patients with nAMD and DME respectively, treated with VABYSMO across studies and across treatment groups. As with all therapeutic proteins, there is a potential for immunogenicity with VABYSMO.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no adequate and well-controlled studies of VABYSMO administration in pregnant women.

Administration of VABYSMO to pregnant monkeys throughout the period of organogenesis resulted in an increased incidence of abortions at intravenous (IV) doses 158 times the human exposure (based on C_{max}) of the maximum recommended human dose [see *Animal Data*]. Based on the mechanism of action of VEGF and Ang-2 inhibitors, there is a potential risk to female reproductive capacity, and to embryo-fetal development. VABYSMO should not be used during pregnancy unless the potential benefit to the patient outweighs the potential risk to the fetus.

All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, and other adverse outcomes. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects is 2%-4% and of miscarriage is 15%-20% of clinically recognized pregnancies.

Data

Animal Data

An embryo fetal developmental toxicity study was performed on pregnant cynomolgus monkeys. Pregnant animals received 5 weekly IV injections of VABYSMO starting on day 20 of gestation at 1 or 3 mg/kg. A non-dose dependent increase in pregnancy loss (abortions) was observed at both doses evaluated. Serum exposure (C_{max}) in pregnant monkeys at the low dose of 1 mg/kg was 158 times the human exposure at the maximum recommended intravitreal dose of 6 mg once every 4 weeks. A no observed adverse effect level (NOAEL) was not identified in this study.

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of faricimab in human milk, the effects of the drug on the breastfed infant, or the effects of the drug on milk production. Many drugs are transferred in human milk with the potential for absorption and adverse reactions in the breastfed child.

The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for VABYSMO and any potential adverse effects on the breastfed child from VABYSMO.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Contraception

Females of reproductive potential are advised to use effective contraception prior to the initial dose, during treatment and for at least 3 months following the last dose of VABYSMO.

Infertility

No studies on the effects of faricimab on human fertility have been conducted and it is not known whether faricimab can affect reproduction capacity. Based on the mechanism of action, treatment with VABYSMO may pose a risk to reproductive capacity.

8.4 Pediatric Use

The safety and efficacy of VABYSMO in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

In the four clinical studies, approximately 60% (1,149/1,929) of patients randomized to treatment with VABYSMO were \geq 65 years of age. No significant differences in efficacy or safety of faricimab were seen with increasing age in these studies. No dose adjustment is required in patients 65 years and above.

11 DESCRIPTION

Faricimab-svoa is a humanized bispecific immunoglobulin G1 (IgG1) antibody that binds both vascular endothelial growth factor A (VEGF-A) and angiopoietin-2 (Ang-2). The fragment crystallizable (Fc) region of faricimab was engineered by selected point mutations to abolish binding interactions with Fc γ and FcRn receptors. Faricimab-svoa has a total molecular weight of approximately 149 kDa and is produced by recombinant DNA technology using mammalian Chinese Hamster Ovary (CHO) cell culture.

VABYSMO (faricimab-svoa) injection is a sterile, clear to opalescent, colorless to brownish-yellow solution in a single-dose glass vial for intravitreal administration. Each single-dose vial is designed to deliver 0.05 mL (50 microliters) of solution containing 6 mg faricimab-svoa, L-histidine (155 mcg), L-methionine (52.2 mcg), polysorbate 20 (20 mcg), sodium chloride (73.1 mcg), D-sucrose (2.74 mg) and Water for Injection, adjusted to pH 5.5 with acetic acid. The product does not contain an anti-microbial preservative.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Faricimab is a humanized bispecific antibody that acts through inhibition of two pathways by binding to VEGF-A and Ang-2. By inhibiting VEGF-A, faricimab suppresses endothelial cell proliferation, neovascularization and vascular permeability. By inhibiting Ang-2, faricimab is thought to promote vascular stability and desensitize blood vessels to the effects of VEGF-A. Ang-2 levels are increased in some patients with nAMD and DME. The contribution of Ang-2 inhibition to the treatment effect and clinical response for nAMD and DME has yet to be established.

12.2 Pharmacodynamics

Increased retinal thickness, assessed by optical coherence tomography (OCT), is associated with nAMD and DME. Leakage of blood and fluid from choroidal neovascularization, assessed by fluorescein angiography, is associated with nAMD. Reductions in central subfield thickness (CST) were observed across all treatment arms throughout the four Phase 3 studies in nAMD and DME.

12.3 Pharmacokinetics

Absorption/Distribution

Maximum faricimab plasma concentrations (C_{max}) are estimated to occur approximately 2 days post-dose. Mean (±SD) free faricimab (unbound to VEGF-A and Ang-2) plasma C_{max} are estimated to be 0.23 (0.07) mcg/mL and 0.22 (0.07) mcg/mL in nAMD and in DME patients, respectively. After repeated intravitreal administrations, mean plasma free faricimab trough concentrations are predicted to be 0.002-0.003 mcg/mL for Q8W dosing. Although not directly measured in the vitreous, no accumulation of faricimab is expected in the vitreous and no accumulation has been observed in plasma when faricimab has been administered as repeat doses in the vitreous.

Metabolism/Elimination

Metabolism and elimination of faricimab has not been fully characterized. Faricimab is expected to be catabolized in lysosomes to small peptides and amino acids, which may be excreted renally, in a similar manner to the elimination of endogenous IgG. The estimated mean apparent systemic half-life of faricimab is 7.5 days.

Specific Populations

The systemic pharmacokinetics of faricimab were not influenced by gender, race, or mild to severe renal impairment (i.e., estimated normalized creatinine clearance by Cockcroft-Gault equation: 15 to 89 mL/min/1.73 m²). The effect of severe renal impairment or any degree of hepatic impairment on the pharmacokinetics of VABYSMO is unknown. No special dosage modification is required for any of the populations that have been studied (e.g., elderly, gender, race).

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

No carcinogenicity or mutagenicity data are available for VABYSMO injection in animals or humans.

Based on the anti-VEGF and Ang-2 mechanisms of action, treatment with VABYSMO may pose a risk to reproductive capacity [*see Females and Males of Reproductive Potential (8.3)*].

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Neovascular (wet) Age-Related Macular Degeneration (nAMD)

The safety and efficacy of VABYSMO were assessed in two randomized, multi-center, double-masked, active comparator-controlled, 2-year studies (TENAYA – NCT03823287 and LUCERNE – NCT03823300) in patients with nAMD.

A total of 1,329 newly diagnosed, treatment-naive patients were enrolled in these studies, and 664 patients received at least one dose of VABYSMO. Patient ages ranged from 50 to 99 with a mean of 75.9 years. The studies were identically designed two year studies. Patients were randomized in a 1:1 ratio to one of two treatment arms: 1) aflibercept 2 mg administered fixed every 8 weeks (Q8W) after three initial monthly doses; and VABYSMO 6 mg (0.05 mL of 120 mg/mL solution) administered by intravitreal injection every 4 weeks (approximately every 28 ± 7 days, monthly) for the first 4 doses, followed by optical coherence tomography and visual acuity evaluations 8 and 12 weeks later to determine whether to give a 6 mg (0.05 mL of 120 mg/mL solution) dose via intravitreal injection on one of the following three regimens: 1) Weeks 28 and 44; (also referred to as Q16W dosing); 2) Weeks 24, 36 and 48 (also referred to as Q12W dosing); or 3) Weeks 20, 28, 36 and 44 (also referred to as Q8W dosing). However, the utility of these criteria to guide dosing intervals has not been established.

At week 48, after 4 initial monthly doses in the VABYSMO arm, 45% of patients received the Weeks 28 and 44 dosing, 33% of patients received the Weeks 24, 36 and 48 dosing, and the remaining 22% of patients received dosing every 8 weeks. These percentages are reflective of what happened within the conduct of these trials and indicate that some patients did well on two (2) doses spaced 16 weeks apart, or three (3) doses spaced 12 weeks apart, but the percentages may not be generalizable to a broader nAMD population for a variety of reasons. The inclusion/exclusion criteria limited enrollment to a select subset of treatment naive, newly diagnosed nAMD patients and there is no empirical data that a similar magnitude would be observed if eligibility criteria allowed for broader enrollment. The disease activity criteria, which was instrumental in determining dose frequency, is unvalidated. Stricter criteria would have changed how patients were treated resulting in different percentages of subjects in each dose interval cohort. There was not a similarly dosed aflibercept arm for comparison, which makes the percentages difficult to interpret.

Both studies demonstrated non-inferiority to the comparator control (aflibercept) at the primary endpoint, defined as the mean change from baseline in Best Corrected Visual Acuity (BCVA) when averaged over the week 40, 44, and 48 visits and measured by the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) letter chart. The primary endpoint analysis was a non-inferiority comparison for the mean change in BCVA between the aflibercept and the VABYSMO arm. The lower bound of the 95% confidence interval for the mean change in BCVA could not be lower than minus 4 letters to declare non-inferiority. In both studies, VABYSMO treated patients had a non-inferior mean change from baseline in BCVA compared to patients treated with aflibercept. Detailed results of both studies are shown in Table 2, Figure 1, and Figure 2 below. The clinical efficacy for the second year of the study has not been reviewed.

Table 2: Primary Endpoint Results^a in the TENAYA and LUCERNE Studies

	TENAYA		LUCERNE	
	VABYSMO N = 334	Aflibercept N = 337	VABYSMO N = 331	Aflibercept N = 327
Mean change in BCVA as measured by ETDRS letter score from baseline (95% CI)	5.8 (4.6, 7.1)	5.1 (3.9, 6.4)	6.6 (5.3, 7.8)	6.6 (5.3, 7.8)
Difference in LS mean (95% CI)	0.7 (-1.1, 2.5)		0.0 (-1.7, 1.8)	

^a Average of weeks 40, 44 and 48

BCVA: Best Corrected Visual Acuity

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

CI: Confidence Interval

LS: Least Square

Figure 1: Mean Change in Visual Acuity from Baseline to Week 48 in TENAYA

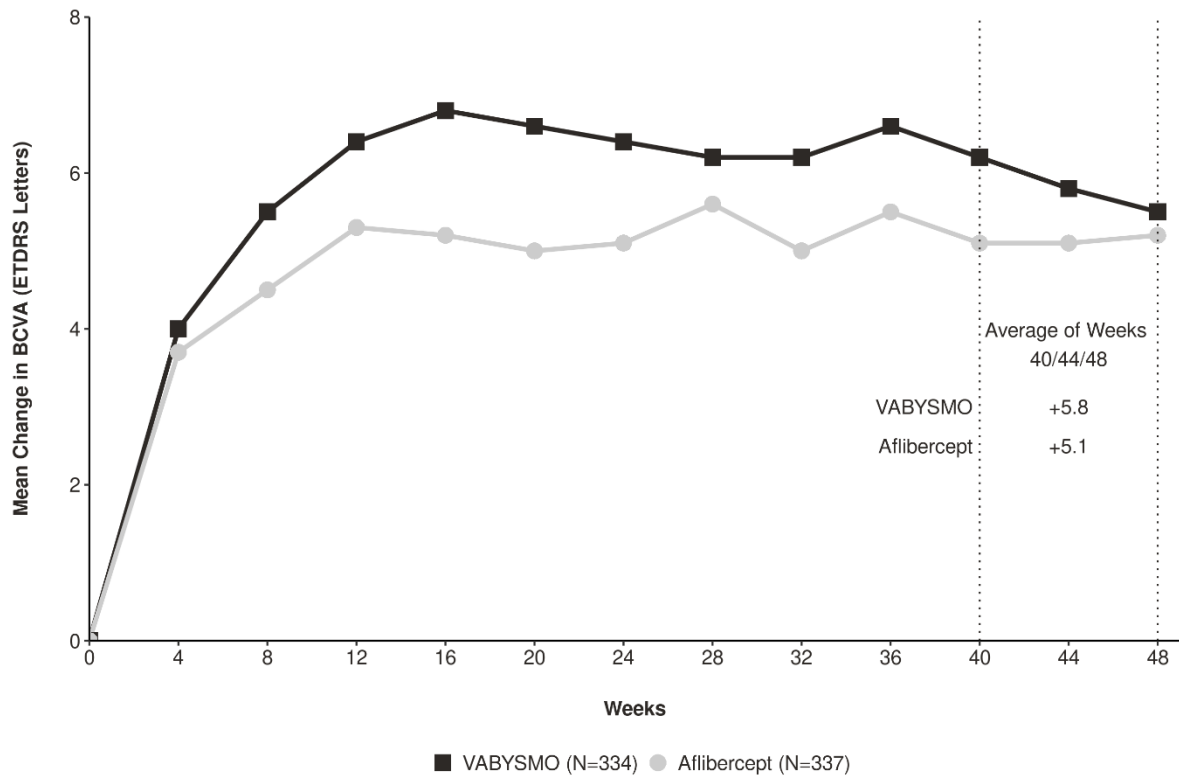
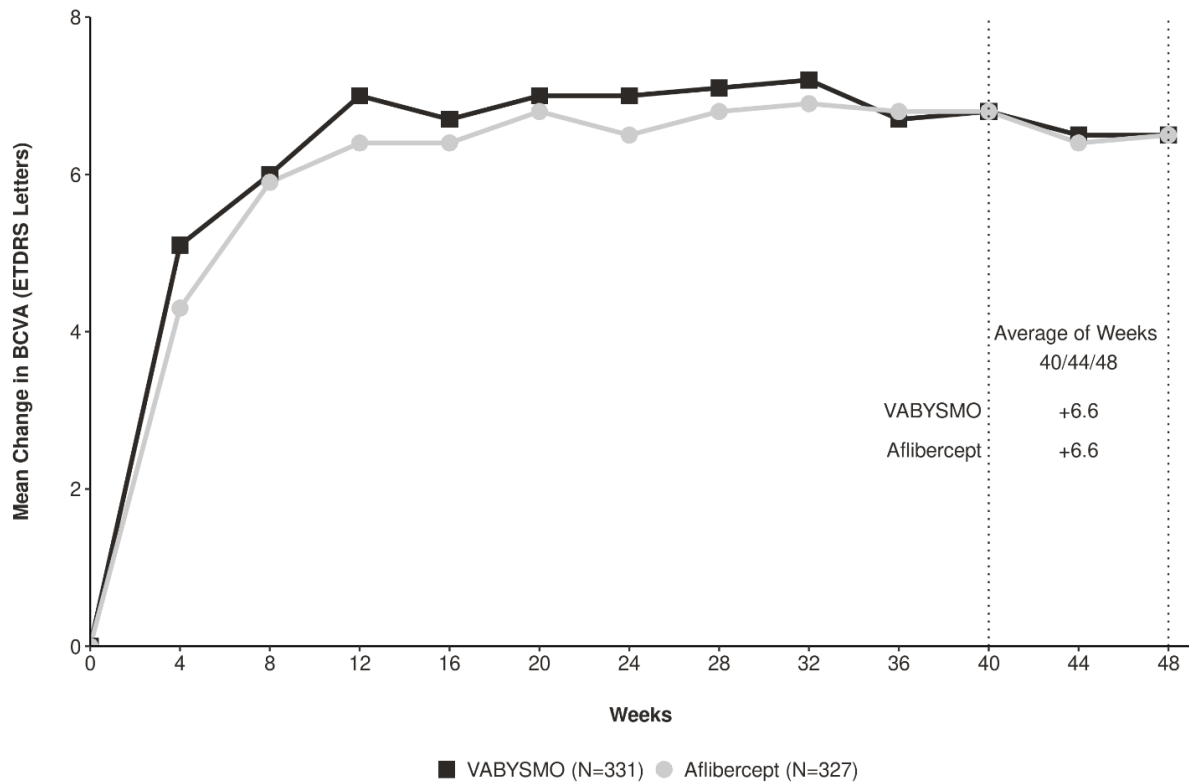


Figure 2: Mean Change in Visual Acuity from Baseline to Week 48 in LUCERNE



Treatment effects in evaluable subgroups (e.g., age, gender, race, baseline visual acuity) in each study were consistent with the results in the overall population.

14.2 Diabetic Macular Edema (DME)

The safety and efficacy of VABYSMO were assessed in two randomized, multi-center, double-masked, active comparator-controlled 2-year studies (YOSEMITE – NCT03622580 and RHINE – NCT03622593) in patients with DME.

A total of 1,891 diabetic patients were enrolled in the two studies with a total of 1,262 patients treated with at least one dose of VABYSMO. Patient ages ranged from 24 to 91 with a mean of 62.2 years. The overall population included both anti-VEGF naive patients (78%) and patients who had been previously treated with a VEGF inhibitor prior to study participation (22%).

The studies were identically designed two year studies. Patients were randomized in a 1:1:1 ratio to one of three treatment regimens: 1) aflibercept Q8W, patients received fixed aflibercept 2 mg administered every 8 weeks (Q8W) after the first five monthly doses; 2) VABYSMO Q8W, patients received fixed VABYSMO 6 mg administered Q8W after the first six monthly doses; and 3) VABYSMO Variable, patients received VABYSMO 6 mg administered every 4 weeks for at least 4 doses and until the central subfield thickness (CST) of the macula measured by optical coherence tomography was less than approximately 325 microns, then the interval of dosing was modified by up to 4 week interval extensions or reductions of up to 8 week interval increments based on CST and visual acuity disease activity criteria at study drug dosing visits.

After 4 initial monthly doses, the patients in the VABYSMO Variable arm received between a minimum of 1 and a maximum of 21 total injections (median of 7 injections) through Week 96 inclusive. At Week 56, 32% of patients had completed at least one Q12W interval followed by one full Q16W interval. Seventeen percent (17%) of patients were treated on Q8W and/or Q4W dosing intervals through Week 56 (7% only on Q4W). These percentages are reflective of what happened within the conduct of these trials, but the percentages may not be generalizable to a broader DME population.

The inclusion/exclusion criteria limited enrollment to a select subset of DME patients and there is no empirical data that a similar magnitude would be observed if eligibility criteria allowed for broader enrollment. The disease activity criteria, which were instrumental in determining dose frequency, are unvalidated. Different criteria would have changed how patients were treated resulting in different percentages of subjects in each dose interval cohort. There was not a similarly dosed aflibercept arm for comparison which makes the percentages difficult to interpret.

Both studies demonstrated non-inferiority to the comparator control (aflibercept) at the primary endpoint, defined as the mean change from baseline in BCVA at year 1 (average of the Week 48, 52, and 56 visits), measured by the ETDRS Letter Score. The primary endpoint analysis was a non-inferiority comparison for the mean change in BCVA between the aflibercept and VABYSMO groups. The lower bound of the 97.5% confidence interval for the mean change in BCVA could not be lower than minus 4 letters to declare non-inferiority. In both studies, VABYSMO Q8W and VABYSMO Variable treated patients had a non-inferior mean change from baseline in BCVA to the patients treated with aflibercept Q8W at the year 1 primary endpoint. Detailed results of both studies are shown in Table 3, Figure 3, and Figure 4 below.

Table 3: Efficacy Results at Year 1^a and at Year 2^b in the YOSEMITE and RHINE Studies

	YOSEMITE						RHINE					
	Year 1			Year 2			Year 1			Year 2		
	VABYSMO Q8W N = 315	VABYSMO Variable N = 313	Aflibercept Q8W N = 312	VABYSMO Q8W N = 262	VABYSMO Variable N = 270	Aflibercept Q8W N = 259	VABYSMO Q8W N = 317	VABYSMO Variable N = 319	Aflibercept Q8W N = 315	VABYSMO Q8W N = 259	VABYSMO Variable N = 282	Aflibercept Q8W N = 254
Mean change in BCVA as measured by ETDRS letter score from baseline (97.5% CI year 1 and 95% CI year 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)	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)
Difference in LS mean (97.5% CI year 1 and 95% CI year 2)	-0.2 (-2.0, 1.6)	0.7 (-1.1, 2.5)		-0.7 ^c	-0.7 ^c		1.5 (-0.1, 3.2)	0.5 (-1.1, 2.1)		1.5 ^c	0.7 ^c	

^aAverage of Weeks 48, 52, 56

^bAverage of Weeks 92, 96, 100

^cA non-inferiority margin was not available for year 2

BCVA: Best Corrected Visual Acuity

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

CI: Confidence Interval

LS: Least Square

Figure 3: Mean Change in Visual Acuity from Baseline to Year 2 (Week 100) in YOSEMITE

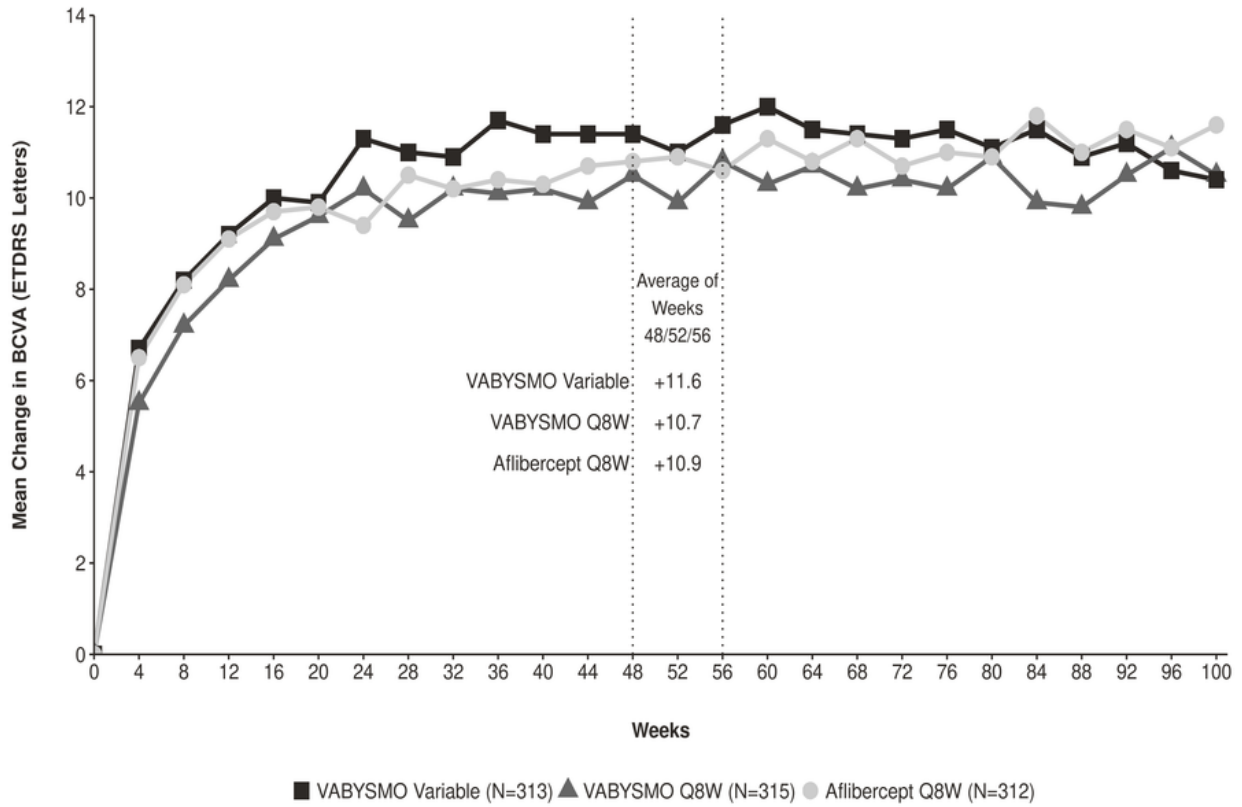
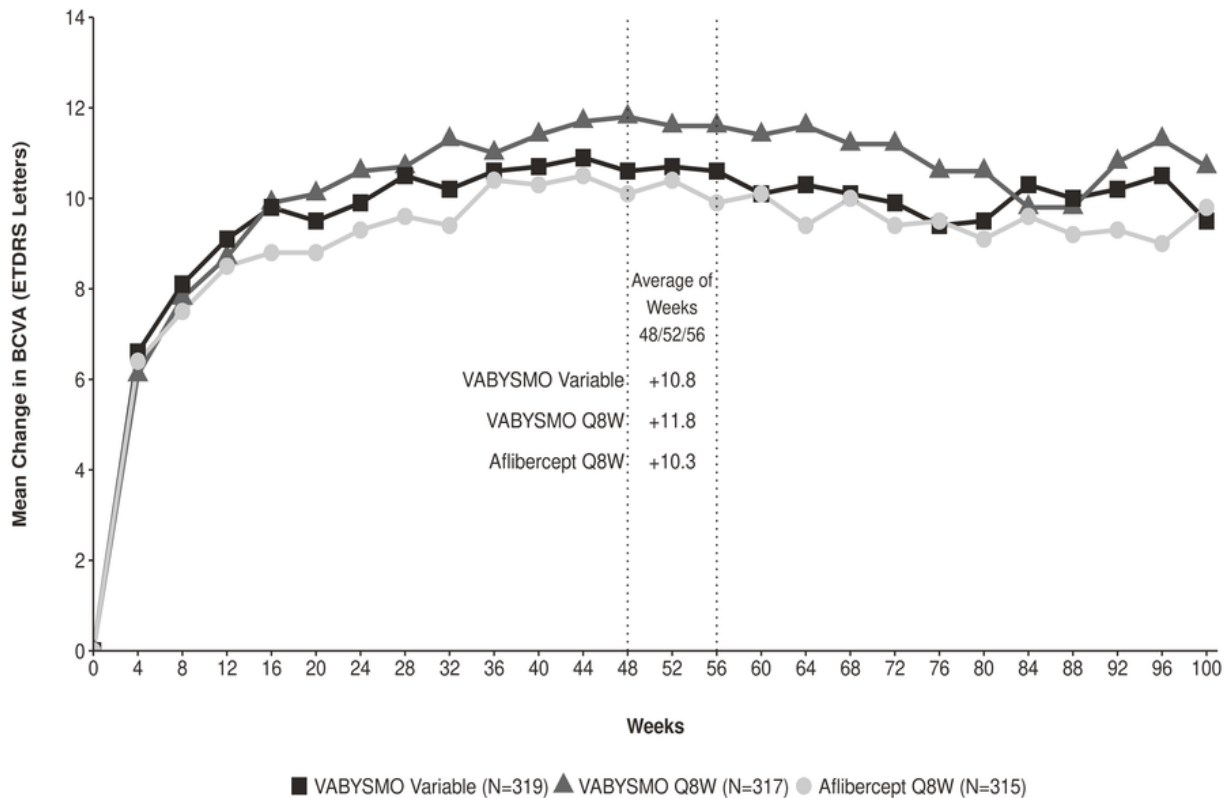


Figure 4: Mean Change in Visual Acuity from Baseline to Year 2 (Week 100) in RHINE



Treatment effects in the subgroup of patients who were anti-VEGF naive prior to study participation were similar to those observed in the overall population. Treatment effects in evaluable subgroups (e.g., by age, gender, race, baseline HbA1c, baseline visual acuity) in each study were generally consistent with the results in the overall population.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

VABYSMO (faricimab-svoa) injection is supplied as a clear to opalescent, colorless to brownish-yellow 120 mg/mL solution in a single-dose glass vial. Each glass vial contains an overfill amount to allow for administration of a single 0.05 mL dose of solution containing 6 mg of VABYSMO. Each VABYSMO carton (NDC 50242-096-01) contains one glass vial and one sterile 5-micron blunt transfer filter needle (18-gauge x 1½ inch, 1.2 mm x 40 mm).

16.2 Storage and Handling

Store VABYSMO in the refrigerator between 2°C to 8°C (36°F to 46°F). Do not freeze. Do not shake. Keep the vial in the original carton to protect from light.

Prior to use, the unopened glass vial of VABYSMO may be kept at room temperature, 20°C to 25°C (68°F to 77°F), for up to 24 hours. Ensure that the injection is given immediately after preparation of the dose.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise patients that in the days following VABYSMO administration, patients are at risk of developing endophthalmitis. If the eye becomes red, sensitive to light, painful, or develops a change in vision, advise the patient to seek immediate care from an ophthalmologist [*see Warnings and Precautions (5)*].

Patients may experience temporary visual disturbances after an intravitreal injection with VABYSMO and the associated eye examinations [*see Adverse Reactions (6)*]. Advise patients not to drive or use machinery until visual function has recovered sufficiently.

VABYSMO™ [faricimab-svoa]

Manufactured by:

Genentech, Inc.

A Member of the Roche Group

1 DNA Way

South San Francisco, CA 94080-4990

U.S. License No.: 1048

VABYSMO is a trademark of Genentech, Inc.

©2023 Genentech, Inc.