

Vabysmo[®]

Faricimab



Solución inyectable para uso intravítreo

Expendio bajo receta
Origen biotecnológico

Composición

Vial

Un vial contiene 28,8 mg de faricimab en 0,24 ml de solución. Esto proporciona una cantidad utilizable para administrar una dosis única de 0,05 ml de solución que contiene 6 mg de faricimab.

Cada vial de 6 mg de faricimab (120 mg/ml), en un excipiente compuesto por L-histidina 155 µg, ácido acético al 30 % (c.s.p. pH 5,5), L-metionina 52,2 µg, polisorbato 20 20,00 µg, cloruro de sodio 73,1 µg, D-sacarosa 2,74 mg, agua para inyectables c.s.p. 0,05 ml.

Faricimab es un anticuerpo humanizado producido mediante tecnología de ADN recombinante en células mamíferas de ovario de hámster chino (CHO).

Acción terapéutica

Oftalmológicos, agentes antineovascularización.

Indicaciones

Vabysmo está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con:

- Degeneración macular asociada a la edad neovascular (exudativa) (DMAEn).
- Alteración visual debida al Edema Macular Diabético (EMD).
- Alteración visual debida al edema macular secundario a la oclusión de la vena retiniana (oclusión de la rama venosa retiniana (ORVR) u oclusión de la vena central retiniana (OVCRR)).

Posología y formas de administración

Vabysmo debe ser administrado por un médico calificado con experiencia en inyecciones intravítreas.

Posología

Degeneración macular asociada a la edad neovascular (exudativa) (DMAEn)

La dosis recomendada es de 6 mg (0,05 ml de solución) administrada mediante inyección intravítrea cada 4 semanas (mensualmente) durante las 3 primeras dosis.

Posteriormente, se recomienda una evaluación de la actividad de la enfermedad basada en los resultados anatómicos y/o visuales a las 16 y/o 20 semanas del inicio del tratamiento para que el tratamiento pueda ser personalizado. En pacientes sin actividad de la enfermedad, se debe considerar la administración de Vabysmo cada 16 semanas (4 meses). En pacientes con actividad de la enfermedad, se debe considerar el tratamiento cada 8 semanas (2 meses) o 12 semanas (3 meses).

Si los resultados anatómicos y/o visuales cambian, el intervalo de tratamiento se debe ajustar en consecuencia y se debe implementar una reducción del intervalo si los resultados anatómicos y/o visuales se deterioran. Los datos de seguridad para intervalos de tratamiento iguales o inferiores a 8 semanas entre inyecciones son limitados. Se deben programar visitas de monitorización entre las administraciones, basadas en el estado del paciente y el criterio del médico, pero no hay requerimiento de seguimiento mensual entre inyecciones.

Alteración visual debida a edema macular diabético (EMD) y edema macular secundario a oclusión de la vena retiniana (OVR)

La dosis recomendada es de 6 mg (0,05 ml de solución) administrada por inyección intravítrea cada 4 semanas (mensualmente); se pueden necesitar 3 o más inyecciones mensuales consecutivas.

Posteriormente, el tratamiento es individualizado utilizando un enfoque de tratar y extender. Según el criterio del médico sobre los resultados anatómicos y/o visuales de cada paciente, el intervalo de administración se puede extender en incrementos de hasta 4 semanas. Si los resultados anatómicos y/o visuales cambian, el intervalo de tratamiento se debe ajustar en consecuencia y se debe implementar una reducción del intervalo si los resultados anatómicos y/o visuales se deterioran.

No se han estudiado intervalos de tratamiento inferiores a 4 semanas ni superiores a 4 meses entre inyecciones. Se deben agendar visitas de monitorización entre las administraciones, basadas en el estado del paciente y el criterio del médico, pero no hay requerimiento de seguimiento mensual entre inyecciones.

Duración del tratamiento

Este medicamento está destinado para tratamiento a largo plazo.

Si los resultados visuales y/o anatómicos indican que el paciente no se está beneficiando del tratamiento continuo, se debe suspender el tratamiento.

Retrasos u omisiones de dosis

Si una dosis se retrasa o se omite, el paciente debe volver a ser evaluado por el médico en la siguiente visita disponible y continuar con la dosis según el criterio del médico.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de 65 años o mayores.

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

No existe un uso relevante de este medicamento en la población pediátrica para las indicaciones de DMAEn, EMD y OVR.

Formas de administración

Únicamente para uso intravítreo. Cada vial se debe usar solamente para el tratamiento de un único ojo.

Se debe inspeccionar Vabysmo visualmente para descartar partículas y decoloración antes de su administración, y si están presentes, el vial no debe utilizarse.

El procedimiento de inyección intravítrea se debe realizar en condiciones asépticas, que incluyen el uso de desinfección quirúrgica de las manos, un campo estéril y un blefarostato estéril para los párpados (o equivalente). Se debe evaluar cuidadosamente el historial médico del paciente sobre reacciones de hipersensibilidad antes de realizar el procedimiento intravítreo. Antes de la inyección, debe administrarse una anestesia adecuada y un microbicida tópico de amplio espectro para desinfectar la piel periocular, el párpado y la superficie ocular.

Vial

La aguja de inyección (calibre 30 x ½ pulgada, no incluida en el envase) se debe introducir 3,5 a 4,0 mm por detrás del limbo en la cavidad vítrea, evitando el meridiano horizontal y en dirección al centro del globo. El volumen de inyección de 0,05 ml se administra lentamente; las inyecciones consecutivas se deben administrar en un sitio diferente de la esclera.

Seguimiento tras inyección

Después de la inyección, la eliminación de cualquier medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Inmediatamente después de la inyección intravítrea, los pacientes deben ser monitoreados para poder detectar un posible aumento de la presión intraocular. La adecuada monitorización consiste en una comprobación de la perfusión de la cabeza del nervio óptico o una tonometría. Si es necesario, debe estar disponible un equipo de paracentesis estéril.

Después de la inyección intravítrea, se debe instruir a los pacientes para notificar inmediatamente cualquier síntoma que sugiera endoftalmitis (por ejemplo, pérdida de visión, dolor ocular, enrojecimiento del ojo, fotofobia, visión borrosa).

Consultar las instrucciones de manipulación del medicamento antes de su administración.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes enumerados.

Infecciones activas o sospecha de infecciones oculares o perioculares.

Inflamación intraocular activa.

Precauciones y advertencias

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Reacciones relacionadas con la inyección intravítrea

Las inyecciones intravítreas, incluyendo aquellas con Vabysmo, se han asociado a endoftalmitis, inflamación intraocular, desprendimiento regmatógeno de retina, desgarro retiniano y catarata traumática iatrogénica. Siempre se deben emplear técnicas asépticas de inyección cuando se administre Vabysmo.

Se debe instruir a los pacientes para notificar inmediatamente cualquier síntoma, como dolor, pérdida de visión, fotofobia, visión borrosa, partículas flotantes o enrojecimiento, que sugiera endoftalmitis, o de cualquiera de las reacciones adversas mencionadas anteriormente, para permitir un manejo temprano y adecuado. Los pacientes con una mayor frecuencia de inyecciones pueden tener un mayor riesgo de complicaciones del procedimiento.

Aumentos de la presión intraocular

Se han observado aumentos transitorios de la presión intraocular (PIO) en los 60 minutos posteriores a la inyección intravítrea, incluyendo aquellas con Vabysmo. Deben tomarse precauciones especiales en pacientes con glaucoma mal controlado (no inyectar Vabysmo si la PIO es ≥ 30 mmHg). En todos los casos, tanto la PIO como la perfusión de la cabeza del nervio óptico se deben monitorizar y tratar adecuadamente.

Efectos sistémicos

Se han notificado eventos adversos sistémicos, incluyendo eventos tromboembólicos arteriales, tras la inyección intravítrea de inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), y existe un riesgo teórico de que éstos puedan estar relacionados con la inhibición del VEGF. Se observó una tasa de incidencia baja de acontecimientos tromboembólicos arteriales en los ensayos clínicos de Vabysmo en pacientes con DMAEn, EMD y OVR.

Inmunogenicidad

Al tratarse de una proteína terapéutica, existe un potencial de inmunogenicidad con Vabysmo. Se debe indicar a los pacientes que informen a su médico cualquier signo o síntoma de inflamación intraocular como pérdida de visión, dolor ocular, aumento de la sensibilidad a la luz, partículas flotantes o empeoramiento del enrojecimiento ocular, que podría ser un signo clínico atribuible a hipersensibilidad frente a Vabysmo.

Tratamiento bilateral

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Vabysmo administrado en ambos ojos simultáneamente. El tratamiento bilateral podría causar reacciones adversas en ambos ojos y/o podría llevar potencialmente a un incremento en la exposición sistémica, lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas sistémicas. Hasta que estén disponibles datos para el uso bilateral, éste es un riesgo teórico para Vabysmo.

Uso concomitante con otros anti-VEGF

No se dispone de datos sobre el uso concomitante de Vabysmo con medicamentos anti-VEGF en el mismo ojo. Vabysmo no debe administrarse simultáneamente con otros medicamentos anti-VEGF (sistémicos u oculares).

Interrupción del tratamiento

El tratamiento debe interrumpirse en pacientes que tengan:

- Desprendimiento regmatógeno de retina, agujeros maculares de grado 3 o 4, rotura de retina; el tratamiento no se debe reiniciar hasta que se haya realizado una reparación adecuada.

- Disminución en la *Mejor Agudeza Visual Corregida* (MAVC) de ≥ 30 letras relacionada con el tratamiento, comparada con la última evaluación de agudeza visual; el tratamiento no se debe reanudar antes del siguiente tratamiento programado.
- Presión intraocular de ≥ 30 mmHg.
- Hemorragia subretiniana que involucra el centro de la fovea o si el tamaño de la hemorragia es ≥ 50 %, del total del área de la lesión.
- Cirugía intraocular realizada o planeada durante los 28 días previos o posteriores al tratamiento. El tratamiento no se debe reanudar antes del siguiente tratamiento programado.

Desgarro del epitelio pigmentario de la retina

El desgarro del epitelio pigmentario de la retina (EPR) es una complicación del desprendimiento del epitelio pigmentario (DEP) en pacientes con DMAEn. Los factores de riesgo asociados con el desarrollo de desgarro del epitelio pigmentario de la retina después de terapia anti-VEGF para la DMAEn incluyen un desprendimiento del epitelio pigmentario extenso y/o elevado. Cuando se inicie terapia con Vabysmo, se debe tener precaución en los pacientes con factores de riesgo de desgarro del epitelio pigmentario de la retina. El desgarro del EPR es frecuente en pacientes con DMAEn con DEP tratados con agentes anti-VEGF intravítreos (IVT) incluido Vabysmo. Hubo una tasa superior de desgarro del EPR en el grupo de Vabysmo (2,9 %) comparado con el grupo de aflibercept (1,5 %). La mayoría de los acontecimientos ocurrieron durante la fase de carga y fueron de leves a moderados, sin impacto en la visión.

Poblaciones con datos limitados

Únicamente existe una experiencia limitada en el tratamiento de pacientes con EMD con HbA1c superior al 10 %, pacientes con retinopatía diabética proliferativa (RD) de alto riesgo, o pacientes con DMAEn, EMD y OVR con infecciones sistémicas activas. Tampoco hay experiencia de tratamiento con Vabysmo en pacientes diabéticos o pacientes con OVR con hipertensión no controlada. El médico debe tener en cuenta esta falta de información al tratar a estos pacientes.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, es prácticamente "libre de sodio".

Contenido en polisorbato

Este medicamento contiene 0,02 mg de polisorbato por dosis de 0,05 ml. A los pacientes con hipersensibilidad al polisorbato no se les debe administrar este medicamento.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones. Sin embargo, Vabysmo no se debe administrar concomitantemente con otros medicamentos anti-VEGF sistémicos u oculares.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las pacientes en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante al menos 3 meses después de la última inyección intravítrea de Vabysmo.

Embarazo

No se dispone de datos, o estos son limitados, sobre el uso de Vabysmo en mujeres embarazadas. La exposición sistémica a Vabysmo es baja tras la administración ocular, pero debido a su mecanismo de acción (inhibición VEGF), Vabysmo se debe tratar como potencialmente teratogénico y embrio-fetotóxico.

Vabysmo no debe utilizarse durante el embarazo a menos que el beneficio potencial supere el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Se desconoce si Vabysmo se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo para el neonato/lactante amamantado. Vabysmo no se debe utilizar durante la lactancia. Debe decidirse si interrumpir la lactancia o si interrumpir/abstenerse de recibir tratamiento con Vabysmo teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para la madre.

Fertilidad

No se observaron efectos sobre los órganos reproductores ni en la fertilidad en un estudio con monos *cynomolgus* de 6 meses de duración con Vabysmo.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Vabysmo sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Pueden ocurrir alteraciones visuales transitorias después de la inyección intravítrea y de la exploración ocular asociada. Los pacientes no deben conducir ni utilizar máquinas hasta que la función visual se haya recuperado lo suficiente.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron cataratas (10 %), hemorragia conjuntival (7 %), desprendimiento de vítreo (4 %), aumento de la PIO (4 %), partículas flotantes en el vítreo (4 %), dolor ocular (3 %) y desgarro del epitelio pigmentario de la retina (sólo en DMAEn) (3 %).

Las reacciones adversas más serias fueron uveítis (0,5 %), endoftalmitis (0,4 %), desgarro retiniano (0,2 %), desprendimiento de la retina regmatógeno (0,1 %), y catarata traumática (<0,1 %).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos o durante la vigilancia poscomercialización se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y se clasifican por frecuencia utilizando la siguiente convención: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas al medicamento se presentan en orden de gravedad decreciente.

Tabla 1. Frecuencias de las reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Categoría de frecuencia
Trastornos oculares	
Cataratas	Frecuente
Hemorragia conjuntival	Frecuente
Desprendimiento de vítreo	Frecuente
Aumento de la presión intraocular	Frecuente
Partículas flotantes en el vítreo	Frecuente
Desgarro del epitelio pigmentario de la retina (solo en DMAEn)	Frecuente
Dolor ocular	Frecuente
Abrasión corneal	Poco frecuente
Irritación ocular	Poco frecuente
Aumento del lagrimeo	Poco frecuente
Visión borrosa	Poco frecuente
Prurito ocular	Poco frecuente
Malestar ocular	Poco frecuente
Hiperemia ocular	Poco frecuente
Iritis	Poco frecuente
Agudeza visual reducida	Poco frecuente
Uveítis	Poco frecuente
Endoftalmitis	Poco frecuente
Sensación de cuerpo extraño	Poco frecuente

Hemorragia vítrea	Poco frecuente
Vitritis	Poco frecuente
Iridociclitis	Poco frecuente
Hiperemia conjuntival	Poco frecuente
Dolor procedimental	Poco frecuente
Desgarro retiniano	Poco frecuente
Desprendimiento de la retina regmatógeno	Poco frecuente
Agudeza visual reducida transitoriamente	Rara
Catarata traumática	Rara
Vasculitis retiniana*	Frecuencia no conocida
Vasculitis oclusiva retiniana*	Frecuencia no conocida

*Son reacciones adversas que se han identificado en base a notificaciones espontáneas poscomercialización.

Debido a que estas reacciones son notificadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar la frecuencia de manera fiable.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Vasculitis retiniana o vasculitis oclusiva retiniana

Se han notificado espontáneamente casos raros de vasculitis retiniana y/o vasculitis oclusiva retiniana en entorno poscomercialización. También se ha notificado vasculitis retiniana y vasculitis oclusiva retiniana en pacientes tratados con tratamientos intravítreos.

Reacciones adversas relacionadas con la clase de producto

Tras el uso intravítreo de inhibidores VEGF existe un riesgo teórico de acontecimientos tromboembólicos arteriales, incluyendo ictus e infarto de miocardio. Se observó una tasa de incidencia baja de acontecimientos tromboembólicos arteriales en los ensayos clínicos de Vabysmo en pacientes con DMAEn, EMD y OVR. En ambas indicaciones, no se observaron diferencias notables entre los grupos tratados con Vabysmo y el comparador.

Inmunogenicidad

Existe la posibilidad de que se produzca una respuesta inmunitaria en los pacientes tratados con Vabysmo. Tras la administración de Vabysmo durante un máximo de 112 semanas (DMAEn), 100 semanas (EMD) y 72 semanas (OVR), se detectaron anticuerpos emergentes anti-faricimab en aproximadamente el 13,8 %, el 9,6 % y el 14,4 % de los pacientes con DMAEn, EMD y OVR aleatorizados a Vabysmo, respectivamente. La importancia clínica de los anticuerpos anti-faricimab en la seguridad no está clara en este momento. La incidencia de inflamación intraocular en los pacientes positivos para anticuerpos anti-faricimab fue 12/98 (12,2 %; DMAEn), 15/128 (11,7 %; EMD) y 9/95 (9,5 %; OVR), y en pacientes negativos para anticuerpos anti-faricimab fue 8/562 (1,4 %; DMAEn), 5/1.124 (0,4 %; EMD) y 10/543 (1,8 %; OVR). La incidencia de reacciones adversas oculares graves en pacientes positivos para anticuerpos anti-faricimab fue 6/98 (6,1 %; DMAEn) y 14/128 (10,9 %; EMD) y 7/95 (7,4 %; OVR) en pacientes negativos para anticuerpos anti-faricimab fue 23/562 (4,1 %; DMAEn) y 45/1.124 (4,0 %; EMD) y 34/543 (6,3 %; OVR). Los anticuerpos anti-faricimab no se asociaron con un impacto en la eficacia clínica o farmacocinética sistémica.

Características farmacológicas - Propiedades

Código ATC: S01LA09.

Grupo farmacoterapéutico: Oftalmológicos, agentes antineovascularización.

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Vabysmo es un anticuerpo biespecífico humanizado de inmunoglobulina G1 (IgG1) que actúa a través de la inhibición de dos vías diferentes, mediante la neutralización tanto de la angiopoyetina-2 (Ang-2) como del factor A de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A).

La Ang-2 provoca inestabilidad vascular al promover la desestabilización endotelial, la pérdida de pericitos y la angiogénesis patológica, potenciando así la fuga vascular y la inflamación. También sensibiliza los vasos sanguíneos a la actividad del VEGF-A, resultando en una mayor desestabilización vascular. La Ang-2 y el VEGF-A aumentan sinérgicamente la permeabilidad vascular y estimulan la neovascularización.

Mediante la inhibición dual de Ang-2 y VEGF-A, Vabysmo reduce la permeabilidad vascular y la inflamación, inhibe la angiogénesis patológica y restaura la estabilidad vascular.

Efectos farmacodinámicos

Se observó una supresión con relación al valor basal de la mediana de las concentraciones oculares libres de Ang-2 y VEGF-A a partir del día 7 en adelante en los seis estudios Fase III descritos a continuación.

DMAEn

En los ensayos clínicos TENAYA y LUCERNE, se utilizaron criterios visuales y anatómicos objetivos y preespecificados, así como la evaluación clínica del médico tratante, para guiar las decisiones de tratamiento en los intervalos de evaluación de la actividad de la enfermedad (semana 20 y semana 24).

Se observaron reducciones en la media del grosor del subcampo central (GSC) desde el inicio en las visitas de valoración de objetivo primario (promediadas en las semanas 40-48) y fueron comparables a las observadas con aflibercept, $-137\ \mu\text{m}$ y $-137\ \mu\text{m}$ en pacientes tratados con Vabysmo administrado hasta cada 16 semanas en comparación con $-129\ \mu\text{m}$ y $-131\ \mu\text{m}$ con aflibercept, en TENAYA y LUCERNE, respectivamente. Estas reducciones medias del GSC se mantuvieron en el año 2.

En la semana 48, en ambos ensayos hubo un efecto comparable de Vabysmo y aflibercept en la reducción del fluido intrarretiniano (FIR), fluido subretiniano (FSR) y el desprendimiento del epitelio pigmentario (DEP).

Estos efectos en el FIR, FSR y DEP se mantuvieron en el año 2. También hubo cambios comparables en el área total de la lesión de neovascularización coroidea (NVC) y reducción del área de filtrados de la NVC desde el inicio para los pacientes en los brazos de tratamiento con Vabysmo y aflibercept.

EMD

En los ensayos clínicos YOSEMITE y RHINE, los parámetros anatómicos relacionados con el edema macular formaron parte de las evaluaciones de la actividad de la enfermedad que guiaron las decisiones de tratamiento.

La reducción media en el GSC desde el inicio en las visitas de valoración del objetivo primario (promediadas en las semanas 48-56) fue numéricamente superior a aquella observada con aflibercept con $-207\ \mu\text{m}$ y $-197\ \mu\text{m}$ en pacientes tratados con Vabysmo cada 8 semanas y Vabysmo administrado a intervalos ajustables de hasta cada 16 semanas comparado con $-170\ \mu\text{m}$ en los pacientes de aflibercept cada 8 semanas en YOSEMITE; los resultados fueron $196\ \mu\text{m}$, $188\ \mu\text{m}$ y $170\ \mu\text{m}$ respectivamente en RHINE. Se observaron reducciones consistentes en GSC en el año 2. Proporciones más altas de pacientes en ambos grupos de Vabysmo alcanzaron una ausencia de FIR y ausencia de EMD (definido como alcanzar un GSC por debajo de $325\ \mu\text{m}$) durante todo el tiempo hasta el año 2 en comparación con aflibercept en ambos ensayos.

OVR

En los estudios fase III en pacientes con oclusión de la rama venosa retiniana (ORVR, BALATON) y oclusión de la vena central retiniana/oclusión venosa hemirretiniana (OVCR, COMINO), se observaron reducciones en la media de GSC desde el inicio hasta la semana 24 con Vabysmo administrado cada 4 semanas y fueron comparables con aquellas observadas con aflibercept administrado cada 4 semanas. La reducción media en el GSC desde el inicio hasta la semana 24 fue $311,4\ \mu\text{m}$ para Vabysmo administrado cada 4 semanas frente a $304,4\ \mu\text{m}$ para aflibercept administrado cada 4 semanas en BALATON, y $461,6\ \mu\text{m}$ frente a $448,8\ \mu\text{m}$ en COMINO para Vabysmo y aflibercept, respectivamente. Las reducciones en el GSC se mantuvieron hasta la semana 72 cuando los pacientes pasaron a un régimen de administración de Vabysmo a intervalos ajustables de hasta cada 16 semanas.

Proporciones comparables de pacientes en los grupos de Vabysmo administrado cada 4 semanas y aflibercept administrado cada 4 semanas lograron ausencia de FIR, ausencia de FSR y ausencia de edema macular (definido como alcanzar GSC por debajo de $325\ \mu\text{m}$) hasta la semana 24, en ambos estudios. Estos resultados se mantuvieron hasta la semana 72 cuando los pacientes pasaron a un régimen de administración de Vabysmo a intervalos ajustables de hasta cada 16 semanas.

Eficacia clínica y seguridad

DMAEn

La seguridad y la eficacia de Vabysmo se evaluaron en dos ensayos de no inferioridad, aleatorizados, multicéntricos, doble ciego, controlados con comparador activo, de 2 años de duración, en pacientes con DMAEn, TENAYA y LUCERNE.

Se reclutaron un total de 1.329 pacientes, con 1.135 (85 %) de los pacientes que completaron los estudios hasta la semana 112. Un total de 1.326 pacientes recibieron al menos una dosis (664 con Vabysmo). La edad de los pacientes varió de 50 a 99 años, con una media [desviación estándar; DS] de 75,9 [8,6] años.

En ambos estudios, los pacientes fueron aleatorizados en una relación 1:1 para uno de los dos grupos de tratamiento:

- Vabysmo 6 mg administrado a intervalos de hasta cada 16 semanas después de cuatro dosis mensuales iniciales.
- Aflibercept 2 mg cada 8 semanas después de tres dosis mensuales iniciales.

Después de las primeras cuatro dosis mensuales (semanas 0, 4, 8 y 12), los pacientes aleatorizados al grupo de Vabysmo recibieron una dosis cada 16 semanas, cada 12 semanas o cada 8 semanas en función de una evaluación de la actividad de la enfermedad en las semanas 20 y 24. La actividad de la enfermedad se evaluó usando criterios objetivos visuales (MAVC) y anatómicos (GSC) preespecificados objetivos, así como la evaluación clínica del médico que trata sobre la presencia de hemorragia macular o actividad de la enfermedad de DMAEn que requiera tratamiento (sólo semana 24). Los pacientes permanecieron en estos intervalos de dosis fija hasta la semana 60 sin tratamiento suplementario.

Desde la semana 60 en adelante, los pacientes en el grupo de Vabysmo se movieron a un régimen de administración ajustable, donde su intervalo de tratamiento se podía modificar con extensiones del intervalo de hasta 4 semanas (hasta cada 16 semanas) o con reducciones del intervalo de hasta 8 semanas (hasta cada 8 semanas) en base a una evaluación objetiva automatizada de criterios de actividad de enfermedad visual (MAVC) y anatómica (GSC y hemorragia macular) preespecificados. Los pacientes en el grupo de aflibercept permanecieron en la dosis cada 8 semanas durante todo el periodo del estudio. Ambos estudios tuvieron una duración de 112 semanas.

Resultados

Ambos estudios demostraron eficacia en el objetivo primario, definido como la media del cambio basal en la agudeza visual mejor corregida (MAVC) cuando se promedió en las visitas de la semana 40, 44 y 48, y se midió mediante la puntuación de letras del *Estudio de Retinopatía Diabética de Tratamiento Temprano (ETDRS)* (Tabla 2 y Tabla 3). En ambos estudios, los pacientes tratados con Vabysmo administrado a intervalos de hasta cada 16 semanas tuvieron una media de cambio basal similar en la agudeza visual mejor corregida (MAVC) no inferior a los pacientes tratados con aflibercept cada 8 semanas en el año 1, y estas ganancias de visión se mantuvieron en la semana 112. Las mejoras en MAVC desde el inicio hasta la semana 112 se muestran en la Figura 1.

La proporción de pacientes en cada uno de los diferentes intervalos de tratamiento en la semana 112 en TENAYA y LUCERNE, respectivamente, fue:

- Cada 16 semanas: 59 % y 67 %.
- Cada 12 semanas: 15 % y 14 %.
- Cada 8 semanas: 26 % y 19 %.

Tabla 2. Resultados de eficacia en las visitas de objetivo primario^a y en el año 2^b en TENAYA

Resultados de eficacia	TENAYA			
	Año 1		Año 2	
	Vabysmo a intervalos de hasta cada 16 semanas N = 334	Aflibercept cada 8 semanas N = 337	Vabysmo a intervalos de hasta cada 16 semanas N = 334	Aflibercept cada 8 semanas N = 337
Media del cambio en la MAVC según la medición de la puntuación de letras del ETDRS desde el valor basal (IC del 95 %)	5,8 (4,6, 7,1)	5,1 (3,9, 6,4)	3,7 (2,1, 5,4)	3,3 (1,7, 4,9)
Diferencia en la media de LS (IC del 95 %)	0,7 (-1,1, 2,5)		0,4 (-1,9, 2,8)	
Proporción de pacientes con ganancia ≥ 15 letras desde el valor basal (proporción ponderada de CMH, IC del 95 %)	20,0 % (15,6 %, 24,4 %)	15,7 % (11,9 %, 19,6 %)	22,5 % (17,8 %, 27,2 %)	16,9 % (12,7 %, 21,1 %)
Diferencia en el % ponderado de CMH (IC del 95 %)	4,3 % (-1,6 %, 10,1 %)		5,6 % (-0,7 %, 11,9 %)	
Proporción de pacientes que evitan una pérdida ≥ 15 letras desde el valor basal (proporción ponderada de CMH, IC del 95 %)	95,4 % (93,0 %, 97,7 %)	94,1 % (91,5 %, 96,7 %)	92,1 % (89,1 %, 95,1 %)	88,6 % (85,1 %, 92,2 %)
Diferencia en el % ponderado de CMH (IC del 95 %)	1,3 % (-2,2 %, 4,8 %)		3,4 % (-1,2 %, 8,1 %)	

^a Promedio de las semanas 40, 44 y 48.

^b Promedio de las semanas 104, 108, 112.

MAVC: Mejor Agudeza Visual Corregida.

ETDRS: Estudio sobre el Tratamiento Precoz de la Retinopatía Diabética.

IC: Intervalo de Confianza.

LS: Mínimos cuadrados.

CMH: Método de Cochran-Mantel-Haenszel; prueba estadística que genera una estimación de una asociación con un resultado binario y se utiliza para la evaluación de variables categóricas.

Tabla 3. Resultados de eficacia en las visitas de objetivo primario^a y en el año 2^b en LUCERNE

Resultados de eficacia	LUCERNE			
	Año 1		Año 2	
	Vabysmo a intervalos de hasta cada 16 semanas N = 331	Aflibercept cada 8 semanas N = 327	Vabysmo a intervalos de hasta cada 16 semanas N = 331	Aflibercept cada 8 semanas N = 327
Media del cambio en la MAVC según la medición de la puntuación de letras del ETDRS desde el valor basal (IC del 95 %)	6,6 (5,3, 7,8)	6,6 (5,3, 7,8)	5,0 (3,4, 6,6)	5,2 (3,6, 6,8)
Diferencia en la media de LS (IC del 95 %)	0,0 (-1,7, 1,8)		-0,2 (-2,4, 2,1)	
Proporción de pacientes con ganancia ≥ 15 letras desde el valor basal (proporción ponderada de CMH, IC del 95 %)	20,2 % (15,9 %, 24,6 %)	22,2 % (17,7 %, 26,8 %)	22,4 % (17,8 %, 27,1 %)	21,3 % (16,8 %, 25,9 %)
Diferencia en el % ponderado de CMH (IC del 95 %)	-2,0 % (-8,3 %, 4,3 %)		1,1 % (-5,4 %, 7,6 %)	
Proporción de pacientes que evitan una pérdida ≥ 15 letras desde el valor basal (proporción ponderada de CMH, IC del 95 %)	95,8 % (93,6 %, 98,0 %)	97,3 % (95,5 %, 99,1 %)	92,9 % (90,1 %, 95,8 %)	93,2 % (90,2 %, 96,2 %)
Diferencia en el % ponderado de CMH (IC del 95 %)	-1,5 % (-4,4 %, 1,3 %)		-0,2 % (-4,4 %, 3,9 %)	

^a Promedio de las semanas 40, 44 y 48.

^b Promedio de las semanas 104, 108, 112.

MAVC: Mejor Agudeza Visual Corregida.

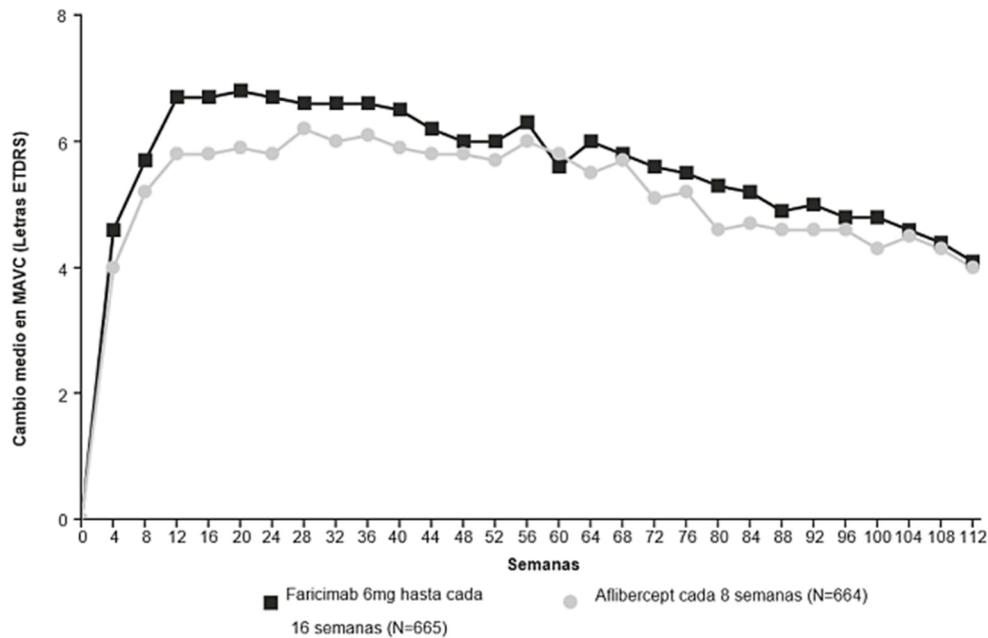
ETDRS: Estudio sobre el Tratamiento Precoz de la Retinopatía Diabética.

IC: Intervalo de Confianza.

LS: Mínimos cuadrados.

CMH: Método de Cochran-Mantel-Haenszel; prueba estadística que genera una estimación de una asociación con un resultado binario y que se utiliza para la evaluación de variables categóricas.

Figura 1. Cambio medio en agudeza visual desde el inicio al año 2 (semana 112); datos combinados de los ensayos TENAYA y LUCERNE



Tanto en TENAYA como en LUCERNE, las mejorías con respecto a los valores basales en agudeza visual mejor corregida (MAVC) y GSC en la semana 60 fueron similares en las dos ramas de tratamiento y coincidieron con las observadas en la semana 48.

En la semana 60, el 46 % de los pacientes tanto en TENAYA como en LUCERNE se mantuvieron en un intervalo de cada 16 semanas. De éstos, el 69 % de los pacientes en ambos estudios se mantuvieron cada 16 semanas hasta la semana 112 sin reducción del intervalo.

En la semana 60, el 80 % y el 78 % de los pacientes en TENAYA y LUCERNE, respectivamente, estaban en un intervalo \geq a cada 12 semanas (cada 16 semanas o cada 12 semanas). De éstos, el 67 % y el 75 % de los pacientes, respectivamente, se mantuvieron en el intervalo \geq a cada 12 semanas hasta la semana 112 sin reducción del intervalo por debajo de cada 12 semanas.

En la semana 60, el 33 % de los pacientes tanto en TENAYA como en LUCERNE estaban en un intervalo de cada 12 semanas. De éstos, el 3,2 % y el 0 % de los pacientes en TENAYA y LUCERNE, respectivamente, se mantuvieron cada 12 semanas hasta la semana 112.

En la semana 60, el 20 % y el 22 % de los pacientes en TENAYA y LUCERNE, respectivamente, estaban en un intervalo de cada 8 semanas. De éstos, el 34 % y el 30 % de los pacientes en TENAYA y LUCERNE, respectivamente, mantuvieron el tratamiento cada 8 semanas hasta la semana 112.

Los resultados de eficacia en todos los subgrupos evaluables (p. ej.: edad, género, etnia, agudeza visual basal, tipo de lesión, tamaño de la lesión) en cada estudio, y en el análisis combinado, fueron consistentes con los resultados en las poblaciones en general.

En los estudios, Vabysmo administrado a intervalos de hasta cada 16 semanas mostró mejoría en la variable de eficacia preespecificada del cambio medio desde el inicio hasta la semana 48 en el *Cuestionario de la Función Visual del Instituto Oftalmológico Nacional* (NEI VFQ-25) de puntuación compuesta, que fue comparable con aflibercept cada 8 semanas y superó el umbral de 4 puntos. La magnitud de estos cambios corresponde a una ganancia de 15 letras en MAVC.

La incidencia de acontecimientos adversos oculares en el ojo del estudio fue 53,9 % y 52,1 % y acontecimientos adversos no oculares fue 73,3 % y 74,3 % en la semana 112 en los grupos de Vabysmo y aflibercept, respectivamente.

La incidencia de acontecimientos adversos oculares en el ojo del estudio fue 53,9 % y 52,1 % y acontecimientos adversos no oculares fue 73,3 % y 74,3 % en la semana 112 en los grupos de Vabysmo y aflibercept, respectivamente.

EMD

La seguridad y la eficacia de Vabysmo se evaluaron en dos ensayos de no inferioridad, aleatorizados, multicéntricos, doble ciego, controlados con comparador activo, de 2 años de duración (YOSEMITE y RHINE), en pacientes con EMD. Un total de 1.891 pacientes se inscribieron en los dos estudios, con 1.622 (86 %) pacientes que completaron los estudios hasta la semana 100. Un total de 1.887 fueron tratados con al menos una dosis hasta la semana 56 (1.262 con Vabysmo). La edad de los pacientes varió desde los 24 a los 91 años con una media (DS) de 62,2 (9,9) años. La población general incluyó tanto pacientes sin tratamiento con anti-VEGF (78 %) como pacientes que habían sido tratados previamente con un inhibidor del VEGF antes de participar en el estudio (22 %). En ambos estudios, los pacientes fueron aleatorizados en un *ratio* 1:1:1 a uno de los tres regímenes de tratamiento:

- Vabysmo 6 mg cada 8 semanas después de las primeras 6 dosis mensuales.
- Vabysmo 6 mg administrado a intervalos ajustables de hasta cada 16 semanas, administrado en intervalos de 4, 8, 12 o 16 semanas después de las primeras 4 dosis mensuales.
- Aflibercept 2 mg cada 8 semanas después de las primeras 5 dosis mensuales.

En el grupo de administración a intervalos ajustables de hasta cada 16 semanas, la dosis siguió un modelo estandarizado de tratar y extender. El intervalo se podía incrementar en aumentos de 4 semanas o reducir en intervalos de 4 u 8 semanas dependiendo de los resultados anatómicos y/o visuales, utilizando los datos obtenidos únicamente en las visitas de administración de la dosis del fármaco del estudio.

Resultados

Ambos estudios mostraron eficacia en el criterio de valoración primario, definido como la media del cambio basal en la agudeza visual mejor corregida (MAVC) en el primer año (promedio de las visitas de las semanas 48, 52 y 56), medido mediante la puntuación de letras ETDRS. En ambos estudios, los pacientes tratados con Vabysmo administrado a intervalos de hasta cada 16 semanas tuvieron una media de cambio similar con respecto al valor basal en la agudeza visual mejor corregida (MAVC), como los pacientes tratados con aflibercept cada 8 semanas en el año 1, y estas ganancias de visión se mantuvieron durante el año 2.

Tras 4 dosis mensuales iniciales, los pacientes en el grupo de Vabysmo administrado a intervalos ajustables de hasta cada 16 semanas podían haber recibido entre un mínimo de 6 y un máximo de 21 inyecciones totales en la semana 96.

En la semana 52, el 74 % y el 71 % de los pacientes en el grupo de Vabysmo administrado a intervalos ajustables de hasta cada 16 semanas alcanzaron un intervalo de administración cada 16 semanas o cada 12 semanas en YOSEMITE y RHINE, respectivamente (53 % y 51 % cada 16 semanas, 21 % y 20 % cada 12 semanas).

De estos pacientes, el 75 % y 84 % se mantuvieron en intervalos de administración \geq a cada 12 semanas sin reducción del intervalo por debajo de cada 12 semanas hasta la semana 96; de los pacientes en intervalo de cada 16 semanas en la semana 52, el 70 % y 82 % de los pacientes se mantuvieron en el intervalo de administración de cada 16 semanas sin una reducción en el intervalo hasta la semana 96 en YOSEMITE y RHINE, respectivamente.

En la semana 96, el 78 % de los pacientes en el grupo de Vabysmo administrado a intervalos ajustables de hasta cada 16 semanas alcanzó intervalos de administración de cada 16 semanas o cada 12 semanas en ambos estudios (60 % y 64 % cada 16 semanas, 18 % y 14 % cada 12 semanas). El 4 % y 6 % de los pacientes se extendieron a cada 8 semanas y permanecieron en intervalos de administración \leq cada 8 semanas hasta la semana 96; el 3 % y 5 % respectivamente recibieron sólo dosis cada 4 semanas en YOSEMITE y RHINE hasta la semana 96, respectivamente.

Los resultados detallados de los análisis de los estudios YOSEMITE y RHINE figuran en las Tablas 4, 5 y en la Figura 2.

Tabla 4. Resultados de eficacia en las visitas del criterio de valoración primario ^a al año 1 y año 2^b en YOSEMITE

Resultados de eficacia	YOSEMITE					
	Año 1			Año 2		
	Vabysmo cada 8 semanas N = 315	Vabysmo administrado a intervalos ajustables de hasta cada 16 semanas N = 313	Aflibercept cada 8 semanas N = 312	Vabysmo cada 8 semanas N = 315	Vabysmo administrado a intervalos ajustables de hasta cada 16 semanas N = 313	Aflibercept cada 8 semanas N = 312
Cambio en la media de la MAVC según la medición de la puntuación de letras del ETDRS desde el valor basal (IC del 97,5 % año 1 e IC del 95 % año 2)	10,7 (9,4, 12,0)	11,6 (10,3, 12,9)	10,9 (9,4, 12,2)	10,7 (9,4, 12,1)	10,7 (9,4, 12,1)	11,4 (10,0, 12,7)
Diferencia en la media de LS (IC del 97,5 % año 1 e IC del 95 % año 2)	-0,2 (-2,0, 1,6)	0,7 (-1,1, 2,5)		-0,7 (-2,6, 1,2)	-0,7 (-2,5, 1,2)	
Proporción de pacientes que ganaron al menos 15 letras en la MAVC desde el valor basal (CMH proporción ponderada, IC del 95 % año 1 y año 2)	29,2 % (23,9 %, 34,5 %)	35,5 % (30,1 %, 40,9 %)	31,8 % (26,6 %, 37,0 %)	37,2 % (31,4 %, 42,9 %)	38,2 % (32,8 %, 43,7 %)	37,4 % (31,7 %, 43,0 %)
Diferencia en el % ponderado de CMH (IC del 95 % año 1 y año 2)	-2,6 % (-10,0 %, 4,9 %)	3,5 % (-4,0 %, 11,1 %)		-0,2 % (-8,2 %, 7,8 %)	0,2 % (-7,6 %, 8,1 %)	
Proporción de pacientes que evitaron la pérdida de al menos 15 letras en la MAVC desde el valor basal (CMH proporción ponderada, IC del 95 % año 1 y año 2)	98,1 % (96,5 %, 99,7 %)	98,6 % (97,2 %, 100,0 %)	98,9 % (97,6 %, 100,0 %)	97,6 % (95,7 %, 99,5 %)	97,8 % (96,1 %, 99,5 %)	98,0% (96,2 %, 99,7 %)
Diferencia en el % ponderado de CMH (IC del 95 % año 1 y año 2)	-0,8 % (-2,8 %, 1,3 %)	-0,3 % (-2,2 %, 1,5 %)		-0,4 % (-2,9 %, 2,2 %)	-0,2 % (-2,6 %, 2,2 %)	

^a Promedio de las semanas 48, 52, 56.

^b Promedio de las semanas 92, 96, 100.

MAVC: Mejor Agudeza Visual Corregida.

ETDRS: Estudio para el Tratamiento Precoz de la Retinopatía Diabética.

LS: Mínimos cuadrados.

IC: Intervalo de Confianza.

CMH: Método de Cochran-Mantel-Haenszel; prueba estadística que genera una estimación de una asociación con un resultado binario y se utiliza para la evaluación de variables categóricas.

Nota: % CMH ponderado para la rama de aflibercept presentado para la comparación de Vabysmo cada 8 semanas vs. aflibercept, sin embargo, el correspondiente % CMH ponderado para Vabysmo ajustable vs comparación con aflibercept es similar al mostrado anteriormente.

Tabla 5. Resultados de eficacia en las visitas del criterio de valoración primario ^a al año 1 y año 2^b en RHINE

Resultados de eficacia	RHINE					
	Año 1			Año 2		
	Vabysmo cada 8 semanas N = 317	Vabysmo administrado a intervalos ajustables de hasta cada 16 semanas N = 319	Aflibercept cada 8 semanas N = 315	Vabysmo cada 8 semanas N = 317	Vabysmo administrado a intervalos ajustables de hasta cada 16 semanas N = 319	Aflibercept cada 8 semanas N = 315
Cambio en la media de la MAVC según la medición de la puntuación de letras del ETDRS desde el valor basal (IC del 97,5 % año 1 e IC del 95 % año 2)	11,8 (10,6, 13,0)	10,8 (9,6, 11,9)	10,3 (9,1, 11,4)	10,9 (9,5, 12,3)	10,1 (8,7, 11,5)	9,4 (7,9, 10,8)
Diferencia en la media de LS (IC del 97,5 % año 1 e IC del 95 % año 2)	1,5 (-0,1, 3,2)	0,5 (-1,1, 2,1)		1,5 (-0,5, 3,6)	0,7 (-1,3, 2,7)	
Proporción de pacientes que ganaron al menos 15 letras en la MAVC desde el valor basal (CMH proporción ponderada, IC del 95 % año 1 y año 2)	33,8 % (28,4 %, 39,2 %)	28,5 % (23,6 %, 33,3 %)	30,3 % (25,0 %, 35,5 %)	39,8 % (34,0 %, 45,6 %)	31,1 % (26,1 %, 36,1 %)	39,0 % (33,2 %, 44,8 %)
Diferencia en el % ponderado de CMH (IC del 95 % año 1 y año 2)	3,5 % (-4,0 %, 11,1 %)	-2,0 % (-9,1 %, 5,2 %)		0,8 % (-7,4 %, 9,0 %)	-8 % (-15,7 %, -0,3 %)	
Proporción de pacientes que evitaron la pérdida de al menos 15 letras en la MAVC desde el valor basal (CMH proporción ponderada, IC del 95 % año 1 y año 2)	98,9 % (97,6 %, 100,0 %)	98,7 % (97,4 %, 100,0 %)	98,6 % (97,2 %, 99,9 %)	96,6 % (94,4 %, 98,8 %)	96,8 % (94,8 %, 98,9 %)	97,6 % (95,7 %, 99,5 %)
Diferencia en el % ponderado de CMH (IC del 95 % año 1 y año 2)	0,3 % (-1,6 %, 2,1 %)	0,0 % (-1,8 %, 1,9 %)		-1,0 % (-3,9 %, 1,9 %)	-0,7 % (-3,5 %, 2,0 %)	

^a Promedio de las semanas 48, 52, 56.

^b Promedio de las semanas 92, 96, 100.

MAVC: Mejor Agudeza Visual Corregida.

ETDRS: Estudio para el Tratamiento Precoz de la Retinopatía Diabética.

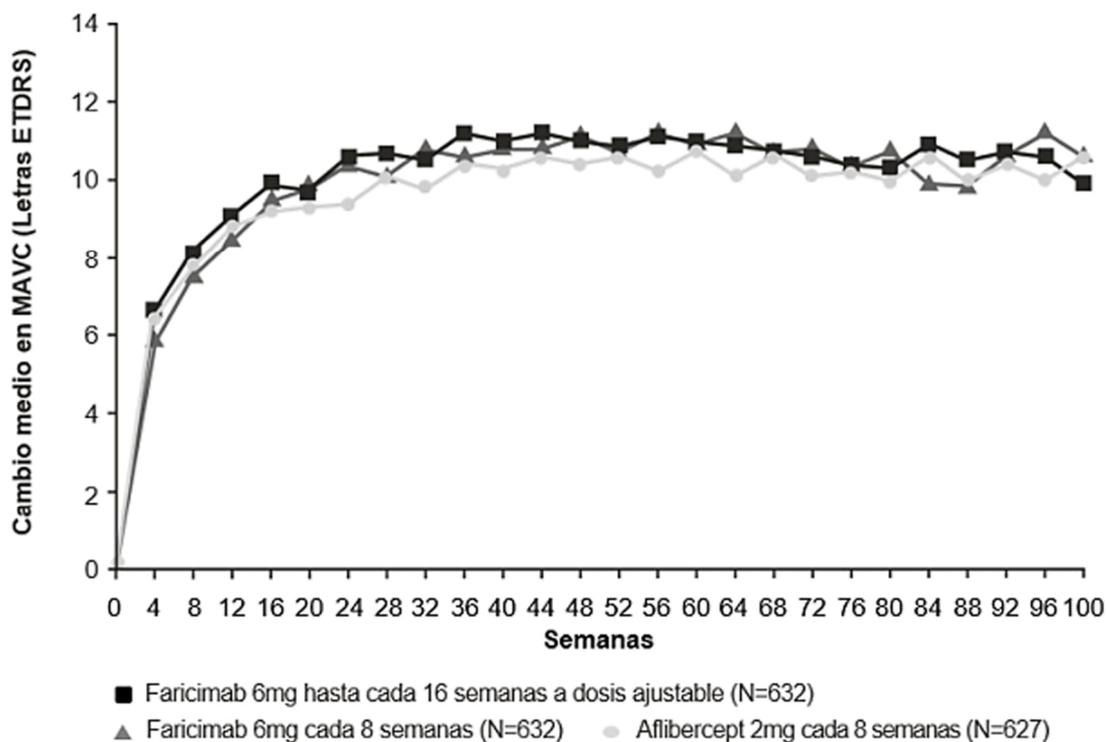
LS: Mínimos cuadrados.

IC: Intervalo de Confianza.

CMH: Método de Cochran–Mantel–Haenszel; un *test* estadístico que genera una estimación de la asociación con un resultado binario que se usa para evaluar variables categóricas.

Nota: % CMH ponderado para el grupo de aflibercept presentado para Vabysmo cada 8 semanas vs. comparación con aflibercept, sin embargo, el correspondiente % CMH ponderado para Vabysmo ajustable vs. comparación con aflibercept es similar al que se muestra arriba.

Figura 2. Cambio en la media de la agudeza visual desde el valor basal hasta el Año 2 (Semana 100) datos combinados de los ensayos YOSEMITE y RHINE



Los resultados de eficacia en los pacientes que no habían recibido tratamiento con anti-VEGF antes de participar en el estudio y en todos los demás subgrupos evaluables (por ejemplo, según edad, género, etnia, hemoglobina glicosilada (HbA1c) basal y agudeza visual basal) en cada estudio coincidieron con los resultados de las poblaciones generales.

En ambos estudios, las dosis de Vabysmo cada 8 semanas y administrado a intervalos ajustables hasta cada 16 semanas mostraron mejorías clínicamente significativas en el criterio de valoración de eficacia preespecificada de media del cambio basal hasta la semana 52 en la puntuación compuesta del cuestionario NEI VFQ-25 que fueron similares a aflibercept cada 8 semanas y superaron el umbral de 4 puntos.

La dosis de Vabysmo cada 8 semanas y administrado a intervalos ajustables de hasta cada 16 semanas también mostró mejorías clínicamente significativas en el criterio de valoración de eficacia preespecificada del cambio basal hasta la semana 52 en las puntuaciones del cuestionario NEI VFQ-25 de actividades de visión cercana, las actividades de visión lejana y conducción que fueron similares a las de aflibercept cada 8 semanas. La magnitud de estos cambios corresponde a una ganancia de 15 letras en MAVC. Proporciones similares de pacientes tratados con Vabysmo cada 8 semanas, Vabysmo administrado a intervalos ajustables de hasta cada 16 semanas y aflibercept cada 8 semanas experimentaron una mejoría clínicamente significativa de ≥ 4 puntos en el puntaje compuesto del cuestionario NEI VFQ-25 desde el valor basal hasta la semana 52, como variable de eficacia preespecificada. Estos resultados se mantuvieron en la Semana 100.

El resultado adicional de eficacia principal en los estudios de EMD fue el cambio en la *Escala de Severidad de Retinopatía Diabética del Estudio de Retinopatía Diabética de Tratamiento Temprano* (ETDRS- DRSS) desde el valor basal hasta la semana 52. De los 1.891 pacientes reclutados en los estudios YOSEMITE y RHINE, 708 y 720 pacientes fueron evaluables para los criterios de valoración de la RD, respectivamente.

Las puntuaciones de la ETDRS-DRSS oscilaron entre 10 y 71 en el valor basal.

La mayoría de los pacientes, aproximadamente el 60 %, tenían RD no proliferativa de moderada a severa (DRSS 43/47/53) al inicio.

La proporción de pacientes que alcanzaron una mejoría ≥ 2 -niveles y ≥ 3 -niveles de la ETDRS-DRSS desde el valor basal en la semana 52 y en la semana 96 se muestran en la Tabla 6 y Tabla 7 a continuación.

Tabla 6. Proporción de pacientes que lograron una mejoría ≥ 2 -niveles y ≥ 3 -niveles con respecto al valor basal en la puntuación ETDRS-DRSS en la semana 52 y en la semana 96 en YOSEMITE (población evaluable de DR)

	YOSEMITE					
	52 semanas			96 semanas		
	Vabysmo cada 8 semanas n = 237	Vabysmo administrado a intervalos ajustables de hasta cada 16 semanas n = 242	Aflibercept cada 8 semanas n = 229	Vabysmo cada 8 semanas n = 220	Vabysmo administrado a intervalos ajustables de hasta cada 16 semanas n = 234	Aflibercept cada 8 semanas n = 221
Proporción de pacientes con mejoría respecto al valor basal de la ETDRS-DRSS ≥ 2 -niveles (proporción ponderada de CMH)	46,0 %	42,5 %	35,8 %	51,4 %	42,8 %	42,2 %
Diferencia ponderada (IC del 97,5 % año 1 e IC del 95 % año 2)	10,2 % (0,3 %, 20,0 %)	6,1 % (-3,6 %, 15,8 %)		9,1 % (0,0 %, 18,2 %)	0,0 % (-8,9 %, 8,9 %)	
Proporción de pacientes con mejoría respecto al valor basal de la ETDRS-DRSS ≥ 3 -niveles (proporción ponderada de CMH)	16,8 %	15,5 %	14,7 %	22,4 %	14,6 %	20,9 %
Diferencia ponderada (IC del 95 % en el año 1 y en el año 2)	2,1 % (-4,3 %, 8,6 %)	0,6 % (-5,8 %, 6,9 %)		1,5 % (-6,0 %, 9,0 %)	-6,7 % (-13,6 %, 0,1 %)	

ETDRS-DRSS: Escala de Severidad de Estudio de Tratamiento Precoz de la Retinopatía Diabética.

IC: Intervalo de Confianza.

CMH: Método de Cochran–Mantel–Haenszel; un *test* estadístico que genera una estimación de la asociación de un resultado binario y que se usa para la evaluación de variables categóricas.

Nota: % CMH ponderado para el grupo de aflibercept presentado para faricimab cada 8 semanas vs. comparación con aflibercept, sin embargo, el correspondiente % CMH ponderado para faricimab ajustable vs. comparación con aflibercept es similar al que se muestra arriba.

Tabla 7. Proporción de pacientes que lograron una mejoría ≥ 2 -niveles y ≥ 3 -niveles con respecto al valor basal en la puntuación ETDRS-DRSS en la semana 52 y en la semana 96 en RHINE (población evaluable de DR)

	RHINE					
	52 semanas			96 semanas		
	Vabysmo cada 8 semanas n = 231	Vabysmo administrado a intervalos ajustables de hasta cada 16 semanas n = 251	Aflibercept cada 8 semanas n = 238	Vabysmo cada 8 semanas n = 214	Vabysmo administrado a intervalos ajustables de hasta cada 16 semanas n = 228	Aflibercept cada 8 semanas n = 203
Proporción de pacientes con mejoría respecto al valor basal de la ETDRS-DRSS ≥ 2 -niveles (proporción ponderada de CMH)	44,2 %	43,7 %	46,8 %	53,5 %	44,3 %	43,8 %
Diferencia ponderada (IC del 97,5 % en el año 1 e IC del 95 % en el año 2)	- 2,6 % (-12,6 %, 7,4 %)	- 3,5 % (-13,4 %, 6,3 %)		9,7 % (0,4 %, 19,1 %)	0,3 % (- 8,9 %, 9,5 %)	
Proporción de pacientes con mejoría respecto al valor basal de la ETDRS-DRSS ≥ 3 -niveles (proporción ponderada de CMH)	16,7 %	18,9 %	19,4 %	25,1 %	19,3 %	21,8 %
Diferencia ponderada	- 0,2 %	- 1,1 %		3,3 %	- 2,7 %	

(IC del 95 % en el año 1 y en el año 2)	(- 5,8 %, 5,3 %)	(- 0,8 %, 5,9 %)		(- 4,6 %; 11,3 %)	(-10,2 %, 4,8 %)
---	------------------	------------------	--	-------------------	------------------

ETDRS-DRSS: Escala de Severidad de Estudio de Tratamiento Precoz de la Retinopatía Diabética.

IC: Intervalo de Confianza.

CMH: Método de Cochran-Mantel-Haenszel; prueba estadística que genera una estimación de una asociación con un resultado binario y se utiliza para la evaluación de variables categóricas.

Nota: % ponderado de CMH para la rama de aflibercept presentado para la comparación de Vabysmo cada 8 semanas vs. aflibercept, sin embargo, el correspondiente % ponderado de CMH para la comparación de Vabysmo ajustable vs. aflibercept es similar al mostrado anteriormente.

Los efectos del tratamiento en los subgrupos evaluables (p. ej.: tratamiento anti-VEGF previos, por edad, género, etnia, hemoglobina glicosilada (HbA1c) basal, y agudeza visual basal) en cada estudio fueron generalmente consistentes con los resultados en la población general.

Los efectos del tratamiento en los subgrupos por severidad de la DR al inicio fueron diferentes y mostraron las mayores mejoras de ≥ 2 -niveles en la DRSS entre los pacientes con RD no proliferativa moderadamente grave y grave, con aproximadamente el 90 % de los pacientes alcanzando mejorías de forma consistente en todos los brazos de tratamientos de los dos estudios.

La incidencia de acontecimientos adversos oculares en el ojo del estudio fue 49,7 %, 49,2 % y 45,4 % y acontecimientos adversos no oculares fue 73,0 %, 74,2 % y 75,7 % en la semana 100 en los grupos de Vabysmo cada 8 semanas, Vabysmo administrado a intervalos de hasta 16 semanas y aflibercept cada 8 semanas, respectivamente.

RVO

La seguridad y eficacia de Vabysmo fueron evaluadas en dos estudios aleatorizados, multicéntricos, con doble enmascaramiento con 72 semanas de duración en pacientes con edema macular secundario a oclusión de la rama venosa retiniana (ORVR) (BALATON) u oclusión de la vena central retiniana, (OVCR)/oclusión venosa hemirretiniana (OVHR) (COMINO). Hasta el mes 6 están disponibles los datos controlados con comparador activo. Un total de 1.282 pacientes (553 en BALATON y 729 en COMINO) fueron reclutados en los dos estudios, con 1.276 pacientes tratados con al menos una dosis hasta la semana 24 (641 con Vabysmo). Las edades de los pacientes estaban comprendidas entre los 28 y 93 años con una media [DS] de 64 [10,7] años y entre 22 y 100 con una media [DS] de 65 [13,2] años en BALATON y COMINO, respectivamente.

Un total de 489 de los 553 pacientes aleatorizados en BALATON completaron el estudio a la semana 72, 263 pacientes inicialmente aleatorizados a Vabysmo (“previo Vabysmo”) y 267 pacientes inicialmente aleatorizados a aflibercept (“previo aflibercept”) recibieron al menos una dosis de Vabysmo durante la fase de intervalos ajustables de Vabysmo.

Un total de 656 de los 729 pacientes aleatorizados en COMINO completaron el estudio a la semana 72, 353 previo Vabysmo y 342 previo aflibercept recibieron al menos una dosis de Vabysmo durante la fase de intervalos ajustables de Vabysmo.

En ambos estudios, los pacientes fueron aleatorizados en un *ratio* 1:1 a uno de los dos grupos de tratamiento hasta la semana 24:

- Vabysmo 6 mg administrado cada 4 semanas durante 6 dosis mensuales consecutivas.
- Aflibercept 2 mg administrado cada 4 semanas durante 6 dosis mensuales consecutivas.

Tras 6 dosis mensuales iniciales, los pacientes inicialmente aleatorizados al grupo de aflibercept 2 mg fueron cambiados a Vabysmo 6 mg y pudieron haber recibido Vabysmo 6 mg administrado a intervalos ajustables de hasta cada 16 semanas, donde el intervalo de administración podía aumentarse en incrementos de 4 semanas o disminuirse en 4-, 8- o 12- semanas en base a una evaluación objetiva automatizada de criterios de actividad de enfermedad visuales y anatómicos preespecificados.

Resultados

Ambos estudios demostraron eficacia en la variable primaria, definida como el cambio respecto al inicio en la MAVC en la semana 24, medida por puntuación de letras ETDRS. En ambos estudios, los pacientes tratados con Vabysmo administrado cada 4 semanas tuvieron un cambio medio desde el inicio en MAVC no inferior, en comparación con los pacientes tratados con aflibercept administrado cada 4 semanas y estas ganancias de visión se mantuvieron hasta la semana 72 cuando los pacientes se cambiaron a un régimen de intervalos ajustables de hasta cada 16 semanas de Vabysmo.

Entre la semana 24 y la semana 68, el 81,5 % y 74,0 % de los pacientes que recibieron un régimen de administración de Vabysmo a intervalos ajustables de hasta cada 16 semanas alcanzaron un intervalo de administración \geq cada 12 semanas (cada 16 semanas o cada 12 semanas) en BALATON y COMINO, respectivamente. De estos pacientes, el 72,1 % y 61,6 % completaron al menos un ciclo de administración cada 12 semanas y se mantuvieron en administraciones \geq cada 12 semanas sin reducir el intervalo por debajo de cada 12 semanas hasta la semana 68 en BALATON y COMINO, respectivamente; el 1,2 % y el 2,5 % de los pacientes recibieron solo administraciones cada 4 semanas hasta la semana 68 en BALATON y COMINO, respectivamente.

A lo largo de los estudios, en la semana 24 los pacientes en el grupo de Vabysmo administrado cada 4 semanas mostró una mejora, respecto al inicio hasta la semana 24, en la variable de eficacia preespecificada de cambio en la puntuación compuesta del *Cuestionario de la Función Visual del Instituto Oftalmológico Nacional* (NEI VFQ-25) que fue comparable a aflibercept administrado cada 4 semanas. Vabysmo administrado cada 4 semanas también demostró mejora en la variable de eficacia preespecificada de cambio, desde el inicio hasta la semana 24, en el NEI VFQ-25 de actividades de visión cercanas y actividades de visión lejanas, que fue comparable a aflibercept administrado cada 4 semanas. Estos resultados se mantuvieron hasta la semana 72 donde todos los pacientes estaban en un régimen de administración de Vabysmo a intervalos ajustable de hasta cada 16 semanas.

Tabla 8. Resultados de eficacia en la visita de variable primaria en la semana 24 y en el final del estudio^a en BALATON

Resultados de eficacia	BALATON			
	24 semanas		72 semanas ^a	
	Vabysmo administrado cada 4 semanas N = 276	Aflibercept administrado cada 4 semanas N = 277	Vabysmo administrado cada 4 semanas a Vabysmo Ajustable N = 276	Aflibercept administrado cada 4 semanas a Vabysmo Ajustable N = 277
Cambio en la media de la MAVC según la medición de la puntuación de letras del ETDRS desde el valor basal (IC del 95 %)	16,9 (15,7, 18,1)	17,5 (16,3, 18,6)	18,1 (16,9, 19,4)	18,8 (17,5, 20,0)
Diferencia en la media LS (IC del 95 %)	-0,6 (-2,2, 1,1)			
Proporción de pacientes que ganaron ≥ 15 letras desde el valor basal (CMH proporción ponderada, IC del 95 %)	56,1 % (50,4 %, 61,9 %)	60,4 % (54,7 %, 66,0 %)	61,5 % (56,0 %, 67,0 %)	65,8 % (60,3 %, 71,2 %)
Diferencia en % CMH ponderado (IC del 95 %)	-4,3 % (-12,3 %, 3,8 %)			

^aMedia de las semanas 64, 68, 72.

MAVC: Mejor Agudeza Visual Corregida.

ETDRS: Estudio para el Tratamiento Precoz de la Retinopatía Diabética.

IC: Intervalo de Confianza.

LS: Mínimos cuadrados.

CMH: Método de Cochran–Mantel–Haenszel; un *test* estadístico que genera una estimación de la asociación de un resultado binario y que se usa para la evaluación de variables categóricas.

Tabla 9. Resultados de eficacia en la visita de variable primaria en la semana 24 y en el final del estudio^a en COMINO

Resultados de eficacia	COMINO			
	24 Semanas		72 Semanas ^a	
	Vabysmo administrado cada 4 semanas N = 366	Aflibercept administrado cada 4 semanas N = 363	Vabysmo administrado cada 4 semanas a Vabysmo Ajustable N = 366	Aflibercept administrado cada 4 semanas a Vabysmo Ajustable N = 363
Cambio en la media de la MAVC según la medición de la puntuación de letras del ETDRS desde el valor basal (IC del 95 %)	16,9 (15,4, 18,3)	17,3 (15,9, 18,8)	16,9 (15,2, 18,6)	17,1 (15,4, 18,8)
Diferencia en la media LS (IC del 95 %)	-0,4 (-2,5, 1,6)			
Proporción de pacientes que ganaron ≥ 15 letras desde el valor basal (CMH proporción ponderada, IC del 95 %)	56,6 % (51,7 %, 61,5 %)	58,1 % (53,3 %, 62,9 %)	57,6 % (52,8 %, 62,5 %)	59,5 % (54,7 %, 64,3 %)
Diferencia en % CMH ponderado (IC del 95 %)	-1,5 % (-8,4 %, 5,3 %)			

^aMedia de las semanas 64, 68, 72.

MAVC: Mejor Agudeza Visual Corregida.

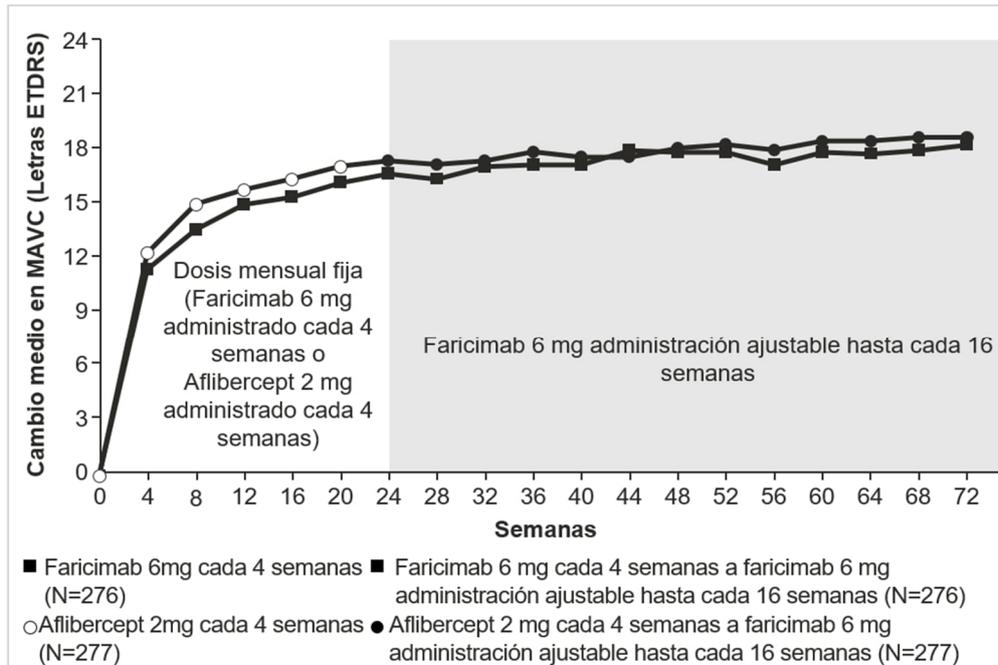
ETDRS: Estudio para el Tratamiento Precoz de la Retinopatía Diabética.

IC: Intervalo de Confianza.

LS: Mínimos cuadrados.

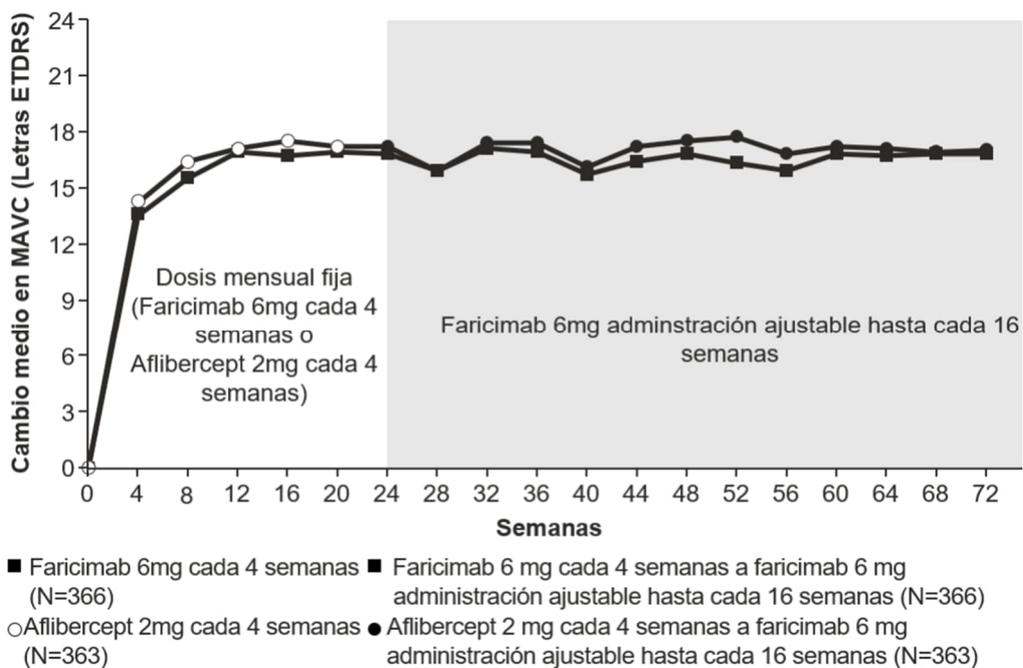
CMH: Método de Cochran-Mantel-Haenszel; un *test* estadístico que genera una estimación de la asociación de un resultado binario y que se usa para la evaluación de variables categóricas.

Figura 3. Cambio medio en agudeza visual desde el inicio hasta la semana 72 en BALATON



La administración de Vabysmo 6 mg a intervalos ajustables de hasta cada 16 semanas comenzó en la semana 24 pero no todos los pacientes recibieron Vabysmo en la semana 24.

Figura 4. Cambio medio en agudeza visual desde el inicio hasta la semana 72 en COMINO



La administración de Vabysmo 6 mg a intervalos ajustables de hasta cada 16 semanas comenzó en la semana 24 pero no todos los pacientes recibieron Vabysmo en la semana 24.

La incidencia de acontecimientos adversos oculares en el ojo del estudio fue 20,1 % y 24,6 %, y la de los acontecimientos adversos no oculares fue 32,9 % y 36,4 %, hasta la semana 24 en los grupos de Vabysmo administrado cada 4 semanas y aflibercept administrado cada 4 semanas, respectivamente.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Vabysmo en todos los grupos de la población pediátrica en DMAEn, EMD y OVR.

Propiedades farmacocinéticas

Vabysmo se administra por vía intravítrea (IVT) para ejercer efectos locales en el ojo.

Absorción y distribución

En función de un análisis farmacocinético poblacional (que incluye DMAEn y EMD N = 2.246), se estima que las concentraciones plasmáticas máximas de Vabysmo libre ($C_{m\acute{a}x}$) (no unido a VEGF-A, ni a Ang-2) se producen aproximadamente 2 días después de la dosis. La media (\pm DE [desviación estándar]) de la $C_{m\acute{a}x}$ plasmática se estima en 0,23 (0,07) μ g/ml y 0,22 (0,07) μ g/ml respectivamente en los pacientes con DMAEn y EMD. Tras administraciones repetidas, se estima que la media de las concentraciones plasmáticas valle de Vabysmo libre sean de 0,002-0,003 μ g/ml para la dosis administrada cada 8 semanas.

Vabysmo mostró una farmacocinética proporcional a la dosis (en función de la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC) en el intervalo de dosis de 0,5 mg a 6 mg. No se observó acumulación de Vabysmo en el vítreo ni en el plasma tras la administración mensual.

Se prevé que las concentraciones plasmáticas máximas de Vabysmo libre sean aproximadamente de 600 y 6.000 veces menores que en el humor acuoso y vítreo, respectivamente. Por lo tanto, es improbable que se produzcan efectos sistémicos farmacodinámicos, lo que se ve respaldado por la ausencia de cambios significativos en la concentración en plasma de VEGF y Ang-2 libre tras el tratamiento con Vabysmo en los estudios clínicos.

Los análisis farmacocinéticos de la población han mostrado un efecto de la edad y el peso corporal en la farmacocinética ocular o sistémica de Vabysmo, respectivamente. Ambos efectos se consideraron no significativos desde el punto de vista clínico; no es necesario ajustar la dosis.

Biotransformación y Eliminación

Vabysmo es una terapia basada en proteínas, por lo que su metabolismo y eliminación no han sido completamente caracterizados. Se espera que Vabysmo sea catabolizado en los lisosomas a pequeños péptidos y aminoácidos, que pueden ser excretados por vía renal, de forma similar a la eliminación de la IgG endógena.

El perfil de concentración-tiempo en plasma de Vabysmo disminuyó de forma paralela con los perfiles de concentración-tiempo vítreo y acuoso. La semivida ocular estimada y la semivida sistémica aparente de Vabysmo es aproximadamente de 7,5 días.

El análisis farmacocinético de pacientes con DMAEn, EMD y OVR (N = 2.977) ha demostrado que la farmacocinética es comparable en los pacientes con DMAEn, EMD y OVR.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En los seis estudios clínicos de Fase III, aproximadamente el 58 % (1.496/2.571) de los pacientes aleatorizados al tratamiento con Vabysmo eran \geq 65 años de edad. El análisis farmacocinético de la población ha mostrado un efecto de la edad en la farmacocinética ocular de Vabysmo, que no se consideró clínicamente significativo. No es necesario ajustar la dosis en pacientes de 65 años o más.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios específicos con Vabysmo en pacientes con insuficiencia renal. El análisis farmacocinético de los pacientes en todos los estudios clínicos, de los cuales el 63 % presentaba una insuficiencia renal (leve el 38 %, moderada el 23 % y severa el 2 %), no reveló diferencias con respecto a la farmacocinética sistémica de Vabysmo tras la administración intravítrea de Vabysmo. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios específicos con Vabysmo en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, no se necesitan consideraciones especiales en esta población porque el metabolismo se produce a través de la proteólisis y no depende de la función hepática. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Otras poblaciones especiales

La farmacocinética sistémica de Vabysmo no está influenciada por la etnia. No se demostró que el género tuviera una influencia clínicamente relevante en la farmacocinética sistémica de Vabysmo. No es necesario un ajuste de dosis.

Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado estudios sobre el potencial carcinogénico o mutagénico de Vabysmo.

En monas *cynomolgus* preñadas, las inyecciones intravenosas de Vabysmo que dieron lugar a una exposición sérica (C_{\max}) superior a 500 veces la máxima exposición en humanos, no provocaron toxicidad en el desarrollo ni teratogenicidad, y no tuvieron ningún efecto sobre el peso ni la estructura de la placenta, aunque, basándose en su efecto farmacológico, Vabysmo debe considerarse potencialmente teratogénico y embriofetotóxico.

La exposición sistémica tras la administración ocular de Vabysmo es muy baja.

Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar sobre cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Vabysmo® al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77-ROCHE (76243) o escribiendo a argentina.safety@roche.com.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT.

**“Ante cualquier inconveniente con el producto,
el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos>
o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234”**

Sobredosificación

La sobredosificación con un volumen de inyección superior al recomendado puede aumentar la presión intraocular. En caso de sobredosis, se debe monitorizar la PIO y, si el médico tratante lo considera necesario, debe iniciarse el tratamiento adecuado.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247;

Policlínico Dr. G. A. Posadas: (011) 4654-6648; (011) 4658-7777;

Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115; (011) 4363-2100/2200 (Interno 6217).

Observaciones particulares

Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

Precauciones especiales de conservación

El vial debe conservarse en heladera entre 2 °C y 8 °C. No congelar. No agitar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para proteger su contenido de la luz.

Antes de su uso, el vial sin abrir puede mantenerse a temperatura ambiente, de 20 °C a 25 °C, en el embalaje original, hasta 24 horas.

Asegúrese de que la inyección se administre inmediatamente después de la preparación de la dosis.

Naturaleza y contenido del envase

Vial

Vial de 0,24 ml de solución estéril, en un vial de vidrio con un tapón de goma recubierto y sellado con una tapa de aluminio con un disco de plástico amarillo abatible.

El envase contiene 1 vial y 1 aguja roma con filtro para transferencia (calibre 18 x 1½ pulgadas, 1,2 mm x 40 mm, 5 µm).

Solución de clara a opalescente, transparente a amarillo pardusco, con un pH de 5,5 y una osmolalidad de 270-370 mOsm/kg.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

No agitar.

Vabysmo se debe inspeccionar visualmente al retirarlo de la heladera y antes de la administración. Si se observan partículas visibles o turbiedad, Vabysmo no debe utilizarse.

El vial contiene una cantidad superior a la dosis recomendada de 6 mg. El volumen de llenado del vial (0,24 ml) no debe utilizarse en su totalidad. El exceso de volumen debe ser expulsado antes de la inyección. La inyección de la totalidad del volumen del vial provoca una sobredosis. La dosis de la inyección debe ajustarse a la marca de dosis de 0,05 ml, es decir, 6 mg de Vabysmo.

El contenido del vial y la aguja con filtro para transferencia son estériles y de un solo uso. No utilizar si el envase, el vial y/o la aguja con filtro para transferencia están dañados o vencidos. En el prospecto se proporcionan instrucciones detalladas para su uso.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Instrucciones para el uso del vial

Antes de empezar



Lea atentamente todas las instrucciones antes de usar Vabysmo.



El envase de Vabysmo incluye un vial de vidrio y una aguja con filtro para transferencia.

El vial de vidrio es para un único uso.

La aguja con filtro es para un único uso.



Vabysmo debe conservarse en heladera a temperaturas entre 2 °C y 8 °C.

No congelar.

No agitar.



Deje que Vabysmo alcance la temperatura ambiente, de 20 °C a 25 °C, antes de proceder a su administración.

Conserve el vial en la caja original **para protegerlo de la luz**.

El vial de Vabysmo puede conservarse a temperatura ambiente por hasta **24 horas**.



El vial de Vabysmo debe ser inspeccionado visualmente antes de su administración.

Vabysmo es una solución líquida de clara a opalescente, de transparente a amarillo pardusco.

No la utilice si observa partículas, turbiedad o decoloración.

No la utilice si el envase, el vial y/o la aguja con filtro para transferencia están vencidos, dañados o han sido manipulados (véase la **Figura A**).

Use una técnica aséptica para realizar la preparación de la inyección intravítrea.



Figura A

Reunir los elementos

1. Reúna los siguientes materiales:
 - Un vial de Vabysmo (incluido).
 - Una aguja estéril roma con filtro para transferencia de 5 micrones calibre 18 x 1½ pulgadas, 1,2 mm x 40 mm (incluida).
 - Una jeringa estéril *Luer lock* de 1 ml con una marca de dosis de 0,05 ml (**no incluida**).
 - Una aguja de inyección estéril calibre 30 x ½ pulgadas (**no incluida**).
 - **Tenga en cuenta** que se recomienda una aguja de inyección calibre 30 para evitar forzar la inyección tal y como puede suceder con agujas de menor diámetro.
 - Toallita de alcohol (**no incluida**).
2. Coloque el vial hacia arriba en una superficie plana (durante 1 minuto) después de sacarlo del envase, para asegurar que todo el líquido se asienta en el fondo del vial (véase la **Figura B**). Golpee suavemente el vial con el dedo (véase la **Figura C**), ya que el líquido puede adherirse a la parte superior del vial.



Figura B



Figura C

3. Retire el tapón abatible del vial (véase la **Figura D**) y limpie el septo del vial con una toallita con alcohol (véase la **Figura E**).



Figura D



Figura E

Transferir el medicamento desde el vial a la jeringa

4. Inserte la aguja con filtro para transferencia calibre 18 x 1½ pulgadas incluida en una jeringa *Luer lock* de 1 ml asépticamente y con firmeza (véase la **Figura F**).

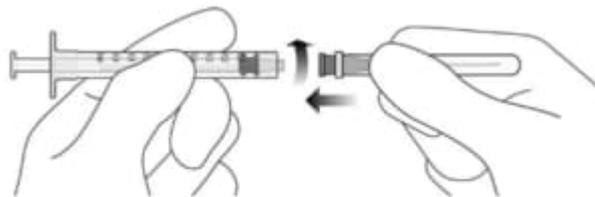
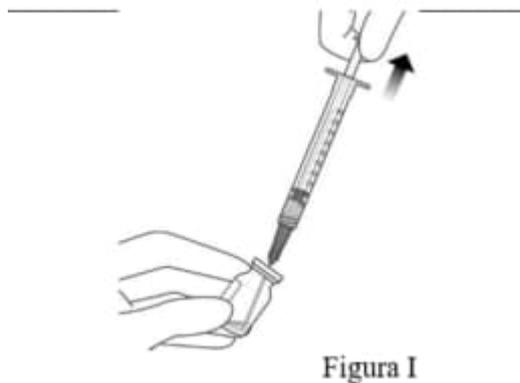


Figura F

5. Utilizando una técnica aséptica, introduzca la aguja con filtro para transferencia en el centro de la superficie del vial (véase la **Figura G**), empujela hasta el fondo e incline lentamente el vial para que la aguja toque el borde inferior del mismo (véase la **Figura H**).

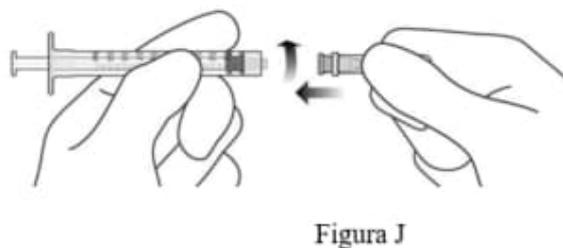


6. Mantenga el vial ligeramente inclinado y extraiga **lentamente** todo el líquido del vial (véase la **Figura I**). Mantenga el bisel de la aguja con filtro para transferencia sumergido en el líquido, para evitar la introducción de aire.



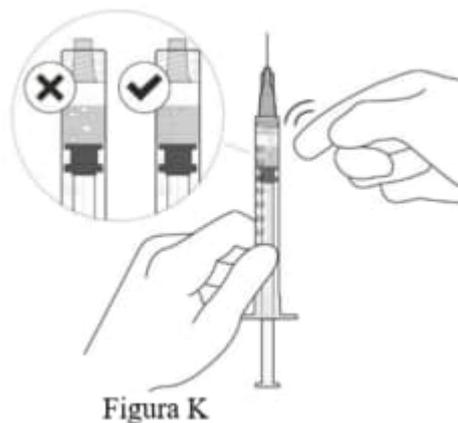
Unir la aguja de inyección

7. Asegúrese de que el vástago del émbolo esté suficientemente estirada cuando vacíe el vial, para vaciar completamente la aguja con filtro para transferencia (véase la **Figura I**).
8. Desconecte la aguja con filtro para transferencia de la jeringa y deséchela de acuerdo con la normativa local.
No utilice la aguja con filtro para transferencia para la inyección intravítrea.
9. Coloque una aguja de inyección calibre 30 x ½ pulgadas en la jeringa *Luer lock* asépticamente y con firmeza (véase la **Figura J**).

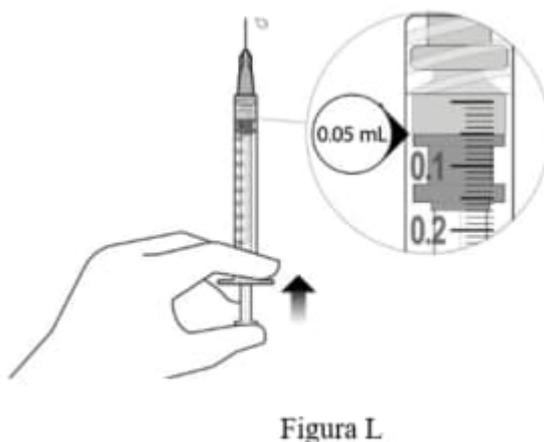


Eliminar las burbujas de aire y ajustar la dosis del medicamento

10. Retire cuidadosamente el protector de plástico de la aguja tirando de él en línea recta hacia afuera.
11. Para comprobar si hay burbujas de aire, sostenga la jeringa con la aguja apuntando hacia arriba. Si observa alguna burbuja de aire, golpee suavemente la jeringa con el dedo hasta que las burbujas suban a la parte superior (véase la **Figura K**).



12. 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 la dosis de 0,05 ml. La jeringa está lista para la inyección (véase la **Figura L**). Asegúrese de que la inyección se administre **inmediatamente** después de la preparación de la dosis.



13. Inyecte lentamente hasta que el tapón de goma llegue al final de la jeringa para administrar el volumen de 0,05 ml. Compruebe que el tapón de goma haya llegado al final de la jeringa para confirmar la administración de la dosis completa.

El exceso de volumen se debe expulsar antes de la inyección. La dosis de inyección se debe establecer en la marca de dosis de 0,05 ml para evitar una sobredosis.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que haya estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Presentación

Vial con 6 mg/0,05 ml (120 mg/ml)
+ 1 aguja con filtro

envase con 1

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 59.886.

Fabricado para:

F. Hoffmann-La Roche S.A., Basilea, Suiza

Importado por:

Productos Roche S.A.Q. e I.
Rawson 3150, Ricardo Rojas, Tigre,
Provincia de Buenos Aires, Argentina
Director Técnico: Lucas Marletta Fraile, Farmacéutico

Servicio de Atención al Cliente (Argentina):

0800-77-ROCHE (76243)

Fecha de última revisión: febrero 2025

Fecha de aprobación: 07/07/2025

Disp. ANMAT N° DI-2025-4685-APN-ANMAT#MS

(NI + CDS 4.0C + CDS 5.0C + CDS 6.0C + EPAR 05/02/2025)

Edición: 09/07/2025