



RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	VABYSMO® (Faricimab)
Forma farmacéutica:	Solución para inyección intravítrea
Fortaleza:	6 mg/0.05 mL
Presentación:	Estuche por 1 bulbo de vidrio incoloro con 0.05 mL y aguja de transferencia 18 G x 1½" estéril, con filtro de copolímero acrílico de 5 µm.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD, Basilea, Suiza.
Fabricante (s) del producto, ciudad(es), país (es):	1. ROCHE DIAGNOSTICS GMBH, Penzberg, Alemania. Ingrediente farmacéutico activo 2. F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD., Kaiseraugst, Suiza. Producto terminado
Número de Registro Sanitario:	B-22-068-S01
Fecha de Inscripción:	1 de noviembre de 2022
Composición:	
Cada bulbo (0,05 mL) contiene:	
Faricimab	6,0 mg
L-histidina	
L-metionina	
Cloruro de sodio	
D-sacarosa	
Polisorbato 20	
Agua para inyección	
Plazo de validez:	30 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar de 2 a 8 °C. No congelar. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

- Tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad de tipo neovascular («húmeda») (DMAEn).
- Tratamiento del edema macular diabético (EMD).

Contraindicaciones:

VABYSMO® está contraindicado en:

- Infecciones oculares o perioculares.
- Inflamación intraocular activa.
- Hipersensibilidad conocida al faricimab o a cualquiera de los excipientes. Las reacciones de hipersensibilidad pueden manifestarse en forma de erupción, prurito, urticaria, eritema o inflamación intraocular severa.

Precauciones:Insuficiencia renal:

No se han realizado estudios específicos de VABYSMO® en pacientes con trastornos renales. De todas formas, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes con trastornos renales.

Insuficiencia hepática:

No se han realizado estudios específicos de VABYSMO® en pacientes con trastornos hepáticos. De todas formas, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes con trastornos hepáticos.

Uso en geriatría:

En los cuatro estudios clínicos de fase III, aproximadamente el 60 % (1149/1929) de los pacientes asignados aleatoriamente para recibir tratamiento con VABYSMO® tenían 65 años o más. El análisis farmacocinético poblacional ha indicado un efecto de la edad en la farmacocinética ocular del faricimab. Sin embargo, este efecto no se consideró de trascendencia clínica. En estos estudios no se observaron diferencias significativas en la seguridad o la eficacia de VABYSMO® al aumentar la edad. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de 65 años o más.

Uso en pediatría:

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de VABYSMO® en pacientes pediátricos.

Advertencias especiales y precauciones de uso:Reacciones relacionadas con la inyección intravítrea

Las inyecciones intravítreas, incluidas las de VABYSMO®, se han asociado a endoftalmitis, inflamación intraocular, desprendimiento regmatógeno de retina, desgarros retinianos y cataratas traumáticas yatrógenas. Al administrar VABYSMO® siempre se deben utilizar técnicas de inyección asépticas adecuadas. Se debe indicar a los pacientes que notifiquen sin demora cualquier síntoma, como dolor, deterioro visual, fotofobia, visión borrosa, moscas volantes [flóculos vítreos] o enrojecimiento que sean compatibles con una endoftalmitis o cualquiera de los eventos antes mencionados, de modo que se pueda instaurar cuanto antes el manejo adecuado. Se han observado casos de aumento transitorio de la presión intraocular (PIO) en los 60 minutos posteriores a las inyecciones intravítreas, incluidas las de VABYSMO®. Es necesario extremar la

precaución en los pacientes con glaucoma mal controlado (no se debe inyectar VABYSMO® mientras la PIO sea ≥ 30 mm Hg). En todos los casos hay que vigilar adecuadamente la PIO y la perfusión de la papila óptica o la visión y aplicar tratamiento en caso necesario.

Efectos sistémicos

Se han registrado eventos adversos sistémicos, incluidos episodios tromboembólicos arteriales, y existe el riesgo teórico de que tales eventos puedan relacionarse con la inhibición del VEGF.

Inmunogenicidad

El principio activo de VABYSMO® es una proteína terapéutica. Así pues, cabe la posibilidad de una reacción inmunitaria frente a VABYSMO®. Se debe indicar a los pacientes que notifiquen cualquier signo o síntoma de inflamación intraocular, como deterioro visual, dolor ocular, aumento de la sensibilidad a la luz, moscas volantes [flóculos vítreos] o empeoramiento del enrojecimiento ocular, que pueda constituir una manifestación clínica atribuible a la hipersensibilidad.

Tratamiento bilateral

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de VABYSMO® administrado en ambos ojos.

Uso concomitante de otro medicamento anti-VEGF

No se dispone de datos sobre el uso concomitante de VABYSMO® con medicamentos anti-VEGF en el mismo ojo.

Interrupción del tratamiento

Se debe interrumpir inicialmente el tratamiento en los pacientes con:

- Desprendimiento regmatógeno de retina, agujeros maculares en estadio 3 o 4 o rotura retiniana; no se debe reanudar el tratamiento hasta que se haya realizado una reparación adecuada.
- Disminución (relacionada con el tratamiento) de la mejor agudeza visual corregida (MAVC) de ≥ 30 optotipos con respecto a la última evaluación de la agudeza visual; no se debe reanudar el tratamiento antes de la cita para el 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 $\geq 50\%$, del total del área de la lesión
- Intervención quirúrgica intraocular realizada o programada en los 28 días anteriores o posteriores; no se debe reanudar el tratamiento antes del siguiente tratamiento programado.

Desgarro del epitelio pigmentario de la retina

Entre los factores de riesgo asociados a la aparición de un desgarro del epitelio pigmentario de la retina después del tratamiento con medicamentos anti-VEGF para la DMAEn se encuentra la presencia de un desprendimiento del epitelio pigmentario de gran diámetro o altura. Por lo tanto, al iniciar el tratamiento con VABYSMO® se debe actuar con cautela en los pacientes que tengan estos factores de riesgo para el desgarro del epitelio pigmentario de la retina.

Poblaciones con datos limitados

La experiencia es limitada en el tratamiento de pacientes con DMAEn ≥ 85 años y con EMD con diabetes tipo I, pacientes con una hemoglobina glicosilada (en inglés, HbA1c) de más del 10%, pacientes con alto riesgo de retinopatía diabética proliferativa (RD), alta presión sanguínea ($\geq 140/90$ mmHg) y enfermedad vascular, intervalos de dosificación mantenidos inferiores a 8 semanas, o pacientes con DMAEn o EMD con infecciones sistémicas activas. Hay información de seguridad limitada sobre intervalos de dosificación mantenidos iguales o inferiores a 8 semanas y éstos podrían estar asociados con un mayor riesgo de reacciones adversas sistémicas y oculares, incluyendo reacciones adversas graves. Tampoco hay experiencia de

tratamiento con faricimab en pacientes diabéticos con hipertensión no controlada. El médico debe tener en cuenta esta falta de información a la hora de tratar dichos pacientes.

Abuso y dependencia

No hay pruebas de que VABYSMO® tenga potencial de abuso y dependencia.

Información adicional

VABYSMO®, solución para inyección para uso intravítreo, contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, está esencialmente «exento de sodio».

Efectos indeseables:

Resumen del perfil de seguridad

Todos los datos de seguridad se extraen de estudios comparativos de fase III con tratamiento activo (aflibercept).

La población de análisis de la seguridad de los cuatro estudios clínicos de fase III de dos años de duración estuvo constituida por 3213 pacientes (1926 pacientes tratados con VABYSMO®: 664 por DMAEn y 1262 por EMD). Las reacciones adversas más graves fueron: cataratas graves (1,0, %), uveítis (0,6 %), endoftalmitis (0,5 %), vitritis (0,3 %), desgarros retinianos (0,2 %), desprendimiento regmatógeno de retina (0,1 %) y catarata traumática (<0,1%).

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los pacientes tratados con VABYSMO® fueron: cataratas (13 %), hemorragia conjuntival (8 %), desprendimiento vítreo (5 %), aumento de la presión intraocular (PIO) (4 %), opacidad vítrea (4 %), dolor ocular (3 %) y desgarros del epitelio pigmentario de la retina (solo en DMAEn) (3 %).

Lista de reacciones adversas

Los datos de seguridad que se describen a continuación incluyen todas las reacciones adversas procedentes de los datos agrupados de cuatro estudios clínicos de fase III en las indicaciones de DMAEn y EMD con una posibilidad justificada de atribuir la causa al método de inyección o al medicamento. Las reacciones adversas se presentan según las categorías del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado (SOC) y se ordenan en función de la frecuencia conforme a la siguiente clasificación: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$) y rara ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$).

Tabla 1. Resumen de las reacciones adversas en los pacientes tratados con VABYSMO® en los ensayos clínicos de fase III

Reacciones adversas	VABYSMO® N = 1926	Categoría de frecuencia
Trastornos oculares		
Catarata	12,7 %	Muy frecuente
Hemorragia conjuntival	8,0 %	Frecuente
Desprendimiento vítreo	4,8 %	Frecuente
Aumento de la presión intraocular	4,2 %	Frecuente
Opacidad vítrea	4,1 %	Frecuente
Dolor ocular	3,0 %	Frecuente
Desgarro del EPR (solo en DMAEn)	2,9 %	Frecuente
Aumento del lagrimeo	1,1 %	Frecuente
Abrasión corneal	1,1 %	Frecuente
Irritación ocular	1,0 %	Frecuente
Molestias oculares	0,9 %	Poco frecuente
Prurito ocular	0,9 %	Poco frecuente
Hiperemia ocular	0,8 %	Poco frecuente
Visión borrosa	0,8 %	Poco frecuente
Disminución de la agudeza visual	0,7 %	Poco frecuente
Iritis	0,7 %	Poco frecuente
Uveítis	0,6 %	Poco frecuente
Endoftalmitis	0,5 %	Poco frecuente
Sensación de cuerpo extraño	0,5 %	Poco frecuente
Hemorragia vítrea	0,5 %	Poco frecuente
Iridociclitis	0,4 %	Poco frecuente
Vitritis	0,3 %	Poco frecuente
Hiperemia conjuntival	0,3 %	Poco frecuente
Dolor relacionado con el procedimiento	0,2 %	Poco frecuente
Desgarro retiniano	0,2 %	Poco frecuente
Desprendimiento regmatógeno de retina	<0,1 %	Poco frecuente
Disminución transitoria de la agudeza visual	<0,1 %	Rara
Catarata traumática	<0,1 %	Rara

Descripción de reacciones adversas específicas e información adicional

Existe un riesgo teórico de episodios tromboembólicos arteriales, incluidos ictus e infarto de miocardio, después del uso intravítreo de inhibidores del VEGF. En los ensayos clínicos de VABYSMO® en pacientes con DMAEn y EMD se ha observado una tasa baja de incidencia de episodios tromboembólicos arteriales. En ninguna de las indicaciones se observaron diferencias notables entre los grupos tratados con VABYSMO® y con el producto comparativo.

La notificación de sospechas de reacciones adversas tras la autorización del medicamento es muy importante. Ello permite un seguimiento continuo de la relación entre beneficios y riesgos del medicamento.

Posología y modo de administración:

Información general

Para inyección intravítrea exclusivamente. VABYSMO® debe ser administrado por un médico cualificado con experiencia en inyecciones intravítreas. Cada vial debe utilizarse únicamente para el tratamiento de un solo ojo.

Degeneración macular asociada a la edad de tipo neovascular («húmeda») (DMAEn)

La dosis recomendada de VABYSMO® es de 6 mg (0,05 mL) administrados mediante inyección intravítrea cada cuatro semanas (aproximadamente cada 28 ± 7 días o una vez al mes) durante las cuatro primeras dosis. Posteriormente, el tratamiento puede individualizarse siguiendo una estrategia de «tratamiento y ampliación del intervalo». Según el grosor central de la retina (grosor macular central, GMC) o la agudeza visual de cada paciente determinados por el médico, el intervalo de administración puede ampliarse hasta cada 16 semanas (cuatro meses). El intervalo de tratamiento se acortará de la manera correspondiente en caso de incremento del GMC o deterioro de la agudeza visual.

Algunos pacientes pueden necesitar inyecciones cada 4 semanas (aproximadamente cada 28 ± 7 días o una vez al mes).

El seguimiento entre las visitas de administración debe programarse teniendo en cuenta el estado del paciente y el criterio médico.

Edema macular diabético (EMD)

La dosis recomendada de VABYSMO® es de 6 mg (0,05 mL) administrados mediante inyección intravítrea cada cuatro semanas (aproximadamente cada 28 ± 7 días, una vez al mes) para las cuatro primeras dosis. Posteriormente, el tratamiento puede individualizarse siguiendo una estrategia de «tratamiento y ampliación del intervalo». Según el GMC o la agudeza visual de cada paciente determinados por el médico, el intervalo de administración puede ampliarse hasta cada 16 semanas (cuatro meses). El intervalo de tratamiento se acortará de la manera correspondiente en caso de incremento del GMC o deterioro de la agudeza visual.

El seguimiento entre las visitas de administración debe programarse teniendo en cuenta el estado del paciente y el criterio médico, aunque no hay necesidad de un seguimiento mensual entre las inyecciones.

A fin de garantizar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se recomienda documentar el nombre comercial y el número de lote con cada tratamiento.

Duración del tratamiento

VABYSMO® ha sido concebido para el tratamiento a largo plazo.

Ajuste de la dosis tras reacciones adversas o interacciones

No se recomienda modificar la dosis de VABYSMO®.

Grupos especiales de pacientes

No se necesitan ajustes especiales de la dosis en ninguna de las poblaciones que se han estudiado (p. ej. en pacientes de edad avanzada o en función del sexo o el origen étnico).

Retraso en la administración

Si se retrasa u omite una dosis, el paciente debe volver para que el médico lo evalúe en la siguiente visita y el médico decidirá entonces si se continúa con el tratamiento.

VABYSMO® se suspenderá si los resultados visuales o anatómicos indican que el paciente no se está beneficiando del tratamiento continuado.

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

No se han realizado estudios de interacción farmacológica con VABYSMO®.

Uso en embarazo y lactancia:

Mujeres en edad de procrear

Las mujeres en edad de procrear deben usar métodos anticonceptivos durante el tratamiento con VABYSMO® y durante al menos 3 meses después de recibir la última dosis de VABYSMO®.

Embarazo

No hay datos sobre el uso de VABYSMO® en embarazadas.

En un estudio realizado en *monos cynomolgus* gestantes no se observaron reacciones adversas.

Se ha demostrado que la inhibición del VEGF causa malformaciones, reabsorción embriofetal y disminución del peso fetal. También se ha comprobado que la inhibición del VEGF afecta al desarrollo folicular, la función del cuerpo lúteo y la fecundidad. No se dispone de estudios específicos que aborden los efectos de la inhibición de la Ang-2 sobre el embarazo. A la vista de los resultados de los estudios preclínicos, la inhibición de la Ang-2 puede producir efectos comparables a los de la inhibición del VEGF. La exposición sistémica es muy baja después de la administración intraocular de VABYSMO®.

Se desconoce si el faricimab atraviesa la placenta o causa daños al feto cuando se administra a mujeres embarazadas. A tenor del mecanismo de acción de los inhibidores del VEGF y de la Ang-2, existe un riesgo potencial para la capacidad reproductora femenina y el desarrollo embriofetal. Aunque la exposición sistémica tras la administración ocular es muy baja, no debe utilizarse faricimab durante el embarazo a menos que se requiera tratamiento debido a la situación clínica de la mujer.

Parto

No se ha determinado si es seguro usar VABYSMO® durante el parto.

Lactancia

Se desconoce si VABYSMO® se excreta en la leche humana. No se han realizado estudios para

evaluar el efecto de VABYSMO® sobre la producción de leche o su presencia en la leche materna. Dado que muchos medicamentos se excretan en la leche humana y existe la posibilidad de absorción y afectación del crecimiento y el desarrollo del lactante, hay que tener precaución al administrar faricimab a una mujer que esté amamantando. Se deben sopesar los beneficios de la lactancia materna para el desarrollo y la salud, así como la necesidad clínica de VABYSMO® para la madre y los posibles efectos adversos de VABYSMO® en el lactante amamantado.

Fertilidad

No se han llevado a cabo estudios de la función reproductora o la fertilidad. En un estudio de seis meses realizado en *monos cynomolgus* con dosis de faricimab de hasta 3 mg/ojo (8-10 veces la exposición clínica según el ABC) no se observaron efectos sobre los órganos reproductores. Se ha demostrado que la inhibición del VEGF afecta al desarrollo folicular, la función del cuerpo lúteo y la fertilidad. A tenor del mecanismo de acción de los inhibidores del VEGF y de la Ang-2, existe un riesgo potencial para la capacidad reproductora femenina y el desarrollo embriofetal. Sin embargo, se considera que este riesgo es reducido, dado que la exposición sistémica después de la administración intraocular es baja.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

VABYSMO® puede influir levemente en la capacidad para conducir y utilizar máquinas debido a las alteraciones visuales pasajeras que pueden producirse tras la inyección intravítrea y la exploración ocular asociada. Los pacientes no deben conducir ni utilizar máquinas hasta que hayan recuperado suficientemente la función visual.

Sobredosis:

No se han estudiado dosis superiores a las del esquema posológico recomendado. Una sobredosis con un volumen de inyección superior al recomendado podría incrementar la presión intraocular.

En caso de sobredosis debe vigilarse la presión intraocular y, si el médico responsable del tratamiento lo considera necesario, instaurar el tratamiento adecuado.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: S01LA09

Grupo farmacoterapéutico: S - órganos de los sentidos, S01 – oftalmológicos, S01L - agentes contra desórdenes vasculares oculares, S01LA - agentes antineovascularización.

Mecanismo de acción

El faricimab es un anticuerpo (inmunoglobulina G1 [IgG1]) humanizado biespecífico que actúa a través de la inhibición de dos vías distintas de transducción de señales por neutralización de la Ang-2 (angiopoyetina 2) y del VEGF-A (factor de crecimiento del endotelio vascular A). La Ang-2 produce inestabilidad vascular al favorecer la desestabilización del endotelio, la pérdida de pericitos y la angiogénesis patológica, todo lo cual potencia la extravasación y la inflamación. También aumenta la sensibilidad de los vasos sanguíneos a la actividad del VEGF-A, lo que incrementa la desestabilización vascular. La Ang-2 y el VEGF-A aumentan de forma sinérgica la

permeabilidad vascular y estimulan la neovascularización. Mediante la doble inhibición de la Ang-2 y del VEGF-A, el faricimab reduce la permeabilidad vascular y la inflamación, inhibe la angiogénesis patológica y restablece la estabilidad vascular.

Farmacodinámica

En los cuatro estudios de fase III que se describen a continuación se detectó una supresión en la mediana de las concentraciones oculares de la ANG-2 libre y del VEGF-A libre a partir del día 7 (en comparación con los valores iniciales).

DMAEn

Con VABYSMO® se observaron reducciones similares del grosor medio de la región central de la fovea (grosor macular central, GMC) a las observadas con el aflibercept desde el inicio hasta la semana 48. La reducción media del GMC desde el inicio hasta las visitas para evaluar el criterio principal de valoración (media de las semanas 40, 44 y 48) fue de -137 µm y -137 µm con VABYSMO® administrado en intervalos de 8 semanas (c/8sem), 12 semanas (c/12sem) o 16 semanas (c/16sem), en comparación con -129 µm y -131 µm con el aflibercept, en los estudios TENAYA y LUCERNE, respectivamente. Estas reducciones medias del GMC se mantuvieron hasta el año 2. VABYSMO® y el aflibercept tuvieron un efecto comparable sobre la disminución del líquido intrarretiniano (LIR), el líquido subretiniano (LSR) y el desprendimiento del epitelio pigmentario (DEP). En las visitas de los estudios TENAYA y LUCERNE, respectivamente, en las que se evaluó el criterio principal de valoración, el porcentaje de pacientes sin LIR alcanzó el 76-82 % y el 78-85 % durante el tratamiento con VABYSMO® frente al 74-85 % y el 78-84 % durante el tratamiento con el aflibercept. El porcentaje de pacientes sin LSR en los dos estudios resultó del 70-79 % y el 66-78 % durante el tratamiento con VABYSMO® frente al 66-78 % y el 62-76 % durante el tratamiento con el aflibercept.

El porcentaje de pacientes sin DEP en los dos estudios fue del 3-8 % y el 3-6 % durante el tratamiento con VABYSMO® frente al 8-10 % y el 7-9 % durante el tratamiento con el aflibercept. Estas reducciones del LIR, el LSR y el DEP se mantenían al cabo de dos años (semanas 104-108).

Las variaciones de la superficie total de lesiones por neovascularización coroidea (NVC) y las reducciones de la superficie de extravasación a partir de la NVC en los pacientes de los grupos de tratamiento con VABYSMO® y aflibercept de ambos estudios resultaron comparables en la semana 48 (frente a los valores iniciales).

EMD

Las reducciones del GMC medio con respecto al valor inicial, observadas tanto en el estudio YOSEMITE como en el RHINE, fueron numéricamente mayores en los pacientes tratados con VABYSMO® cada ocho semanas (c/8sem) y con VABYSMO® con un esquema ajustable hasta un intervalo máximo de c/16sem que en los tratados con aflibercept c/8sem desde la semana 4 hasta la semana 100. En ambos estudios, los porcentajes de pacientes que lograron una ausencia tanto de LIR como de EMD (definida como la consecución de un GMC inferior a 325 µm) en la TCO a lo largo del tiempo fueron mayores en ambos grupos de VABYSMO® que el grupo de aflibercept. En ambos estudios se observaron reducciones similares del LSR en los grupos respectivos de tratamiento con VABYSMO® y con el aflibercept a lo largo del tiempo. La reducción media del GMC desde el inicio hasta las visitas para evaluar el criterio principal de valoración (promedio de las semanas 48, 52 y 56) fue de 207 µm y 197 µm en los pacientes del estudio YOSEMITE tratados con VABYSMO® c/8sem y con VABYSMO® con un esquema ajustable hasta un intervalo máximo de c/16sem, en comparación con 170 µm en los que

recibieron aflibercept c/8sem; en el estudio RHINE, los resultados fueron de 196 µm, 188 µm y 170 µm, respectivamente. Estas reducciones medias del GMC se mantuvieron hasta el año 2. Los porcentajes de pacientes del estudio YOSEMITE con ausencia de EMD en las visitas para evaluar el criterio principal de valoración (mín.-máx.) fueron del 77-87 % y el 80-82 % en los pacientes tratados con VABYSMO® c/8sem y con VABYSMO® con un esquema ajustable hasta un intervalo máximo de c/16sem, respectivamente, en comparación con el 64-71 % con la administración de aflibercept c/8sem; en el estudio RHINE, los resultados fueron del 85-90 %, el 83-87 % y el 71-77 %, respectivamente. Estos resultados se mantuvieron hasta el año 2.

En el estudio YOSEMITE, los porcentajes de pacientes con ausencia de LIR en las visitas para evaluar el criterio principal de valoración (mín.-máx., semanas 48, 52 y 56) fueron del 42-48 % y el 34-43 % en los pacientes tratados con VABYSMO® c/8sem y los tratados con el esquema de VABYSMO® ajustable hasta un intervalo máximo de c/16sem, respectivamente, en comparación con el 22-25 % con la administración de aflibercept c/8sem; en el estudio RHINE, los resultados fueron del 39-43 %, el 33-41 % y el 23-29 %, respectivamente. Estos resultados se mantuvieron hasta el año 2.

Eficacia clínica

Tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad de tipo neovascular («húmeda») (DMAEn)

La seguridad y la eficacia del faricimab se evaluaron en dos estudios multicéntricos, aleatorizados (1:1), con enmascaramiento doble y de dos grupos (TENAYA y LUCERNE) en pacientes con DMAEn en comparación con el tratamiento anti-VEGF. El tratamiento (faricimab 6 mg o aflibercept 2 mg) se administró mediante inyección intravítrea, inicialmente a intervalos de cuatro semanas. En el grupo del aflibercept, el intervalo de administración después de las tres inyecciones iniciales de aflibercept fue de ocho semanas durante el resto del estudio (c/8sem). En el grupo del faricimab, el intervalo de administración se ajustó individualmente después de las cuatro dosis iniciales. El intervalo de administración final (fijo) fue de 8 semanas (c/8sem), 12 semanas (c/12sem) o 16 semanas (c/16sem) como máximo, en función de la variación del GMC (medido por TCO-DE) o la variación de la MAVC (medida por las puntuaciones de los optotipos del ETDRS) ambas definidas en el protocolo y de la evaluación clínica (efectuado por el médico responsable) de la presencia o ausencia de hemorragia macular en las semanas 20 y 24. A partir de la semana 60, los pacientes del grupo tratado con VABYSMO® pasaron a esquema de administración ajustable, en el que el intervalo de administración podía aumentarse en incrementos de hasta 4 semanas (hasta c/16sem) o reducirse en decrementos de hasta 8 semanas (hasta c/8sem) basándose en una evaluación objetiva automática de los criterios visuales y anatómicos de actividad de la enfermedad especificados de antemano. Los pacientes del grupo tratado con aflibercept siguieron con la administración c/8sem durante todo el periodo del estudio. Ambos estudios duraron 112 semanas.

En los ensayos participaron un total de 1329 pacientes que no se habían expuesto con anterioridad a esos tratamientos; de estos, 1135 (85 %) pacientes completaron los estudios hasta la semana 112. Un total de 1326 (664 del grupo de VABYSMO®) recibieron al menos una dosis. El promedio de edad [intervalo de edad] de la población que se investigó era de 75,9 años [50 a 99 años]. El criterio principal de valoración de la eficacia fue la variación media de la MAVC durante el primer año (según la media durante las semanas 40, 44 y 48) determinada mediante los optotipos del ETDRS (Estudio del tratamiento temprano de la retinopatía diabética, en inglés:

Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) a una distancia de 4 metros. En ambos estudios se confirmó la hipótesis principal (ausencia de inferioridad) y los pacientes tratados con VABYSMO® en intervalos de hasta c/16sem presentaron una variación media de la MAVC (con respecto al inicio) similar a la de los tratados con aflibercept c/8sem. Se observaron mejoras significativas de la visión con respecto al inicio hasta la semana 112 en ambos grupos de tratamiento. En las tablas 2 y 3 y la figura 1 siguientes se presentan resultados detallados de ambos estudios

El porcentaje de pacientes en los grupos de intervalo de tratamiento personalizado en la semana 48 en los estudios TENAYA y LUCERNE fue, respectivamente, de:

- c/16sem: 46 %, 45 %
- c/12sem: 34 %, 33 %
- c/8sem: 20 %, 22 %

Tabla 2. Resultados de eficacia en las visitas para evaluar el criterio principal de valoración^a y al cabo de 2 años^b en el estudio TENAYA

Resultados de eficacia	TENAYA			
	Año 1		Año 2	
	VABYSMO® a intervalos de c/16sem como máximo N = 334	Aflibercept c/8sem N = 337	VABYSMO® a intervalos de c/16sem como máximo N = 334	Aflibercept c/8sem N = 337
Variación media de la MAVC con respecto al inicio determinada mediante los optotipos del ETDRS (IC95%)	5,8 (4,6, 7,1)	5,1 (3,9, 6,4)	3,7 (2,1, 5,4)	3,3 (1,7, 4,9)
Porcentaje de pacientes con un aumento ≥ 15 optotipos con respecto al inicio (porcentaje ponderado con el método de CMH, IC95%)	20,0 % (15,6 %, 24,4 %)	15,7 % (11,9 %, 19,6 %)	22,5 % (17,8 %, 27,2 %)	16,9 % (12,7 %, 21,1 %)
Porcentaje de pacientes en los que se evitó una pérdida ≥ 15 optotipos con respecto al inicio (porcentaje ponderado con el método de CMH, IC95%)	95,4 % (93,0 %, 97,7 %)	94,1 % (91,5 %, 96,7 %)	92,1 % (89,1 %, 95,1 %)	88,6 % (85,1 %, 92,2 %)

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

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

MAVC: mejor agudeza visual corregida.

ETDRS: Estudio de tratamiento temprano de la retinopatía diabética (en inglés: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study).

IC: intervalo de confianza

CMH: método de Cochran-Mantel-Haenszel; método estadístico que genera una estimación de una asociación con un resultado binario y que se utiliza para evaluar variables categóricas.

Tabla 3. Resultados de eficacia en las visitas para evaluar el criterio principal de valoración^a y al cabo de 2 años^b en el estudio LUCERNE

Resultados de eficacia	LUCERNE			
	Año 1		Año 2	
	VABYSMO® a intervalos de c/16sem como máximo N = 331	Aflibercept c/8sem N = 327	VABYSMO a intervalos de c/16sem como máximo N = 331	Aflibercept c/8sem N = 327
Variación media de la MAVC con respecto al inicio determinada mediante los optotipos del ETDRS (IC95%)	6,6 (5,3, 7,1)	6,6 (5,3, 7,8)	5,0 (3,4, 6,6)	5,2 (3,6, 6,8)
Porcentaje de pacientes con un aumento ≥ 15 optotipos con respecto al inicio (porcentaje ponderado con el método de CMH, IC95%)	20,2 % (15,9 %, 24,6 %)	22,2 % (17,7 %, 26,8 %)	22,4 % (17,8 %, 27,1 %)	21,3 % (16,8 %, 25,9 %)
Porcentaje de pacientes en los que se evitó una pérdida ≥ 15 optotipos con respecto al inicio (porcentaje ponderado con el método de CMH, IC95%)	95,8 % (93,6 %, 98,0 %)	97,3 % (95,5 %, 99,1 %)	92,9 % (90,1 %, 95,8 %)	93,2 % (90,2 %, 96,2 %)

^a Promedio de las semanas 40, 44 y 48

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

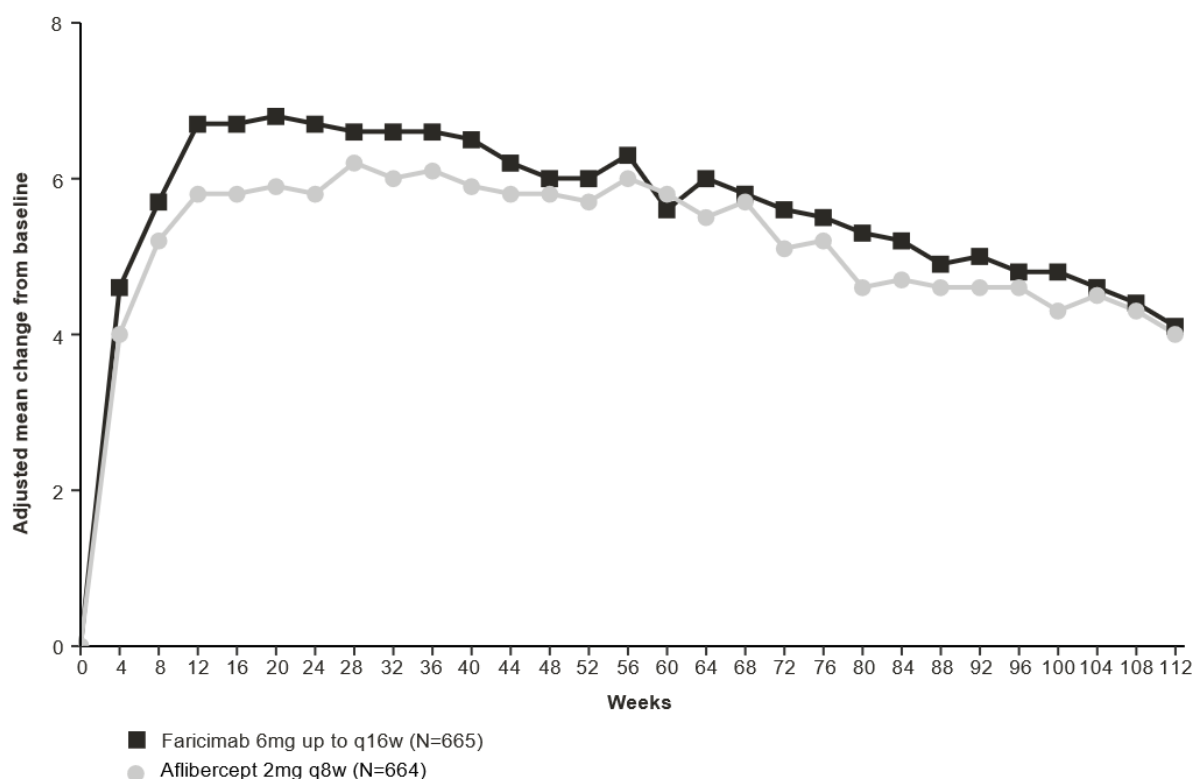
MAVC: mejor agudeza visual corregida.

ETDRS: Estudio de tratamiento temprano de la retinopatía diabética (en inglés: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study).

IC: intervalo de confianza

CMH: método de Cochran-Mantel-Haenszel; método estadístico que genera una estimación de una asociación con un resultado binario y que se utiliza para evaluar variables categóricas.

Figura 1. Estudios agrupados de fase III sobre la DMAEn agrupados (TENAYA y LUCERNE): representación gráfica de la variación de la MAVC en el ojo en estudio entre el inicio y la semana 112: método MMRM (estimando principal) (población IDT)



De arriba abajo: Adjusted mean change from baseline, Weeks, Faricimab 6 mg up to q16w (N = 665), Aflibercept 2 mg q8w (N = 664).

De arriba abajo: Media ajustada de la variación respecto al inicio, Semanas, Faricimab 6 mg hasta c/16sem (N = 665); Aflibercept 2 mg c/8sem (N = 664).

En los estudios TENAYA y LUCERNE, las mejorías (frente a los valores iniciales) de la MAVC y el GMC alcanzadas en la semana 60 fueron comparables en los dos grupos de tratamiento y congruentes con las observadas en la semana 48.

Los resultados de eficacia en todos los subgrupos evaluables (p. ej. según edad, sexo, origen étnico, agudeza visual inicial, tipo de lesión, tamaño de la lesión) en cada estudio, y en el análisis agrupado, se ajustaron a los observados en las poblaciones totales.

En ambos estudios, con la administración de VABYSMO® c/16sem como máximo se obtuvieron mejorías de trascendencia clínica de la puntuación combinada del cuestionario NEI VFQ-25 (Cuestionario de función visual del National Eye Institute) desde el inicio hasta la semana 48, que resultaron comparables a las obtenidas con aflibercept c/8sem. Los pacientes de los grupos de VABYSMO® de los estudios TENAYA y LUCERNE lograron una mejoría ≥ 4 puntos de la puntuación combinada del cuestionario NEI VFQ-25 desde el inicio hasta la semana 48. Esta mejoría se mantuvo hasta la semana 112.

Tratamiento del edema macular diabético (EMD)

La seguridad y la eficacia del faricimab se evaluaron en dos estudios multicéntricos,

aleatorizados (1:1:1), con doble enmascaramiento, de tres grupos y de dos años de duración (YOSEMITE y RHINE) en pacientes con EMD y se compararon con las del tratamiento anti-VEGF. Los pacientes de los tres grupos del estudio recibieron inyecciones intravítreas de 6 mg de faricimab c/8sem (después de 6 inyecciones mensuales al inicio del tratamiento), 6 mg de faricimab con un intervalo de inyección personalizado de c/16sem como máximo (después de 4 inyecciones mensuales al inicio del tratamiento) o 2 mg de aflibercept c/8sem (después de 5 inyecciones mensuales al inicio del tratamiento).

En el grupo de faricimab con una ampliación del intervalo de hasta c/16 sem, la estrategia de inyección se basó en el enfoque estandarizado de "tratamiento y ampliación del intervalo". En función de las variaciones del GMC (medido utilizando TCO) o de la MAVC (medida con los optotipos del ETDRS), el intervalo de inyección personalizado del grupo de faricimab se podía ampliar en 4 semanas o acortar en 4 u 8 semanas en cada una de las visitas de administración del fármaco del estudio.

En los ensayos participaron un total de 1891 pacientes (aproximadamente el 94 % de ellos con diabetes mellitus de tipo 2), de los que 1622 (85,8 %) completaron los estudios hasta la semana 100. Un total de 1887 recibieron tratamiento con al menos una dosis hasta la semana 56 (1262 con VABYSMO®). La edad media [intervalo de edad] de los pacientes estudiados era de 62,2 años [24 a 91 años]. La población del estudio estaba formada por pacientes sin (78 %) y con (22 %) tratamiento previo con medicamentos anti-VEGF.

El criterio principal de valoración de la eficacia fue la variación media de la MAVC entre el inicio y el final del primer año (media en las semanas 48, 52 y 56) determinada mediante los optotipos del ETDRS a una distancia de 4 metros. En ambos estudios se confirmó la hipótesis principal (no inferioridad) en ambos grupos de tratamiento y los pacientes tratados con VABYSMO® c/8sem o VABYSMO® con un intervalo ampliado hasta c/16sem y los pacientes tratados con VABYSMO® c/8sem presentaron una variación media de la MAVC (con respecto a sus respectivos valores iniciales) similar al cabo de un año, y estas mejoras de la visión se mantuvieron a lo largo del segundo año.

Después de administrar las 4 dosis iniciales a intervalos mensuales, los pacientes del grupo de tratamiento ajustable con VABYSMO® hasta un intervalo máximo de c/16sem podían haber recibido en total entre un mínimo de 6 y un máximo de 21 inyecciones hasta la semana 96. En la semana 52, el 74 % y el 71 % de los pacientes de los grupos respectivos de VABYSMO® con un esquema ajustable hasta un intervalo máximo de c/16sem alcanzaron un intervalo de administración de c/16sem o c/12sem en los estudios YOSEMITE y RHINE (53 % y 51 % c/16sem, 21 % y 20 % c/12sem), respectivamente. De estos pacientes, en los estudios YOSEMITE y RHINE, un 75 % y un 84 % mantuvieron, respectivamente, un esquema de administración $\geq$ c/12sem sin reducir dicho intervalo por debajo del de c/12sem hasta la semana 96; y de los pacientes tratados c/16sem en la semana 52, un 70 % y un 82 % mantuvieron el esquema de administración c/16sem sin reducir dicho intervalo hasta la semana 96. En la semana 96, el 78 % de los pacientes del grupo de VABYSMO® con un esquema ajustable hasta un intervalo máximo de c/16sem alcanzaron un intervalo de administración de c/16sem o c/12sem en ambos estudios (60 % y 65 % c/16sem, 18 % y 14 % c/12sem). El intervalo de administración del 4 % y el 6 % de los pacientes de los estudios YOSEMITE y RHINE, respectivamente, se amplió hasta c/8sem y los pacientes mantuvieron un intervalo de administración $\leq$ c/8sem hasta la semana 96; el 3 % y el 5 % recibieron la inyección con un intervalo de solo c/4sem hasta el final de la semana 96.

En las tablas 4, 5, 6 y 7 y la figura 2 siguientes se presentan resultados detallados de los análisis de los estudios YOSEMITE y RHINE.

Tabla 4. Resultados de eficacia en las visitas de evaluación del criterio principal de valoración al cabo de 1 año^a y de 2 años^b en el estudio YOSEMITE

Resultados de eficacia	YOSEMITE					
	Año 1			Año 2		
	VABYSMO® c/8sem N = 315	VABYSMO® con un esquema ajustable a intervalos de hasta c/16sem N = 313	Aflibercept c/8sem N = 312	VABYSMO® c/8sem N = 262	VABYSMO® con un esquema ajustable a intervalos de hasta c/16sem N = 270	Aflibercept c/8sem N = 259
Variación media de la MAVC con respecto al inicio determinada mediante los optotipos del ETDRS (IC del 97,5 % para el año 1 y del IC95% para 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)
Porcentaje de pacientes con un aumento ≥ 15 optotipos de la MAVC con respecto al inicio (porcentaje ponderado con el método de CMH, IC95% para los años 1 y 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 %)
Porcentaje de pacientes en los que se evitó una pérdida ≥ 15 optotipos de la MAVC con respecto al inicio (porcentaje ponderado con el método de CMH, IC95% para los años 1 y 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 %)

^a Promedio de las semanas 48, 52 y 56;

^bMedia de las semanas 92, 96 y 100.

MAVC: mejor agudeza visual corregida.

ETDRS: Estudio de tratamiento temprano de la retinopatía diabética (en inglés: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)

IC: intervalo de confianza.

CMH: método de Cochran-Mantel-Haenszel; método estadístico que genera una estimación de una asociación con un resultado binario y que se utiliza para evaluar variables categóricas.

Nota: el porcentaje ponderado con el método de CMH correspondiente al grupo de aflibercept se presenta en la comparación entre VABYSMO® c/8sem y aflibercept. Sin embargo, el porcentaje ponderado con el método de CMH correspondiente a la comparación entre el esquema de administración ampliable de VABYSMO® y aflibercept es similar al que se muestra más arriba.

ETDRS-DRSS: escala de gravedad de la retinopatía diabética del estudio ETDRS (escala para evaluar la retinopatía diabética en el estudio «Early Treatment Diabetic Retinopathy Study»).

Tabla 5. Porcentaje de pacientes con una mejoría en la escala ETDRS-DRSS ≥ 2 niveles al cabo de 52 y de 96 semanas con respecto al inicio en el estudio YOSEMITE (población evaluable en relación con la RD) Resultados de eficacia	YOSEMITE					
	52 semanas			96 semanas		
	VABYS MO® c/8sem n = 237	VABYSMO® con un esquema ajustable a intervalos de hasta c/16sem n = 242	Aflibercept t c/8sem N = 229	VABYS MO® c/8sem n = 220	VABYSMO® con un esquema ajustable a intervalos de hasta c/16sem N = 234	Aflibercept t c/8sem N = 221
Porcentaje de pacientes con una mejoría en la escala ETDRS-DRSS ≥ 2 niveles con respecto al inicio (porcentaje ponderado con el método de CMH)	46,0 %	42,5 %	35,8 %	51,4 %	42,8 %	42,2 %

ETDRS-DRSS: escala de gravedad de la retinopatía diabética del estudio «Early Treatment Diabetic Retinopathy Study».

IC: intervalo de confianza.

CMH: método de Cochran-Mantel-Haenszel; método estadístico que genera una estimación de una asociación con un resultado binario y que se utiliza para evaluar variables categóricas.

Nota: el porcentaje ponderado con el método de CMH correspondiente al grupo de aflibercept se presenta en la comparación entre VABYSMO® c/8sem y aflibercept. Sin embargo, el porcentaje ponderado con el método de CMH correspondiente a la comparación entre el esquema de administración ampliable de faricimab y aflibercept es similar al que se muestra más arriba.

Tabla 6. Resultados de eficacia en las visitas para evaluar el criterio principal de valoración principal al cabo de 1ª y de 2ª años en el estudio RHINE

Resultados de eficacia	RHINE					
	Año 1			Año 2		
	VABYS MO® c/8sem N = 317	VABYSM O® con un esquema ajustable a intervalos de hasta c/16sem N = 319	Afliberce pt c/8sem N = 315	VABYS MO® c/8sem N = 259	VABYSM O® con un esquema ajustable a intervalos de hasta c/16sem N = 282	Afliberce pt c/8sem N = 254
Variación media de la MAVC con respecto al inicio medida mediante los optotipos del ETDRS (IC97,5% en el año 1 e IC95% en el 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)
Porcentaje de pacientes con un aumento ≥ 15 optotipos de la MAVC con respecto al inicio (porcentaje ponderado con el método de CMH, IC95% para los años 1 y 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 %)
Porcentaje de pacientes en los que se evitó una pérdida ≥ 15 optotipos de la MAVC con respecto al inicio (porcentaje ponderado con el método de CMH, IC95% para los años 1 y 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 %)

^aPromedio de las semanas 48, 52 y 56.

^bPromedio de las semanas 92, 96 y 100.

MAVC: mejor agudeza visual corregida.

ETDRS: Estudio de tratamiento temprano de la retinopatía diabética (en inglés: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study).

IC: intervalo de confianza

CMH: método de Cochran-Mantel-Haenszel; método estadístico que genera una estimación de una asociación con un resultado binario y que se utiliza para evaluar variables categóricas.

Nota: El porcentaje ponderado con el método de CMH correspondiente al grupo de aflibercept se presenta en la comparación entre VABYSMO® c/8sem y aflibercept; sin embargo, el porcentaje ponderado con el método de CMH correspondiente a la comparación entre el esquema de administración ajustable de VABYSMO® y aflibercept es similar al que se muestra más arriba.

ETDRS-DRSS: escala de gravedad de la retinopatía diabética del estudio ETDRS (escala para evaluar la retinopatía diabética en el estudio «Early Treatment Diabetic Retinopathy Study»).

Tabla 7. Porcentaje de pacientes con una mejoría en la escala ETDRS-DRSS ≥ 2 niveles en las semanas 52 y 96 con respecto al inicio en el estudio RHINE (población evaluable en relación con la RD)

Resultados de eficacia	RHINE					
	52 semanas			96 semanas		
	VABYSMO® c/8sem n = 237	VABYSMO® con un esquema ajustable a intervalos de hasta c/16sem n = 242	Aflibercept c8/sem n = 229	VABYSMO® c/8sem n = 220	VABYSMO® con un esquema ajustable a intervalos de hasta c/16sem n = 234	Aflibercept c/8sem n = 221
Porcentaje de pacientes con una mejoría en la escala ETDRS-DRSS ≥ 2 niveles con respecto al inicio (porcentaje ponderado con el método de CMH)	44,2 %	43,7 %	46,8 %	53,5 %	44,3 %	43,8 %

ETDRS-DRSS: escala de gravedad de la retinopatía diabética del estudio «Early Treatment Diabetic Retinopathy Study».

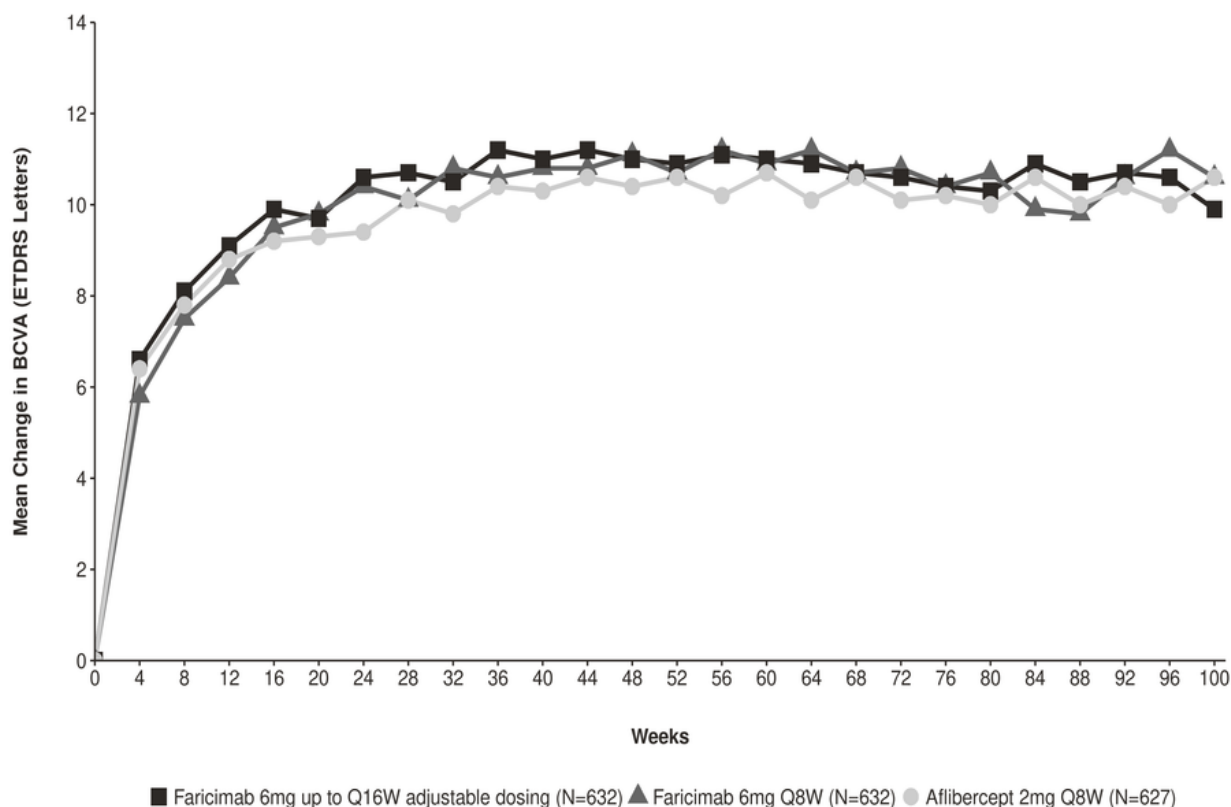
IC: intervalo de confianza.

CMH: método de Cochran-Mantel-Haenszel; método estadístico que genera una estimación de una asociación con un resultado binario y que se utiliza para evaluar variables categóricas.

Nota: el porcentaje ponderado con el método de CMH correspondiente al grupo de aflibercept se presenta en la comparación entre VABYSMO® c/8sem y aflibercept. Sin embargo, el porcentaje ponderado con el método de CMH correspondiente a la comparación entre el

esquema de administración ampliable de VABYSMO® y aflibercept es similar al que se muestra más arriba.

Figura 2. Estudios agrupados de fase III sobre el EMD: representación gráfica de la variación de la MAVC en el ojo en estudio entre el inicio y la semana 100; método MMRM (estimando principal) (población IDT)



De arriba abajo: Media ajustada de la variación respecto al inicio, Semanas, Faricimab 6 mg con un esquema ajustable hasta un intervalo máximo de c/16sem (N = 632), Faricimab 6 mg c/8sem (N = 632), Aflibercept 2 mg c/8sem (N = 627).

Los resultados de eficacia en los pacientes que no habían recibido tratamiento anti-VEGF antes de participar en el estudio y en todos los demás subgrupos evaluables (p. ej., según edad, sexo, origen étnico, valor inicial de HbA1c o agudeza visual inicial) en cada estudio fueron congruentes con los obtenidos en las poblaciones totales respectivas.

El efecto del tratamiento resultó independiente del control glucémico, y el tratamiento con faricimab se siguió de resultados similares entre los pacientes cuyo valor de HbA1c había mejorado o empeorado >0,5 % a lo largo del tiempo o había permanecido dentro de un margen del 0,5 % del valor inicial.

Propiedades farmacocinéticas (absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Absorción

VABYSMO® se administra por vía intravítrea (i.vt.) para que surta efectos locales en el ojo. No se han realizado estudios clínicos con otras vías de administración.

Según un análisis de farmacocinética poblacional (N = 2246 pacientes con DMAEn y EMD), se calcula que la concentración plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$) de faricimab libre (no unido a VEGF-A ni a Ang-2) se alcanza aproximadamente 2 días después de la administración. La $C_{\text{máx}}$ plasmática media ($\pm$ DE) del fármaco libre es de 0,23 (0,07) $\mu\text{g/mL}$ y 0,22 (0,07) $\mu\text{g/mL}$, respectivamente, en los pacientes con DMAEn y con EMD/RD. Después de administraciones repetidas cabe prever una concentración plasmática mínima media de faricimab libre de 0,002-0,003 $\mu\text{g/mL}$ con la administración c/8sem.

El faricimab mostró una farmacocinética proporcional a la dosis (según la $C_{\text{máx}}$ y el ABC) en el intervalo de dosis de 0,5-6 mg. El faricimab no se acumuló en el cuerpo vítreo ni en el plasma después de su administración mensual, de acuerdo con los cálculos de la exposición derivados del modelo de farmacocinética poblacional.

Distribución

No se dispone de información.

Metabolismo

No se ha estudiado directamente el metabolismo del faricimab. Se supone que el faricimab se cataboliza dentro de los lisosomas hacia péptidos de pequeño tamaño y aminoácidos de forma parecida a las moléculas IgG endógenas.

Eliminación

El perfil de concentración plasmática en función del tiempo del faricimab disminuyó en paralelo con los perfiles de concentración en el cuerpo vítreo y el líquido intraocular en función del tiempo. Los valores medios estimados de la semivida ocular y la semivida sistémica aparente del faricimab alcanzan 7,5 días, respectivamente.

Cinética en grupos específicos de pacientes

Disfunción hepática

No se han realizado estudios farmacocinéticos formales en pacientes con disfunción hepática.

Disfunción renal

No se han realizado estudios farmacocinéticos formales en pacientes con disfunción renal. El análisis farmacocinético de pacientes de todos los estudios clínicos, entre ellos 857 con disfunción renal leve, 532 con disfunción moderada y 37 con disfunción grave, no reveló diferencias con respecto a la farmacocinética sistémica del faricimab después de la administración intravítrea de VABYSMO®.

Pacientes geriátricos

En los cuatro estudios clínicos de fase III, aproximadamente el 60 % (1149/1929) de los pacientes asignados aleatoriamente al tratamiento con VABYSMO® tenían 65 años o más. El análisis de farmacocinética poblacional reveló un efecto de la edad sobre la farmacocinética ocular del faricimab que no se consideró, sin embargo, de trascendencia clínica.

Niños y adolescentes

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de VABYSMO® en pacientes pediátricos.

Otros factores demográficos

El análisis de farmacocinética poblacional ha mostrado que el peso corporal tiene un efecto sobre la farmacocinética sistémica del faricimab. Este efecto no se consideró de trascendencia clínica; no es necesario ajustar la dosis.

En un análisis de farmacocinética poblacional no se apreció ningún indicio de que la raza o el sexo influyeran en la farmacocinética sistémica de VABYSMO®.

Datos no clínicos sobre seguridad:

Genotoxicidad

No se han realizado estudios para determinar el potencial mutágeno del faricimab.

Carcinogenicidad

No se han realizado estudios para determinar el potencial carcinógeno del faricimab.

Fertilidad

En un estudio de seis meses en macacos cangrejeros con dosis de faricimab de hasta 3 mg/ojo (8-10 veces la exposición clínica según el ABC) no se observaron efectos sobre los órganos reproductores.

Toxicidad para la función reproductora

En un estudio del desarrollo embrionario realizado en monos cynomolgus preñadas que recibieron 5 inyecciones intravenosas semanales de VABYSMO®, en dosis de 1 o 3 mg/kg, desde el día 20 de la gestación, no se observaron efectos sobre la gestación ni los fetos. La exposición sérica ($C_{\text{máx}}$) en macacos tratados con la dosis máxima sin efecto adverso observable (NOAEL) de 3 mg/kg fue más de 500 veces superior a la observada en seres humanos tratados con la dosis de 6 mg administrada mediante inyección intravítrea una vez cada cuatro semanas.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

Instrucciones de manipulación y Preparación para la administración

VABYSMO® es una solución estéril, sin conservantes, de límpida a opalescente y de incolora a amarillo parduzco.

Tras sacarlo del refrigerador y antes de la administración se debe examinar visualmente el vial de VABYSMO®. El vial no debe usarse si la solución presenta partículas, turbidez o cambio de color.

El contenido del vial y la aguja de transferencia con filtro son estériles y de un solo uso. No usar si el acondicionamiento, el vial o la aguja de transferencia con filtro están dañados o han caducado.

Durante la preparación de la inyección intravítrea se debe aplicar una técnica aséptica.

Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, no se debe mezclar este medicamento con otros.

Periodo de validez

No utilizar este medicamento después de la fecha de caducidad («EXP») que se indica en el envase.

Precauciones especiales de conservación

Conservar refrigerado (2-8 °C). No se debe agitar. No se debe congelar.

Conservar el envase en la caja exterior de cartón para proteger el contenido de la luz.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Antes de usarlo, el vial de VABYSMO® sin abrir puede mantenerse a una temperatura ambiente, 30 °C, durante un máximo de 24 horas.

Asegúrese de que la inyección se administra inmediatamente después de preparar la dosis.

Instrucciones de manipulación

Consulte las instrucciones de administración en «Posología y modo de administración».

Consulte las instrucciones detalladas sobre la administración en «Instrucciones de uso».

Eliminación de los medicamentos no utilizados o caducados

Se debe reducir al mínimo la liberación de productos farmacéuticos al medio ambiente. Los medicamentos no se deben tirar por el desagüe ni a la basura doméstica.

En lo que respecta al uso y la eliminación de las jeringas y otros objetos punzocortantes de uso médico, se deben seguir estrictamente las siguientes indicaciones:

- Las agujas y las jeringas nunca deben reutilizarse.
- Todas las agujas y jeringas usadas deben colocarse en un recipiente especial (imperforable) para objetos punzocortantes.
- El medicamento sin usar y el material de desecho deben eliminarse de acuerdo con las normas locales.

Instrucciones de uso

La información siguiente está destinada exclusivamente a profesionales sanitarios:

Antes de comenzar:

- Lea atentamente todas las instrucciones antes de usar VABYSMO®.
- El kit de VABYSMO® incluye un vial de vidrio y una aguja de transferencia con filtro. El vial de vidrio contiene una sola dosis (vial unidosis). La aguja con filtro es de un solo uso.
- VABYSMO® debe conservarse refrigerado a una temperatura comprendida de entre 2 y 8 °C.

No se debe congelar.

No se debe agitar.

- Deje que VABYSMO® alcance una temperatura ambiente antes de proceder a la administración. Mantenga el vial en la caja de cartón original para protegerlo de la luz.
- El vial de VABYSMO® puede conservarse a temperatura ambiente, 30 °C, durante un máximo de 24 horas.
- El vial de VABYSMO® debe inspeccionarse visualmente antes de su administración. VABYSMO® es una solución líquida de límpida a opalescente y de incolora a amarillo parduzco.

No utilizar si se observan partículas, turbidez o cambios de color.

No utilizar si el material de acondicionamiento, el vial o la aguja de transferencia con filtro han sido abiertos, están dañados o han caducado (véase la **figura A**).

- Aplique una técnica aséptica para preparar la inyección intravítrea.

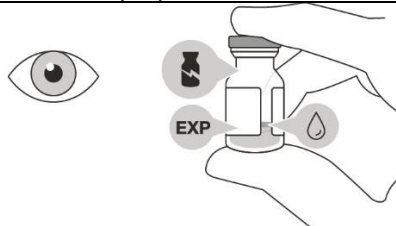


Figura A

Instrucciones de uso del vial:

1. Prepare los siguientes materiales:
 - Un vial de VABYSMO® (incluido).
 - Una aguja roma estéril de transferencia con filtro de 5 micrómetros, de 18G x 1½ pulgadas, 1,2 x 40 mm aproximadamente (incluida).
 - Una jeringa con conexión de tipo Luer estéril de 1 mL con una marca de dosis de 0,05 mL (**no incluida**)
 - Una aguja estéril de inyección de 30G x ½ pulgadas (**no incluida**)

Nota: Se recomienda una aguja de inyección de 30G para no tener que incrementar la fuerza de inyección (lo que sería necesario con las agujas de menor diámetro).

- Torunda empapada en alcohol (**no incluida**).

2. Para asegurarse de que todo el líquido se asiente en el fondo del vial, coloque el vial boca arriba sobre una superficie plana (durante aproximadamente 1 min) después de retirarlo del acondicionamiento (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

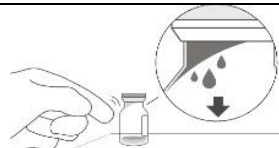


Figura C

3. Retire la cápsula con disco de plástico fácil de arrancar del vial (véase la **figura D**) y limpie el septo del vial con una torunda empapada en alcohol (véase la **figura E**).



Figura D



Figura E

4. Conecte con firmeza y en condiciones asépticas la aguja de transferencia con filtro incluida, de 18G x 1½ pulgadas, a una jeringa con conexión de Luer de 1 mL (véase la **figura F**).

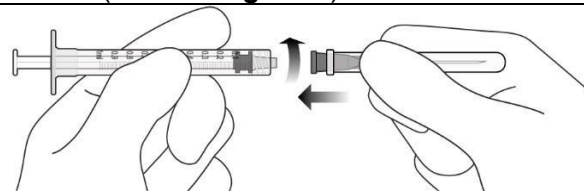


Figura F

5. Aplicando una técnica aséptica, perfora el centro del septo del vial con la aguja de transferencia con filtro (véase la **figura G**), empújela hasta el fondo del vial e incline ligeramente el vial de modo que la aguja toque el borde inferior del vial (véase la **figura H**).

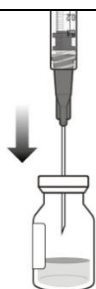


Figura G

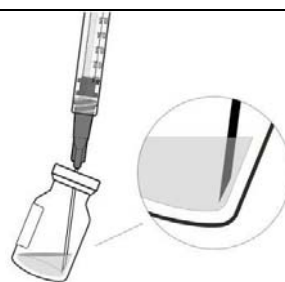


Figura H

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

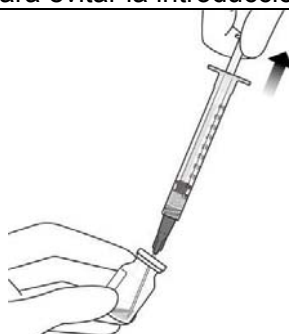


Figura I

2. Asegúrese de retraer suficientemente el vástago del émbolo al vaciar el vial para vaciar completamente la aguja de transferencia con filtro (véase la **figura I**).
3. Desconecte la aguja de transferencia con filtro de la jeringa y deséchela de acuerdo con la normativa local.

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

4. Conecte con firmeza y en condiciones asépticas una aguja de inyección de 30G x ½ pulgadas a la jeringa con conexión de tipo Luer (véase la **figura J**).

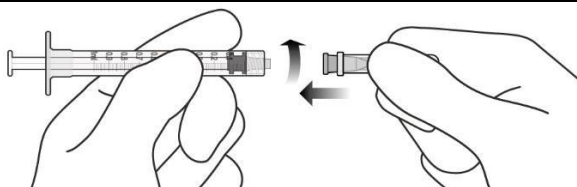


Figura J

5. Retire con cuidado el protector plástico de la aguja tirando de él.
6. Para comprobar si hay burbujas de aire, sujete la jeringa con la aguja apuntando hacia arriba. Si hay burbujas de aire, golpee suavemente la jeringa con el dedo hasta que las burbujas asciendan a la parte superior (véase la **figura K**).

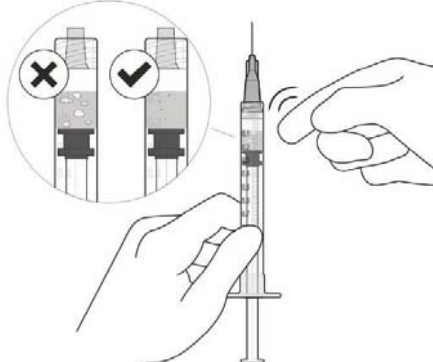


Figura K

7. Expulse con cuidado el aire de la jeringa y la aguja y presione **lentamente** el émbolo hasta que la punta del tapón de goma esté alineada con la marca de dosis de 0,05 mL. La jeringa está lista para la inyección (véase la **figura L**). Asegúrese de que la inyección se administra **inmediatamente** después de preparar la dosis.
-

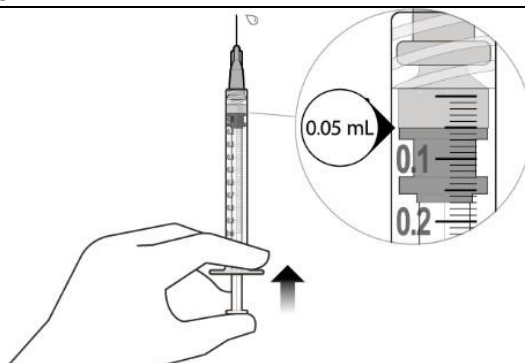


Figura L

8. Inyecte lentamente hasta que el tapón de goma alcance el fondo de la jeringa a fin de administrar el volumen de 0,05 mL. Confirme la administración de la dosis completa comprobando que el tapón de goma ha alcanzado el fondo del cilindro de la jeringa después de la inyección.

El material de desecho y el medicamento sin usar deben eliminarse de acuerdo con la normativa local.

Fecha de aprobación / revisión del texto: 2023-10-19

