

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vabysmo 120 mg/ml solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

1 ml de solución inyectable contiene 120 mg de faricimab.

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

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Vabysmo está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con:

- degeneración macular asociada a la edad neovascular (exudativa) (DMAEn),
- alteración visual debida a edema macular diabético (EMD)

4.2 Posología y forma de administración

Este medicamento debe ser administrado por un médico cualificado con experiencia en inyecciones intravítreas. Cada vial se debe usar solamente para el tratamiento de un único ojo.

Posología

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

a

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

Posteriormente, se recomienda una evaluación de la actividad de la enfermedad basada en resultados anatómicos y/o visuales tras 20 y/o 24 semanas del inicio de tratamiento para que el tratamiento pueda ser personalizado. En pacientes sin actividad de la enfermedad, se debe considerar la administración de faricimab 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 (ver sección 5.1). Los datos de seguridad para intervalos de tratamiento iguales o inferiores a 8 semanas entre inyecciones son limitados (ver sección 4.4). 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)

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

Posteriormente, el tratamiento es individualizado utilizando un enfoque de tratar&extender. En base al criterio del médico sobre los resultados anatómicos y/o visuales del paciente, el intervalo de dosis se puede extender hasta 16 semanas (4 meses), 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 (ver sección 5.1). No se han estudiado intervalos de tratamiento inferiores a 4 semanas 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 continuado, se debe suspender el tratamiento.

Dosis retrasadas u omitidas

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 recibiendo la dosis bajo el criterio del médico.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis en pacientes de 65 años de edad o mayores (ver sección 5.2). Los datos de seguridad en pacientes con DMAEn \geq 85 años son limitados (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

Población pediátrica

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

Forma de administración

Únicamente para uso intravítreo.

Se debe inspeccionar Vabysmo visualmente para descartar partículas y decoloración antes de su administración, y en el caso de estar presentes, no se debe usar el vial.

El procedimiento de inyección intravítrea se debe realizar bajo condiciones asépticas, que incluyen el uso de desinfección quirúrgica de 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 (ver sección 4.8). Antes de la inyección, se debe administrar anestesia adecuada y un microbicida tópico de amplio espectro para desinfectar la piel periocular, el párpado y la superficie ocular.

La aguja de inyección se debe insertar 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 libera entonces lentamente; las inyecciones consecutivas, se deben aplicar en un sitio diferente de la esclera.

Después de la inyección, 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.

Inmediatamente después de la inyección intravítrea, los pacientes deben ser monitorizados para medir la presión intraocular. La adecuada monitorización consiste en una comprobación de la perfusión de la cabeza del nervio óptico o una tonometría. Si fuera 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 (p. ej. pérdida de visión, dolor ocular, enrojecimiento del ojo, fotofobia, visión borrosa).

Para consultar las instrucciones de manejo del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Infecciones activas o sospecha de infecciones oculares o perioculares.

Inflamación intraocular activa.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de 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 faricimab, se han asociado con endoftalmitis, inflamación intraocular, desprendimiento de la retina regmatógeno, desgarro retiniano y catarata traumática iatrogénica (ver sección 4.8). 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.

Aumento de la presión intraocular

Se han observado incrementos transitorios de la presión intraocular (PIO) en los 60 minutos desde la inyección intravítrea, incluyendo aquellas con faricimab (ver sección 4.8). Se necesita especial

precaución en los pacientes con glaucoma mal controlado (no inyecte Vabysmo mientras 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 manejar adecuadamente.

Efectos sistémicos

Se han notificado acontecimientos adversos sistémicos incluyendo eventos tromboembólicos arteriales después de inyecciones intravítreas de inhibidores de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y existe el 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 faricimab en pacientes con DMAEn y EMD. Los datos sobre la seguridad del tratamiento con faricimab en pacientes con EMD con presión arterial sanguínea alta ($\geq 140/90$ mmHg) y enfermedad vascular, y en pacientes con DMAEn ≥ 85 años son limitados.

Inmunogenicidad

Dado que se trata de una proteína terapéutica, existe un potencial de inmunogenicidad con faricimab (ver sección 4.8). Se debe instruir a los pacientes para informar a su médico de 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 podrían ser un signo clínico atribuible a hipersensibilidad frente a faricimab (ver sección 4.8).

Tratamiento bilateral

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de faricimab 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 faricimab.

Uso concomitante con otros anti-VEGF

No existen datos disponibles sobre el uso concomitante de faricimab con medicamentos anti-VEGF en el mismo ojo. Faricimab no se debe administrar simultáneamente con otros medicamentos anti-VEGF (sistémicos u oculares).

Aplazamiento del tratamiento

El tratamiento se debe aplazar en los pacientes que tengan:

- Desprendimiento de la retina regmatógeno, agujeros maculares de grado 3 o 4, rotura retiniana; el tratamiento no se debe reiniciar hasta que se haya realizado una adecuada reparación.
- 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 $\geq 50\%$, del total del área de la lesión.
- Cirugía intraocular realizada o planeada durante los previos o los próximos 28 días; 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 faricimab, 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 faricimab. Hubo una tasa superior de desgarro del EPR en el grupo de faricimab (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

La experiencia es limitada en el tratamiento de pacientes con DMAEn \geq 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 administración mantenidos inferiores a cada 8 semanas, o pacientes con DMAEn o EMD con infecciones sistémicas activas. Hay información de seguridad limitada sobre intervalos de administración mantenidos iguales o inferiores a cada 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.

Contenido en sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones. Según la biotransformación y eliminación de faricimab (ver sección 5.2) no se esperan interacciones. Sin embargo, faricimab no se debe administrar concomitantemente con otros medicamentos anti-VEGF sistémicos u oculares (ver sección 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y al menos durante 3 meses después de la última inyección intravítrea de faricimab.

Embarazo

No existen o existen datos limitados del uso de faricimab en mujeres embarazadas. La exposición sistémica a faricimab es baja tras la administración ocular, pero debido a su mecanismo de acción (inhibición VEGF), faricimab se debe tratar como potencialmente teratogénico y embrio-fetotóxico (ver sección 5.3).

Faricimab no debe utilizarse durante el embarazo a no ser que el beneficio potencial supere el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Se desconoce si faricimab se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo de la lactancia en el recién nacido/niño. Vabysmo no se debe utilizar durante la lactancia. Se debe decidir si interrumpir la lactancia o si interrumpir/abstenerse de recibir tratamiento con faricimab 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 en los órganos reproductores ni en la fertilidad en un estudio de 6 meses en monos cinomolgos con faricimab (ver sección 5.3).

4.7 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 suficientemente.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas fueron cataratas (13%), hemorragia conjuntival (8%), desprendimiento de vítreo (5%), 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 graves fueron uveítis (0,6%), endoftalmitis (0,5%), vitritis (0,3%), desgarro retiniano (0,2%), desprendimiento de la retina regmatógeno (0,1%) y catarata traumática (< 0,1%) (ver sección 4.4).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos o durante la vigilancia poscomercialización se listan de acuerdo al sistema de clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y se enumeran por frecuencia usando el siguiente criterio: 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 decreciente de gravedad.

Tabla 1: Frecuencia de reacciones adversas

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

Endoftalmitis	Poco frecuente
Desgarro retiniano	Poco frecuente
Hiperemia conjuntival	Poco frecuente
Dolor procedimental	Poco frecuente
Agudeza visual reducida	Poco frecuente
Desprendimiento de la retina regmatógeno	Poco frecuente
Agudeza visual reducida transitoriamente	Raro
Catarata traumática	Raro
Vasculitis retiniana*	Frecuencia no conocida
Vasculitis oclusiva retiniana*	Frecuencia no conocida

Los términos marcados con asterisco (*) 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 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 (ver sección 4.4). 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 faricimab en pacientes con DMAEn y EMD (ver sección 4.4). En ambas indicaciones, no se observaron diferencias notables entre los grupos tratados con faricimab y el comparador.

Inmunogenicidad

Existe la posibilidad de una respuesta inmunitaria en pacientes tratados con faricimab (ver sección 4.4). Tras administrar faricimab durante 112 semanas (DMAEn) y 100 semanas (EMD), se detectaron anticuerpos emergentes anti-faricimab en aproximadamente el 13,8% y el 9,6% de los pacientes con DMAEn y EMD, 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) y 15/128 (11,7%; EMD), y en pacientes negativos para anticuerpos anti-faricimab fue 8/562 (1,4%; DMAEn) y 5/1.124 (0,4%; EMD). 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 en pacientes negativos para anticuerpos anti-faricimab fue 23/562 (4,1%; DMAEn) y 45/1.124 (4,0%; EMD). Los anticuerpos anti-faricimab no se asociaron con un impacto en la eficacia clínica o farmacocinética sistémica.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

La sobredosis con un volumen de inyección mayor al recomendado puede incrementar la presión intraocular. En el caso de sobredosis, se debe monitorizar la PIO y, si se considera necesario por parte del médico que trata, se debe iniciar tratamiento adecuado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: oftalmológicos, agentes antineovascularización, código ATC: S01LA09

Mecanismo de acción

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

La Ang-2 produce inestabilidad vascular promoviendo desestabilización endotelial, pérdida de pericito y angiogénesis patológica, y por tanto potencia el filtrado vascular e inflamación. También sensibiliza los vasos sanguíneos a la actividad del VEGF-A, resultando en más desestabilización vascular. De forma sinérgica, la Ang-2 y el VEGF-A incrementan la permeabilidad vascular y estimulan la neovascularización.

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

Efectos farmacodinámicos

Se observó una supresión con respecto al valor inicial de las concentraciones medias de Ang-2 libre y VEGF-A libre ocular desde el día 7 en adelante en los cuatro estudios Fase III descritos a continuación.

DMAEn

En TENAYA y LUCERNE, se usaron criterios visuales y anatómicos objetivos y pre-especificados, así como evaluación clínica por el médico que trata, para guiar las decisiones de tratamiento en los momentos de evaluación de actividad de la enfermedad (semana 20 y semana 24).

La reducción media del grosor del subcampo central (GSC) desde el inicio en las visitas de valoración de objetivo primario (promediadas en las semanas 40-48) fue comparable a aquellas observadas con aflibercept, con $-137 \mu\text{m}$ y $-137 \mu\text{m}$ en pacientes tratados con faricimab 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 faricimab y aflibercept en la reducción del fluido intrarretiniano (FIR), fluido subretiniano (FSR), y 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 grupos de tratamiento con faricimab y aflibercept.

EMD

En YOSEMITE y RHINE, los parámetros anatómicos relacionados con el edema macular fueron parte de las evaluaciones de 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 faricimab cada 8 semanas y faricimab 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 μm , 188 μm y 170 μm respectivamente en RHINE. Se observaron reducciones consistentes en GSC en el año 2. Proporciones más altas de pacientes en ambos grupos de faricimab alcanzaron una ausencia de FIR y ausencia de EMD (definido como alcanzar un GSC por debajo de 325 μm) durante todo el tiempo hasta el año 2 en comparación con aflibercept en ambos ensayos.

Eficacia clínica y seguridad

DMAEn

Se evaluó la seguridad y eficacia de faricimab 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 faricimab). 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 un ratio 1:1 para uno de los dos grupos de tratamiento:

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

Después de las primeras cuatro dosis mensuales (semanas 0, 4, 8 y 12) los pacientes fueron aleatorizados al grupo que recibió dosis de faricimab cada 16 semanas, cada 12 semanas o cada 8 semanas basándose en una evaluación de la actividad de la enfermedad en las semanas 20 y 24. La actividad de la enfermedad se evaluó usando criterios visuales (MAVC) y anatómicos (GSC) pre-especificados 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 faricimab 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) pre-especificados. 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 el cambio medio desde el inicio en MAVC cuando se promedió en las visitas de las semanas 40, 44 y 48, y se midió mediante la puntuación de letras del estudio sobre el tratamiento precoz de la retinopatía diabética (ETDRS) (Tabla 2 y Tabla 3). En ambos estudios, los pacientes que fueron tratados con faricimab administrado a intervalos de hasta cada 16 semanas tuvieron un cambio medio desde el inicio en MAVC no inferior a los pacientes tratados 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 de 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	
	Faricimab a intervalos de hasta cada 16 semanas N = 334	Aflibercept cada 8 semanas N = 337	Faricimab a intervalos de hasta cada 16 semanas N = 334	Aflibercept cada 8 semanas N = 337
Cambio medio en MAVC medida como puntuación de letras ETDRS desde el inicio (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 LS (IC del 95%)	0,7 (-1,1 , 2,5)		0,4 (-1,9, 2,8)	
Proporción de pacientes con ganancia de ≥ 15 letras desde el inicio (Proporción ponderada 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 % CMH ponderado (IC del 95%)	4,3% (-1,6% , 10,1%)		5,6% (-0,7%,11,9%)	
Proporción de pacientes que evitan la pérdida de ≥ 15 letras desde el inicio (Proporción ponderada 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 % CMH ponderado (IC del 95%)	1,3% (-2,2% , 4,8%)		3,4% (-1,2%, 8,1%)	

^aPromedio de las semanas 40, 44 y 48; ^bPromedio 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 (por sus siglas en inglés): mínimos cuadrados

CMH: Método de Cochran–Mantel–Haenszel; es un test estadístico que genera una estimación de la asociación con un objetivo binario y que se usa 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	
	Faricimab a intervalos de hasta cada 16 semanas N = 331	Aflibercept cada 8 semanas N = 327	Faricimab a intervalos de hasta cada 16 semanas N = 331	Aflibercept cada 8 semanas N = 327
Cambio medio en MAVC medida como puntuación de letras ETDRS desde el inicio (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 LS (IC del 95%)	0,0 (-1,7, 1,8)		-0,2 (-2,4, 2,1)	
Proporción de pacientes con ganancia de ≥ 15 letras desde el inicio (Proporción ponderada 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 % CMH ponderado (IC del 95%)	-2,0% (-8,3%, 4,3%)		1,1% (-5,4%, 7,6%)	
Proporción de pacientes que evitan la pérdida de ≥ 15 letras desde el inicio (Proporción ponderada 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 % CMH ponderado (IC del 95%)	-1,5% (-4,4%, 1,3%)		-0,2% (-4,4%, 3,9%)	

^aPromedio de las semanas 40, 44 y 48; ^bPromedio de las semanas 104, 108, 112

MAVC: Mejor Agudeza Visual Corregida

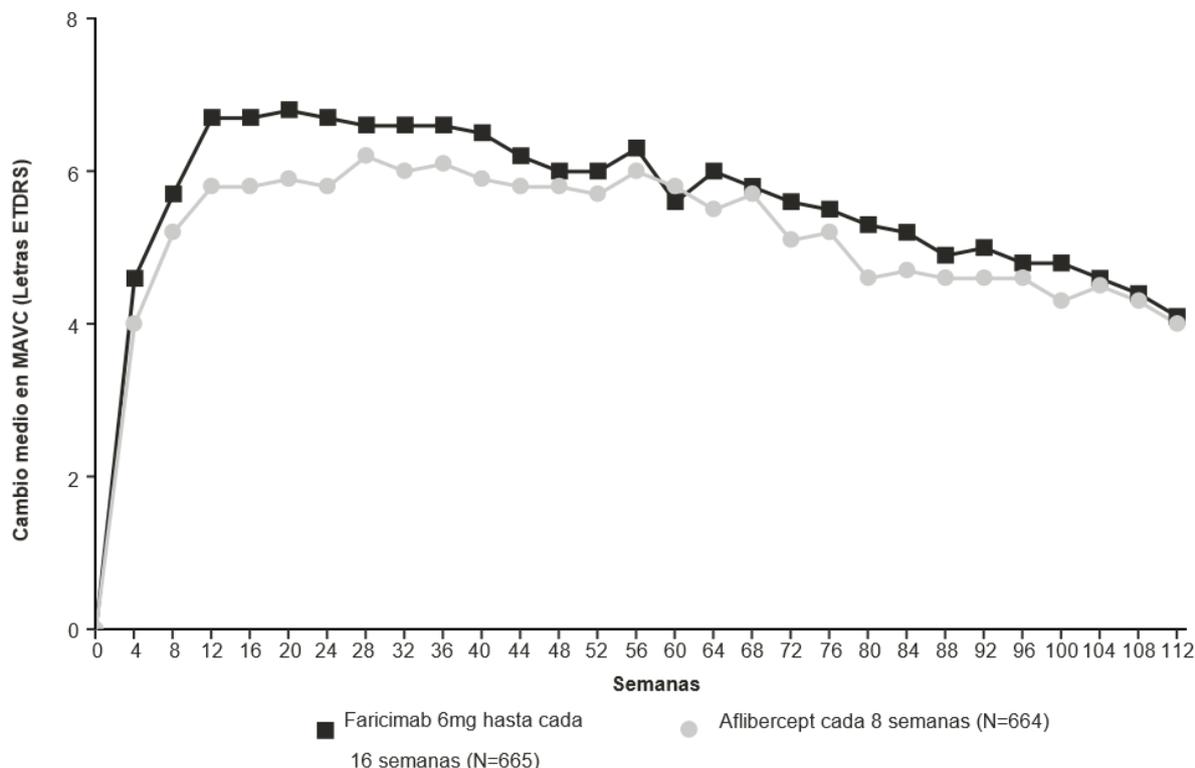
ETDRS: Estudio sobre el Tratamiento Precoz de la Retinopatía Diabética

IC: Intervalo de Confianza

LS (por sus siglas en inglés): mínimos cuadrados

CMH: Método de Cochran–Mantel–Haenszel; es un test estadístico que genera una estimación de la asociación con un objetivo binario y que se usa 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 mejoras desde el inicio en MAVC y GSC en la semana 60 fueron comparables entre los dos grupos de tratamiento y consistentes con los observados 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, raza, 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, faricimab administrado a intervalos de hasta cada 16 semanas mostró mejoría en la variable de eficacia pre-especificada del cambio medio desde el inicio hasta la semana 48 en el

Cuestionario de la Función Visual del Instituto Oftalmológico Nacional (NEI VFQ-25, por sus siglas en inglés) de puntuación compuesta, que fue comparable a 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 faricimab y aflibercept, respectivamente (ver sección 4.4 y 4.8).

EMD

Se evaluó la seguridad y eficacia de faricimab 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. Se reclutaron un total de 1.891 pacientes en los dos estudios con 1.622 (86%) de pacientes completando los estudios hasta la semana 100. Un total de 1.887 pacientes fueron tratados con al menos una dosis hasta la semana 56 (1.262 con faricimab). 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 que no habían recibido tratamiento con anti-VEGF (78%) como pacientes que habían sido previamente tratados con un inhibidor de VEGF antes de la participación 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:

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

En el grupo de administración a intervalos ajustables de hasta cada 16 semanas, la administración siguió un modelo estandarizado de tratar&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 solo los datos obtenidos en las visitas de dosificación del medicamento en el estudio.

Resultados

Ambos estudios mostraron eficacia en la variable primaria, definido como el cambio medio desde el inicio en MAVC en el primer año (promedio de las visitas en las semanas 48, 52 y 56), medido por la puntuación de letras de ETDRS. En ambos estudios, los pacientes tratados con faricimab administrado a intervalos de hasta cada 16 semanas tuvieron un cambio medio desde el inicio no inferior en MAVC respecto a los pacientes tratados con aflibercept cada 8 semanas en el año 1, y estas ganancias en visión se mantuvieron en el año 2.

Tras 4 dosis mensuales iniciales, los pacientes en el grupo de faricimab 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 faricimab 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 faricimab 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 YOSEMITE y RHINE se enumeran en la Tabla 4, Tabla 5 y la Figura 2 más abajo.

Tabla 4: Resultados de eficacia en las visitas de objetivo primario^a en el año 1 y en el año 2^b en YOSEMITE

Resultados de eficacia	YOSEMITE					
	Año 1			Año 2		
	Faricimab cada 8 semanas N = 315	Faricimab administrado a intervalos ajustables de hasta cada 16 semanas N = 313	Aflibercept cada 8 semanas N = 312	Faricimab cada 8 semanas N = 262	Faricimab administrado a intervalos ajustables de hasta cada 16 semanas N = 270	Aflibercept cada 8 semanas N = 259
Cambio medio en MAVC medida como puntuación de letras ETDRS desde el inicio (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 (9,6, 12,2)	10,7 (9,4, 12,1)	10,7 (9,4, 12,1)	11,4 (10,0, 12,7)
Diferencia en la media 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 con ganancia de al menos 15 letras en MAVC desde el inicio (Proporción ponderada CMH, 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 % CMH ponderado (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 evitan la pérdida de al menos 15 letras en MAVC desde el inicio (Proporción ponderada CMH, 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 % CMH ponderado (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%)	

^aPromedio de las semanas 48, 52, 56, ^bPromedio de las semanas 92, 96, 100

MAVC: Mejor Agudeza Visual Corregida

ETDRS: Estudio para el Tratamiento Precoz de la Retinopatía Diabética

LS: (por sus siglas en inglés) 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 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 5: Resultados de eficacia en las visitas de objetivo primario^a en el año 1 y en el año 2^b en RHINE

Resultados de eficacia	RHINE					
	Año 1			Año 2		
	Faricimab cada 8 semanas N = 317	Faricimab administrado a intervalos ajustables de hasta cada 16 semanas N = 319	Aflibercept cada 8 semanas N = 315	Faricimab cada 8 semanas N = 259	Faricimab administrado a intervalos ajustables de hasta cada 16 semanas N = 282	Aflibercept cada 8 semanas N = 254
Cambio medio en MAVC medida como puntuación de letras ETDRS desde el inicio (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 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 con ganancia de al menos 15 letras en MAVC desde el inicio (Proporción ponderada CMH, 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 % CMH ponderado (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 evitan la pérdida de al menos 15 letras en MAVC desde el inicio (Proporción ponderada CMH, 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 % CMH ponderado (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%)	

^aPromedio de las semanas 48, 52, 56, ^bPromedio de las semanas 92, 96, 100

MAVC: Mejor Agudeza Visual Corregida

ETDRS: Estudio para el Tratamiento Precoz de la Retinopatía Diabética

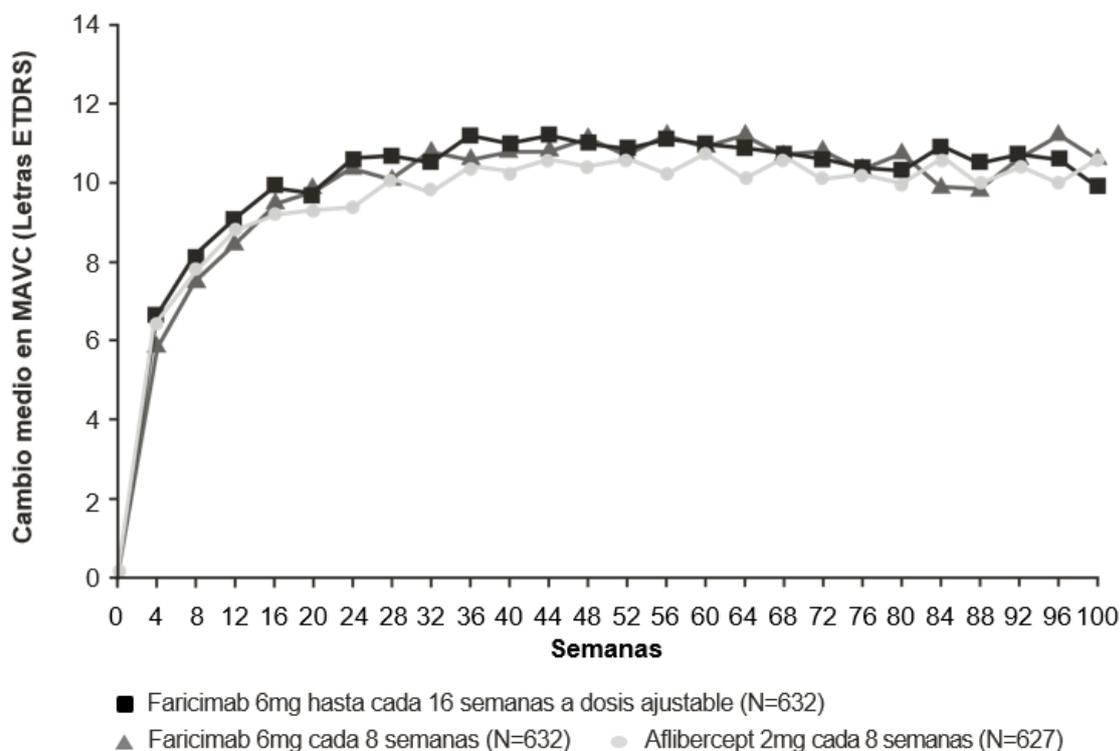
LS: (por sus siglas en inglés) Mínimos cuadrados

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 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.

Figura 2: Cambio medio en agudeza visual desde el inicio al año 2 (semana 100); datos combinados de los ensayos YOSEMITE y RHINE



Los resultados de eficacia en los pacientes que no habían recibido tratamiento anti-VEGF antes de la participación en el estudio y en todos los otros subgrupos evaluables (p.ej. por edad, género, raza, hemoglobina glicosilada (en inglés, HbA1c) basal, agudeza visual basal) en cada estudio fueron consistentes con los resultados en las poblaciones generales.

En ambos estudios, faricimab cada 8 semanas y administrado a intervalos ajustables de hasta cada 16 semanas mostró mejoras en el cambio medio de la variable de eficacia pre-especificada desde el inicio hasta la semana 52 en el puntaje compuesto del cuestionario NEI VFQ -25 que fue comparable a aflibercept cada 8 semanas y superó el umbral de 4 puntos. Faricimab cada 8 semanas y administrado a intervalos ajustables de hasta cada 16 semanas también mostró mejoras clínicamente significativas en el cambio de la variable de eficacia pre-especificada desde el inicio a la semana 52 en el puntaje del cuestionario NEI VFQ -25 las actividades de visión cercana, las actividades de visión lejana y conducción que fueron comparables a aflibercept cada 8 semanas. La magnitud de estos cambios corresponde a una ganancia de 15 letras en MAVC. Proporciones comparables de pacientes tratados con faricimab cada 8 semanas, faricimab administrado a intervalos ajustables de hasta cada 16 semanas y aflibercept cada 8 semanas experimentaron una mejora clínicamente significativa de ≥ 4 puntos en el puntaje compuesto del cuestionario NEI VFQ -25 desde el inicio hasta la semana 52, como variable de eficacia pre-especificada. Estos resultados se mantuvieron en la semana 100.

El resultado adicional de eficacia clave en los estudios de EMD fue el cambio en la Escala de Severidad de Retinopatía Diabética del Estudio sobre el Tratamiento Precoz de la Retinopatía Diabética (ETDRS-DRSS, por sus siglas en inglés) desde el inicio hasta la semana 52. De los 1.891 pacientes reclutados en los Estudios YOSEMITE y RHINE, 708 y 720 fueron evaluables para los objetivos de RD, respectivamente.

Las puntuaciones de ETDRS-DRSS variaron desde 10 a 71 al inicio.

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

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

Tabla 6: Proporción de pacientes que alcanzaron mejoría de ≥ 2 -niveles y ≥ 3 -niveles desde el inicio en la puntuación ETDRS-DRSS en la semana 52 y en la semana 96 en YOSEMITE (población evaluable para RD)

	YOSEMITE					
	52 semanas			96 semanas		
	Faricimab cada 8 semanas n = 237	Faricimab administrado a intervalos ajustables de hasta cada 16 semanas n = 242	Aflibercept cada 8 semanas n = 229	Faricimab cada 8 semanas n = 220	Faricimab administrado a intervalos ajustables de hasta cada 16 semanas n = 234	Aflibercept cada 8 semanas n = 221
Proporción de pacientes con mejoría de ≥ 2 -niveles ETDRS- DRSS desde el inicio (proporción ponderada CMH)	46,0%	42,5%	35,8%	51,4%	42,8%	42,2%
Diferencia ponderada (IC del 97,5% en el año 1 e IC del 95% en el 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 de ≥ 3 -niveles ETDRS- DRSS desde el inicio (proporción ponderada 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 alcanzaron mejoría de ≥ 2 -niveles y ≥ 3 -niveles desde el inicio en la puntuación ETDRS-DRSS en la semana 52 y en la semana 96 en RHINE (población evaluable para RD)

	RHINE					
	52 semanas			96 semanas		
	Faricimab cada 8 semanas n = 231	Faricimab administrado a intervalos ajustables de hasta cada 16 semanas n = 251	Aflibercept cada 8 semanas n = 238	Faricimab cada 8 semanas n = 214	Faricimab administrado a intervalos ajustables de hasta cada 16 semanas n = 228	Aflibercept cada 8 semanas n = 203
Proporción de pacientes con mejoría de ≥ 2 -niveles ETDRS-DRSS desde el inicio (proporción ponderada 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 de ≥ 3 -niveles ETDRS-DRSS desde el inicio (proporción ponderada CMH)	16,7%	18,9%	19,4%	25,1%	19,3%	21,8%
Diferencia ponderada (IC del 95% en el año 1 y en el año 2)	-0,2% (-5,8%, 5,3%)	-1,1% (-8,0%, 5,9%)		3,3% (-4,6%, 11,3%)	-2,7% (-10,2%, 4,8%)	

ETDRS-DRSS: 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.

Los efectos del tratamiento en los subgrupos evaluables (p. ej. tratamiento anti-VEGF previos, por edad, género, raza, hemoglobina glicosilada (en inglés, 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 RD 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 grupos 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 faricimab cada 8 semanas, faricimab administrado a intervalos de hasta 16 semanas y aflibercept cada 8 semanas, respectivamente (ver sección 4.4 y 4.8).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con faricimab en todos los grupos de la población pediátrica en DMAEn y EMD (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Faricimab se administra por vía intravítrea para producir efectos locales en el ojo.

Absorción y distribución

Según el análisis farmacocinético de la población (incluyendo DMAEn y EMD N = 2.246), se estima que las concentraciones máximas (C_{max}) de faricimab libre (no ligado a VEGF-A, ni a Ang-2) en el plasma aparezcan aproximadamente 2 días después de la dosis. Se estima que las C_{max} medias (\pm DS [desviación estándar]) sean de 0,23 (0,07) μ g/ml y 0,22 (0,07) μ g/ml respectivamente en los pacientes con DMAEn y EMD. Después de administraciones repetidas, se estima que las concentraciones medias de faricimab libre en el plasma sean de 0,002-0,003 μ g/ml para la dosis administrada cada 8 semanas.

Faricimab mostró una farmacocinética proporcional a la dosis (basada en C_{max} y área bajo la curva, AUC) sobre el rango de dosis 0,5 mg-6 mg. No apareció acumulación de faricimab en el vítreo ni en el plasma después de la dosificación mensual.

Se predice que las concentraciones máximas de faricimab libre en el plasma sean de aproximadamente de 600 y 6.000 veces más bajas que en el humor acuoso y vítreo respectivamente. Por tanto, es poco probable que aparezcan efectos sistémicos farmacodinámicos, apoyado además por la ausencia de cambios significativos en las concentraciones de VEGF y Ang-2 libres en el plasma después de tratamiento con faricimab en los ensayos clínicos.

Los análisis farmacocinéticos en la población han mostrado un efecto de la edad y del peso corporal en la farmacocinética de faricimab ocular o sistémica respectivamente. Ambos efectos fueron considerados como no clínicamente significativos; no se requiere ajuste de dosis.

Biotransformación y eliminación

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

El perfil concentración-tiempo de faricimab en plasma disminuyó en paralelo con los perfiles concentración-tiempo del humor vítreo y acuoso. La media estimada de la semivida ocular y de la semivida sistémica aparente de faricimab es de 7,5 días.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En los cuatro ensayos clínicos Fase III, aproximadamente el 60% (1.149/1.929) de los pacientes aleatorizados a tratamiento con faricimab eran \geq 65 años de edad. El análisis farmacocinético poblacional ha mostrado un efecto de la edad en la farmacocinética ocular de faricimab. El efecto se

consideró no clínicamente significativo. No se requiere ajuste de dosis en pacientes de 65 años y mayores (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios específicos con faricimab en pacientes con insuficiencia renal. El análisis farmacocinético de los pacientes en todos los ensayos clínicos, de los cuales el 64% tenía insuficiencia renal (leve 38%, moderada 24% y grave 2%), no revelaron diferencias con respecto a la farmacocinética sistémica de faricimab después de la administración intravítrea de faricimab. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios específicos con faricimab en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, no se necesitan consideraciones especiales en esta población porque el metabolismo sucede vía proteólisis y ésta no depende de la función hepática. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.2).

Otras poblaciones especiales

La farmacocinética sistémica de faricimab no está influenciada por la raza. El género no ha mostrado tener una influencia clínicamente relevante en la farmacocinética sistémica de faricimab. No se requiere ajuste de dosis.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

En monos cinomolgos gestantes, las inyecciones intravenosas de faricimab que resultan en una exposición sérica (C_{max}) más de 500 veces la máxima exposición en humanos no obtuvo desarrollo de toxicidad o teratogenicidad, y no tuvo efecto en el peso o la estructura de la placenta, a pesar de que, basado en su efecto farmacológico, faricimab debe ser considerado como potencialmente teratogénico y embrio/fetotóxico.

La exposición sistémica después de la administración ocular de faricimab es muy baja.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

L-histidina
Ácido acético al 30% (para ajuste del pH)
L-metionina
Polisorbato 20
Cloruro de sodio
D-Sacarosa
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

30 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (2 °C –8 °C).

No congelar.

Mantener el vial en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Antes de su uso, el vial sin abrir puede ser conservado a temperatura ambiente, de 20 °C a 25 °C, hasta 24 horas.

Asegurar que la inyección se administra inmediatamente después de la preparación de la dosis.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

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

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

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

No agitar.

El vial contiene más de la dosis de recomendada de 6 mg. El volumen del vial (0,24 ml) no se usa en su totalidad. El exceso de volumen debe ser retirado antes de la inyección. Inyectar el volumen total del vial resulta en sobredosis. La dosis de inyección debe ser ajustada a la marca de 0,05 ml, es decir, 6 mg de faricimab.

Vabysmo se debe inspeccionar visualmente al sacarlo de la nevera y antes de la administración. Si se ven partículas visibles o turbidez, el vial no debe usarse.

El contenido del vial y de la aguja de transferencia con filtro son estériles y de un solo uso. No lo use si el envase, el vial y/o la aguja de transferencia con filtro están dañados o caducados. 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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639
Grenzach-Wyhlen
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1683/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 15 de septiembre de 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) del (de los) principio(s) activo(s) biológico(s).

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377
Penzberg
Alemania

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str 1
79639
Grenzach-Whylen
Alemania

B CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes del lanzamiento de Vabysmo en cada Estado Miembro el Titular de Autorización de Comercialización (TAC) debe acordar el contenido y el formato del programa informativo, incluyendo los canales de comunicación, las modalidades de distribución y cualquier otro aspecto del programa con la Autoridad Nacional Competente.

El programa informativo está dirigido a informar adecuadamente a los pacientes/cuidadores de los riesgos de Vabysmo, los signos y síntomas claves de esos riesgos, y sobre cuándo solicitar atención urgente a su médico, con el objetivo de minimizar los riesgos y cualquier complicación resultante alentando una intervención temprana.

El TAC debe asegurar que en cada Estado Miembro donde Vabysmo está comercializado, todos los pacientes/cuidadores que vayan a recibir Vabysmo tengan acceso o se les haga llegar el siguiente programa educacional:

- Paquete de información para el paciente

El paquete de información para el paciente consta del prospecto de información para el paciente y de una guía para el paciente/cuidador. La guía para el paciente se proporciona en formato escrito y audio e incluirá los siguientes elementos clave:

- Una descripción de la degeneración macular asociada a la edad neovascular (DMAEn) y del edema macular diabético (EMD).
- Una descripción de Vabysmo, cómo funciona, y qué esperar del tratamiento con Vabysmo.
- Una descripción de los signos y síntomas clave de los riesgos asociados con Vabysmo, es decir, endoftalmitis infecciosa e inflamación intraocular.
- Una descripción sobre cuándo buscar atención urgente del profesional sanitario dado que los signos y síntomas de estos riesgos se presentan por sí solos.
- Recomendaciones para un cuidado adecuado después de la inyección.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE -

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vabysmo 120 mg/ml solución inyectable
faricimab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un ml de solución contiene 120 mg de faricimab.
Cada vial contiene 28,8 mg de faricimab (120 mg/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: L-histidina, ácido acético, L-metionina, polisorbato 20, cloruro sódico, sacarosa, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable
1 x 0,24 ml vial
1 aguja con filtro

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

De un solo uso
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Uso intravítreo.
Dosis única: 6 mg/0,05 ml
28,8 mg/0,24 ml

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Mantener el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1683/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOSVIAL**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vabysmo 120 mg/ml solución inyectable
faricimab
Uso intravítreo

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

28,8 mg/0,24 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Vabysmo 120 mg/ml solución inyectable faricimab

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Vabysmo y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Vabysmo
3. Cómo usar Vabysmo
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Vabysmo
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Vabysmo y para qué se utiliza

Qué es Vabysmo y para qué se utiliza

Vabysmo contiene el principio activo faricimab, que pertenece a un grupo de medicamentos llamados agentes antineovascularización.

Vabysmo se inyecta en el ojo por su médico para tratar trastornos oculares en adultos llamados:

- degeneración macular asociada a la edad neovascular (exudativa) (DMAEn),
- alteración en la visión debida al edema macular diabético (EMD).

Estos trastornos afectan a la mácula, la parte central de la retina (la capa sensible a la luz en la parte de atrás del ojo) que es responsable de la visión fina y central. La DMAEn se produce por el crecimiento de vasos sanguíneos anormales que permiten el filtrado de sangre y fluido dentro de la mácula, y el EMD se produce por vasos sanguíneos agujereados que causan hinchazón de la mácula.

Cómo funciona Vabysmo

Vabysmo reconoce y bloquea específicamente la actividad de unas proteínas conocidas como angiopoyetina-2 y factor de crecimiento endotelial vascular A. Cuando estas proteínas están presentes a niveles superiores al normal, pueden causar el crecimiento de vasos sanguíneos anormales y/o daño en los vasos normales, con fuga dentro de la mácula, causando hinchazón o daño que puede afectar negativamente a la visión de la persona. Uniéndose a estas proteínas, Vabysmo puede bloquear sus acciones y prevenir el crecimiento anormal de los vasos, la fuga y la hinchazón. Vabysmo puede mejorar la enfermedad y/o enlentecer el empeoramiento de la enfermedad y de esta forma mantener, o incluso mejorar, su visión.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Vabysmo

No use Vabysmo:

- si es alérgico a faricimab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si tiene una infección activa o sospecha de ésta en el ojo o alrededor del mismo.
- si tiene dolor o enrojecimiento en el ojo (inflamación ocular).

Si se encuentra en alguna de estas situaciones, informe a su médico. No le deben administrar Vabysmo.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a usar Vabysmo:

- si tiene glaucoma (una enfermedad del ojo generalmente causada por presión alta en el ojo).
- si tiene historia de ver destellos, luces o partículas flotantes (puntos flotantes negros) y si tiene un aumento repentino en el tamaño y el número de partículas flotantes.
- si ha sufrido cirugía ocular en las últimas cuatro semanas o si la cirugía ocular está planeada para las próximas cuatro semanas.
- si ha tenido alguna vez alguna enfermedad ocular o tratamiento ocular.

Consulte a su médico inmediatamente si:

- presenta pérdida repentina de la visión.
- presenta signos de una posible infección o inflamación ocular, como empeoramiento del enrojecimiento del ojo, dolor ocular, aumento del malestar ocular, visión borrosa o disminuida, un aumento del número de pequeñas partículas en la visión, sensibilidad incrementada a la luz.

Además, es importante que sepa que:

- la seguridad y eficacia de Vabysmo cuando se administra en ambos ojos a la vez no ha sido estudiada y usarlo de esta forma puede conllevar a un aumento del riesgo de experimentar efectos adversos.
- las inyecciones con Vabysmo pueden causar un aumento temporal en la presión del ojo (presión intraocular) en algunos pacientes dentro de los 60 minutos después de la inyección. Su médico vigilará esto después de cada inyección.
- Su médico comprobará si tiene otros factores de riesgo que puedan aumentar la posibilidad de desgarro o desprendimiento de una de las capas de la parte posterior del ojo (desprendimiento o desgarro de retina, y desprendimiento o desgarro del epitelio pigmentario de la retina), en cuyo caso Vabysmo se le administrará con precaución.

Cuando se administran algunos medicamentos que funcionan de forma similar a Vabysmo, se sabe que existe un riesgo de coágulos de sangre que bloquean los vasos sanguíneos (acontecimientos tromboembólicos arteriales), que pueden causar un ataque al corazón o un ictus. Dado que una pequeña cantidad del medicamento entra en la sangre, existe el riesgo teórico de estos episodios después de la inyección de Vabysmo dentro del ojo.

La experiencia es limitada en el tratamiento de:

- pacientes con infecciones activas.
- pacientes con DMAEn de 85 años y mayores.
- pacientes con EMD debido a diabetes tipo I.
- diabéticos con valores medios de azúcar en sangre elevados (hemoglobina glicosilada superior al 10%).
- diabéticos con enfermedad ocular provocada por la diabetes, conocida como retinopatía diabética proliferativa.
- diabéticos con presión sanguínea alta, superior a 140/90 mmHg y enfermedad de vasos sanguíneos.

- pacientes con EMD que reciben inyecciones en intervalos inferiores a 8 semanas durante un largo periodo de tiempo.

La experiencia es limitada en el tratamiento de pacientes que reciben inyecciones en intervalos inferiores a 8 semanas durante un largo periodo de tiempo y estos pacientes pueden tener un mayor riesgo de efectos adversos.

No hay experiencia en el tratamiento de:

- diabéticos con alta presión sanguínea no controlada.

Si algo de lo anterior le sucede, su médico tendrá en cuenta esta falta de información en el momento de tratarle con Vabysmo.

Niños y adolescentes

No ha sido estudiado el uso de Vabysmo en niños y adolescentes porque la DMAEn y el EMD ocurren principalmente en adultos.

Otros medicamentos y Vabysmo

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Embarazo y lactancia

Vabysmo no se ha estudiado en mujeres embarazadas. Vabysmo no debe usarse en el embarazo a no ser que el beneficio potencial para el paciente supere el riesgo potencial del niño no nacido.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

No se recomienda la lactancia durante el tratamiento con Vabysmo porque se desconoce si Vabysmo se excreta en la leche humana.

Las mujeres que pudieran quedarse embarazadas deben usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante al menos tres meses después de acabar tratamiento con Vabysmo. Si se queda embarazada o piensa que está embarazada durante el tratamiento, informe rápidamente a su médico.

Conducción y uso de máquinas

Después de la inyección de Vabysmo, puede sufrir problemas temporales de visión (por ejemplo, visión borrosa). No conduzca ni use máquinas mientras estos duren.

Vabysmo contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo usar Vabysmo

Cómo se administra Vabysmo

La dosis recomendada es 6 mg de faricimab.

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

- Se le administrará una inyección cada mes durante los primeros 4 meses.
- Posteriormente, debe recibir inyecciones cada 4 meses. Su médico determinará la frecuencia de las inyecciones basándose en el estado de su ojo.

Edema macular diabético (EMD)

- Se le administrará una inyección cada mes durante los primeros 4 meses.
- Posteriormente, debe recibir inyecciones hasta cada 4 meses. Su médico determinará la frecuencia de las inyecciones basándose en el estado de su ojo.

Forma de administración

Vabysmo se inyecta dentro del ojo (inyección intravítrea) por un médico experimentado en administrar inyecciones oculares.

Antes de la inyección, su médico usará un desinfectante ocular para limpiar su ojo cuidadosamente para prevenir la infección. Su médico la dará una gota ocular (anestésico local) para adormecer el ojo y reducir o prevenir el dolor de la inyección.

Cuánto dura el tratamiento con Vabysmo

Este es un tratamiento a largo plazo, posiblemente continuará durante meses o años. Su médico vigilará regularmente su estado para comprobar que el tratamiento está teniendo el efecto deseado. Dependiendo de cómo responda al tratamiento con Vabysmo, su médico le realizará un cambio a mayor o menor frecuencia de dosis.

Si pierde una dosis de Vabysmo

Si pierde una dosis, concierte una nueva cita con su médico tan pronto como sea posible.

Si interrumpe el tratamiento con Vabysmo

Hable con su médico antes de interrumpir el tratamiento. Interrumpir el tratamiento puede aumentar el riesgo de pérdida de visión y su visión puede empeorar.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos con las inyecciones de Vabysmo son tanto por el medicamento como por el procedimiento de la inyección y pueden afectar al ojo mayormente.

Algunos efectos adversos pueden ser graves

Contacte con su médico **inmediatamente** si tiene alguno de los siguientes síntomas, que son signos de reacciones alérgicas, inflamación o infecciones:

- dolor ocular, aumento del malestar, empeoramiento del enrojecimiento ocular, visión borrosa o disminuida, aumento en el número de pequeñas partículas en su visión, aumento en la sensibilidad a la luz – estos son signos de una posible infección ocular, inflamación o reacción alérgica.
- una disminución repentina o un cambio en la visión.

Otros posibles efectos adversos

Otros efectos adversos que pueden ocurrir después del tratamiento con Vabysmo incluyen aquellos listados más abajo.

Muchos de los efectos adversos son leves o moderados y generalmente desaparecerán dentro de una semana después de cada inyección.

Contacte con su médico si alguno de los siguientes efectos adversos llega a ser grave.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Lente nublada en el ojo (catarata)

Frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas):

- Desgarro de la retina (la capa de la parte posterior del ojo que detecta la luz) o de una de sus capas
- Desprendimiento de la sustancia similar a un gel que se encuentra dentro del ojo (desprendimiento vítreo)
- Aumento de la presión dentro del ojo (aumento de la presión intraocular)
- Sangrado de los pequeños vasos sanguíneos de la capa más externa del ojo (hemorragia conjuntival)
- Puntos que se mueven o sombras oscuras en su visión (partículas flotantes en el vítreo)
- Dolor ocular
- Aumento de la producción de lágrimas (lagrimeo aumentado)
- Rasguño de la córnea, daño de la parte transparente del globo ocular que cubre el iris (abrasión corneal)
- Irritación ocular

Poco frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas):

- Inflamación grave o infección dentro del ojo (endofalmitis)
- Inflamación de la sustancia gelatinosa dentro del ojo/ ojo rojo (vitritis)
- Inflamación del iris y su tejido adyacente en el ojo (iritis, iridociclitis, uveítis)
- Sangrado dentro del ojo (hemorragia vítrea)
- Malestar ocular
- Picor (prurito ocular)
- Ojo rojo (hiperemia ocular/conjuntival)
- Sensación de tener algo en el ojo
- Visión borrosa
- Disminución de la nitidez en la visión (agudeza visual reducida)
- Dolor durante el procedimiento
- Desprendimiento de retina

Raros (pueden afectar a hasta 1 de cada 1.000 personas):

- Disminución temporal de la nitidez en la visión (agudeza visual reducida transitoriamente)
- Enturbiamiento del cristalino debido a una lesión (catarata traumática)

Frecuencia no conocida

- Vasculitis retiniana (inflamación de los vasos sanguíneos del fondo del ojo)
- Vasculitis oclusiva retiniana (bloqueo de los vasos sanguíneos del fondo del ojo, normalmente en presencia de inflamación)

Cuando se administran algunos medicamentos que funcionan de forma similar a Vabysmo, se sabe que hay un riesgo de coágulos de sangre que bloquean los vasos sanguíneos (acontecimientos tromboembólicos arteriales) que pueden causar un ataque al corazón o un ictus. Dado que una pequeña cantidad del medicamento entra en la sangre, existe el riesgo teórico de estos episodios después de la inyección de Vabysmo dentro del ojo.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Vabysmo

Su médico, farmacéutico o enfermero es responsable de conservar este medicamento y desechar correctamente cualquier producto no utilizado. La siguiente información está destinada a profesionales sanitarios.

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (2 °C - 8 °C).

No congelar.

Conservar en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

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

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Vabysmo

- El principio activo es faricimab. Un ml de solución contiene 120 mg de faricimab. Cada vial contiene 28,8 mg de faricimab en 0,24 ml de solución. Esto proporciona una dosis aprovechable para liberar una dosis única de 0,05 ml de solución que contiene 6 mg de faricimab.
- Los demás componentes son: L-histidina, ácido acético al 30%, L-metionina, cloruro de sodio, sacarosa, polisorbato 20, agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Vabysmo es una solución de clara a opalescente, de transparente a amarillo-pardusca.

El envase contiene un vial de cristal y una aguja roma estéril con filtro de 5 µm (calibre 18 x 1½ pulgadas, 1,2 mm x 40 mm) para un único uso.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639
Grenzach-Wyhlen
Alemania

Fabricante

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str 1
79639
Grenzach-Whylen
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

(See Ireland)

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

Francia

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Antes de empezar:

- Lea cuidadosamente todas las instrucciones antes de usar Vabysmo.
- El envase de Vabysmo incluye un vial de cristal y una aguja de transferencia con filtro. El vial de cristal es para un único uso. La aguja con filtro es para un único uso.
- Vabysmo debe almacenarse en nevera a temperaturas entre 2 °C y 8 °C.

No congelar.

No agitar.

- Deje que Vabysmo alcance temperatura ambiente, de 20 °C a 25 °C, antes de proceder con la administración. Mantenga el vial en el embalaje original para protegerlo de la luz.
- El vial de Vabysmo puede conservarse a temperatura ambiente 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-pardusca.

No lo use si se ven partículas, si tiene apariencia nubosa o si está decolorado.

No lo use si el envase, el vial y/o la aguja de transferencia con filtro están caducados, dañados o han sido manipulados (ver **Figura A**).

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



Figura A

Instrucciones para el uso del vial:

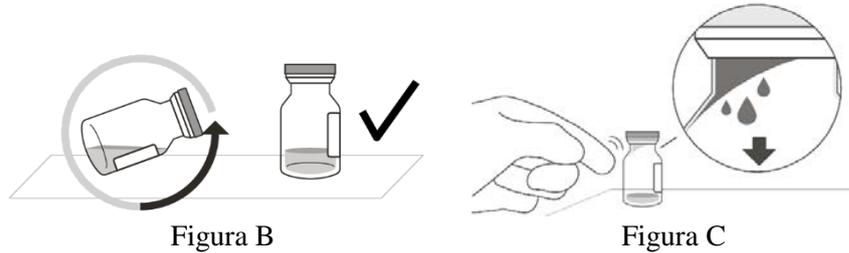
1. Reúna los siguientes suministros:

- Un vial de Vabysmo (incluido)
- Una aguja estéril roma de transferencia con filtro de 5 micras de calibre 18 x 1½ pulgadas, 1,2 mm x 40 mm (incluida)
- Una jeringa Luer-lock estéril de 1 ml con calibración de dosis de 0,05 ml (**no incluida**)
- Una aguja estéril de inyección de calibre 30 x ½ pulgada (**no incluida**)

Tenga en cuenta que la aguja de inyección de calibre 30 se recomienda para evitar forzar la inyección tal y como puede suceder con agujas de menor diámetro.

- Toallita de alcohol (**no incluida**).

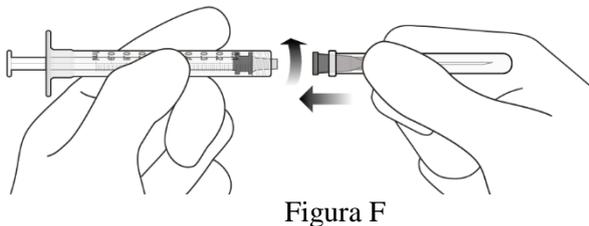
- Coloque el vial hacia arriba en una superficie plana (durante 1 minuto) después de sacarlo del envase, para asegurar que todo el líquido se asienta en el fondo del vial (ver **Figura B**). Golpee suavemente el vial con el dedo (ver **Figura C**), ya que el líquido se puede adherir a la parte superior del vial.



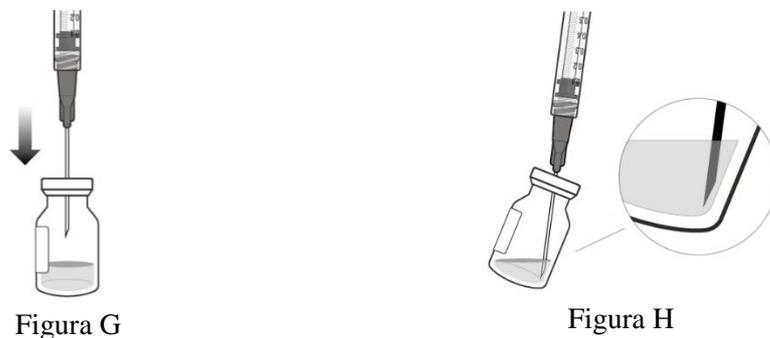
- Retire la tapa abatible del vial (ver **Figura D**) y limpie la superficie del vial con una toallita con alcohol (ver **Figura E**).



- De forma aséptica y firme coloque la aguja de transferencia con filtro de calibre 18 x 1/2 pulgada incluida en una jeringa de 1 ml Luer lock (ver **Figura F**).



- Usando una técnica aséptica, presione la aguja de transferencia con filtro en el centro de la superficie del vial (ver **Figura G**), empújela hasta el final, entonces incline el vial lentamente de modo que la aguja toque el borde inferior del vial (ver **Figura H**).



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

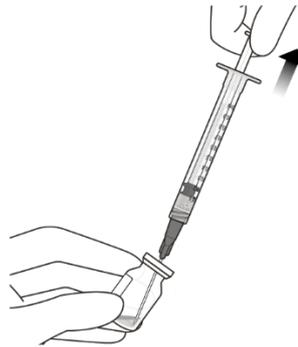


Figura I

- Asegúrese de que la varilla del émbolo está suficientemente estirada cuando vacíe el vial, para vaciar completamente la aguja de transferencia con filtro (ver **Figura I**).
- Separe la aguja de transferencia con filtro de la jeringa y deséchela de acuerdo con la normativa local.

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

- De forma aséptica y firme coloque una aguja de inyección de calibre 30 x ½ pulgada en la jeringa Luer lock (ver **Figura J**).

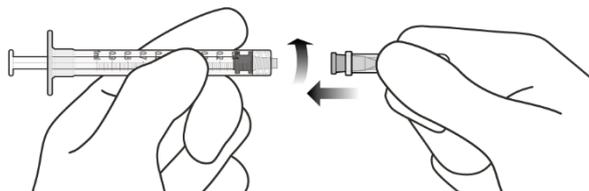


Figura J

- Retira cuidadosamente el protector de plástico de la aguja tirando de él hacia fuera.
- Para comprobar si hay burbujas de aire, sostenga la jeringa con la aguja apuntando hacia arriba. Si hay alguna burbuja de aire, golpee suavemente la jeringa hasta que las burbujas lleguen hacia arriba (ver **Figura K**).

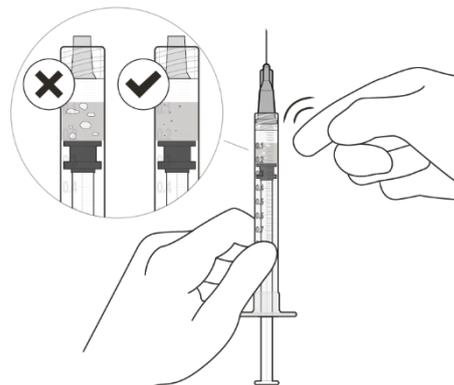


Figura K

12. Expulse cuidadosamente el aire de la jeringa y la aguja y presione **lentamente** el émbolo hasta que el tapón de caucho llegue a la calibración de dosis de 0,05 ml. La jeringa está preparada para la inyección (ver **Figura L**). Asegúrese de que la inyección se administra **inmediatamente** después de la preparación de la dosis.

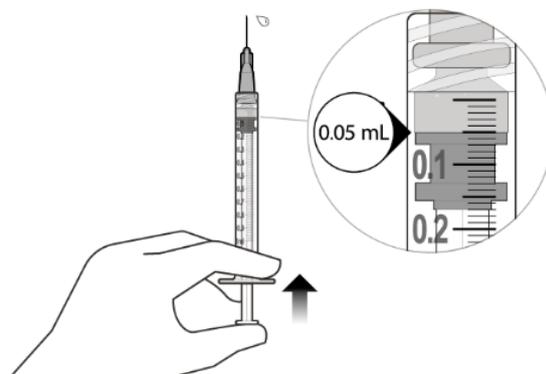


Figura L

13. Inyecte lentamente hasta que el tapón de caucho alcance el final de la jeringa para liberar un volumen de 0,05 ml. Confirme que se ha liberado toda la dosis comprobando que el tapón de caucho ha alcanzado el final de la jeringa.

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 hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.