
Vabysmo[®]



Faricimab

120mg/mL – Solución inyectable

1. DESCRIPCIÓN

1.1 Grupo farmacológico/Terapéutico

Grupo farmacoterapéutico: oftalmológicos, agentes antineovascularización

ATC: S01LA09

1.2 Vía de administración

Intravítreo

1.3 Forma farmacéutica

Solución Inyectable

1.4 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, véase la sección 4.1

2. DATOS CLÍNICOS

2.1 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)

2.2 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)

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 visuales y/o anatómicos 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). Los datos de seguridad para intervalos de tratamiento iguales o inferiores a 8 semanas entre inyecciones son limitados. Se

deben programar visitas de monitorización entre las dosis, 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 y 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 (véase la sección 3.1). No se han estudiado intervalos de tratamiento inferiores a 4 semanas entre inyecciones. Se deben agendar visitas de monitorización entre las dosis, 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 (véase la sección 3.2). Los datos de seguridad en pacientes con DMAEn mayores de 85 años son limitados (véase la sección 2.4).

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal (véase la sección 3.2).

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática (véase la sección 3.2).

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 (véase la sección 2.8). Antes de la inyección, se debe administrar anestesia adecuada y un microbicida tópico de amplio espectro para desinfectar la piel periorcular, el párpado y la superficie ocular.

La aguja de inyección se debe insertar de 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, véase la sección 4.6.

2.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 4.1.
- Infecciones activas o sospecha de infecciones oculares o perioculares.
- Inflamación intraocular activa

2.4 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 retiniano regmatógeno y desgarro de retina (véase la sección 2.8). 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 ha observado incremento transitorio de la presión intraocular (PIO) a los 60 minutos de la inyección intravítrea, incluyendo aquellas con faricimab (véase la sección 2.8). 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 (véase la sección 2.8). 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 (véase la sección 2.8).

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 regmatógeno de la retina, agujeros maculares de grado 3 ó 4, rotura retiniana; el tratamiento no se debe reiniciar hasta que se haya realizado una adecuada reparación.
- Disminución en la Agudeza Visual Mejor Corregida (AVMC) 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

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 epitelio pigmentario de la retina (EPR) es una complicación del desprendimiento del epitelio pigmentario (DEP) en pacientes con DMAEn. 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 (1,4%). 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 ≥ 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.

Contenido en sodio

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

2.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones. Según la biotransformación y eliminación de faricimab (véase la sección 3.2) no se esperan interacciones. Sin embargo, faricimab no se debe administrar concomitantemente con otros medicamentos anti-VEGF sistémicos u oculares (véase la sección 2.4).

2.6 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 (véase la sección 3.3).

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 cinomorfos con faricimab (véase la sección 3.3).

2.7 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.

2.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas fueron cataratas (11%), hemorragia conjuntival (7%), 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 (0,5%), vitritis (0,3%), endoftalmitis (0,3%), desgarro de retina (0,2%) y desprendimiento regmatógeno de la retina (< 0,1%) (véase la sección 2.4).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos se listan de acuerdo al sistema de clasificación por órganos y sistemas de MeDRA y se enumeran por frecuencia usando el siguiente criterio: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ to $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ to $< 1/1.000$). 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 MeDRA	Categoría de frecuencia
Trastornos oculares	
Cataratas	Muy frecuente
Hemorragia conjuntival	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
Irritación ocular	Poco frecuente
Hemorragia vítrea	Poco frecuente
Malestar ocular	Poco frecuente
Prurito ocular	Poco frecuente
Abrasión corneal	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
Agudeza visual reducida	Poco frecuente
Agudeza visual reducida transitoriamente	Raro
Desprendimiento regmatógeno de la retina	Raro

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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 en los ensayos clínicos de faricimab en pacientes con DMAEn y EMD (véase la sección 2.4). 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 (véase la sección 2.4). Tras administrar faricimab durante 48 semanas (DMAEn) y 100 semanas (EMD), se detectaron anticuerpos emergentes anti-faricimab en aproximadamente el 10,4% 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 5/75 (6,7%; DMAEn) y 15/128 (11,7%; EMD), y en pacientes negativos para anticuerpos anti-faricimab fue 7/582 (1,2%; DMAEn) y 5/1.124 (0,4%; EMD). La incidencia de reacciones adversas oculares graves en pacientes positivos para anticuerpos anti-faricimab fue 3/75 (4,0%; DMAEn) y 14/128 (10,9%; EMD) y en pacientes negativos para anticuerpos anti-faricimab fue 8/582 (1,4%; 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 emisión de informes. Al igual que al departamento de Farmacovigilancia de Roche Farma (Perú) S.A.: farmacovigilancia.peru@roche.com / Teléfono: 01-630-2930.

2.9 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.

3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

3.1 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 pericitos 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).

Se observaron reducciones en la media del grosor del subcampo central (GSC) desde el inicio hasta la semana 48 con faricimab, que fueron comparables a las que se observaron con aflibercept. La reducción media del GSC desde el inicio hasta las visitas de objetivo primario (promediadas en las semanas 40-48) fue $-137 \mu\text{m}$ y $-137 \mu\text{m}$ para faricimab administrado cada 16 semanas versus $-129 \mu\text{m}$ y $-131 \mu\text{m}$ con aflibercept, en TENAYA y LUCERNE, respectivamente.

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). También hubo cambios comparables en el área total de la lesión de neovascularización coroidea (NVC) y reducción del área de filtrados de la NVC desde el inicio para los pacientes en los brazos de tratamiento con 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 a dosis ajustable administrada hasta 16 semanas comparado con $-170 \mu\text{m}$ en los pacientes de aflibercept cada 8 semanas en YOSEMITE; los resultados fueron $196 \mu\text{m}$, $188 \mu\text{m}$ y $170 \mu\text{m}$ respectivamente en RHINE. Se observaron reducciones consistentes en GSC en el año 2. Proporciones más altas de pacientes en ambos brazos de faricimab alcanzaron una ausencia de FIR y ausencia de EMD (definido como alcanzar GSC por debajo de $325 \mu\text{m}$) 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, de los que 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; SD] de 75,9 [8,6] años.

En ambos estudios, los pacientes fueron aleatorizados en un ratio 1:1 para uno de los dos brazos de tratamiento:

- Faricimab 6 mg administrado a intervalos de hasta 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, usando criterios visuales y anatómicos objetivos y pre-especificados, así como la evaluación clínica del médico que trata. Los pacientes permanecieron en estos intervalos de dosis fija hasta la semana 60 sin tratamiento suplementario.

Resultados

Ambos estudios demostraron eficacia en el objetivo primario, definido como el cambio medio desde el inicio en AVMC 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). En ambos estudios, los pacientes que fueron tratados con faricimab administrado a intervalos de hasta 16 semanas tuvieron un cambio medio desde el inicio en AVMC no inferior a los pacientes tratados aflibercept cada 8 semanas. Las mejoras en AVMC desde el inicio hasta la semana 48 se muestran en la Figura 1.

La proporción de pacientes de cada uno de los diferentes intervalos de tratamiento en la semana 48 en TENAYA y LUCERNE respectivamente fue:

- Cada 16 semanas, 46% y 45%
- Cada 12 semanas, 34% y 33%
- Cada 8 semanas, 20% y 22%

Tabla 2: Resultados de eficacia en las visitas de objetivo primario^a en TENAYA y LUCERNE

Resultados de Eficacia	TENAYA		LUCERNE	
	Faricimab a intervalos de hasta 16 semanas N = 334	Aflibercept cada 8 semanas N = 337	Faricimab a intervalos de hasta 16 semanas N = 331	Aflibercept cada 8 semanas N = 327
Cambio medio en AVMC medida como puntuación de letras ETDRS desde el inicio (IC del 95%)	5,8 (4,6 , 7,1)	5,1 (3,9 , 6,4)	6,6 (5,3 , 7,8)	6,6 (5,3 , 7,8)
Diferencia en la media LS (IC del 95%)	0,7 (-1,1 , 2,5)		0,0 (-1,7 , 1,8)	
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%)	20,2% (15,9% , 24,6%)	22,2% (17,7% , 26,8%)
Diferencia en % CMH ponderado (IC del 95%)	4,3% (-1,6% , 10,1%)		-2,0% (-8,3% , 4,3%)	
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%)	95,8% (93,6% , 98,0%)	97,3% (95,5% , 99,1%)
Diferencia en % CMH ponderado (IC del 95%)	1,3% (-2,2% , 4,8%)		-1,5% (-4,4% , 1,3%)	

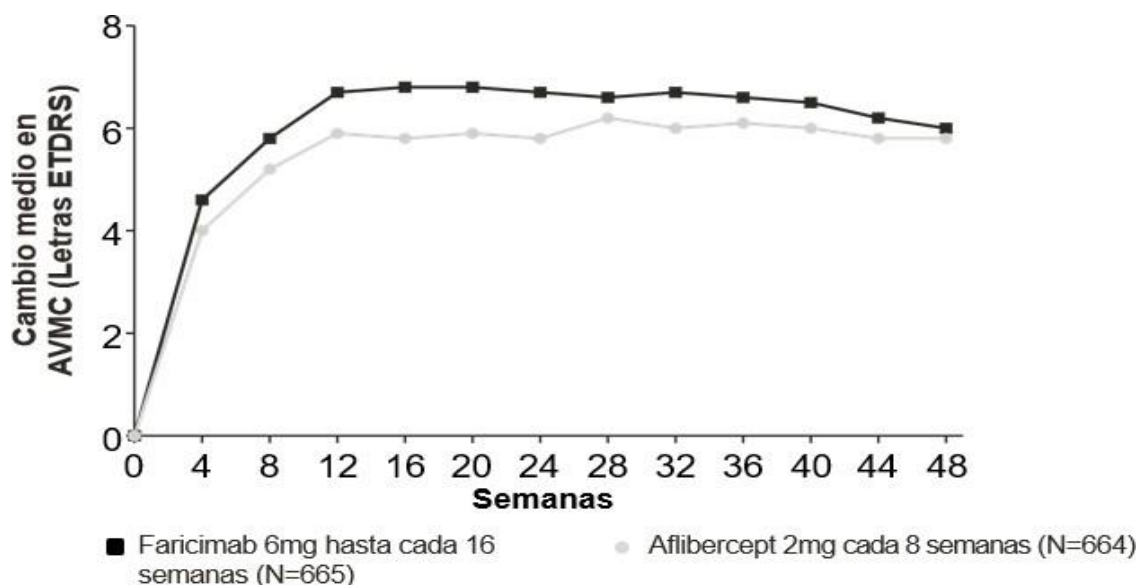
^aPromedio de las semanas 40, 44 y 48 AVMC: Mejor Agudeza Visual Corregida

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 a la semana 48; datos combinados de los ensayos TENAYA y LUCERNE



Tanto en TENAYA como en LUCERNE, las mejoras desde el inicio en AVMC y GSC en la semana 60 fueron comparables entre los dos grupos de tratamiento y consistentes con los observados en la semana 48.

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 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 AVMC.

La incidencia de acontecimientos adversos oculares en el ojo del estudio fue 38,3% y 37,2% y acontecimientos adversos no oculares fue 52,1% y 54,8% en la semana 48 en los grupos de faricimab y aflibercept, respectivamente (véase las secciones 2.4 y 2.8).

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 [SD] 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 de hasta 16 semanas ajustando la dosis administrada 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 dosis ajustable cada 16 semanas, la dosificación siguió un modelo estandarizado de tratar y extender. El intervalo se podía incrementar en aumentos de 4 semanas o reducir en intervalos de 4 u 8 semanas dependiendo de los resultados anatómicos y/o visuales, utilizando 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 AVMC 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 16 semanas tuvieron un cambio medio desde el inicio no inferior en AVMC 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. Los resultados detallados de ambos estudios se muestran en la Tabla 3, Tabla 4 y Figura 2 más abajo.

Tras 4 dosis mensuales iniciales, los pacientes en el grupo de faricimab administrado a dosis ajustable a intervalos de hasta 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 del grupo de faricimab a dosis ajustable administrado a intervalos de hasta 16 semanas alcanzaron un intervalo de dosis 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 dosis \geq a 12 semanas sin reducción del intervalo por debajo de la semana 12 hasta la semana 96; de los pacientes cada 16 semanas en la semana 52, el 70% y 82% de los pacientes se mantuvieron en la dosificación 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 a dosis ajustable hasta 16 semanas alcanzó intervalos de dosis 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 dosis \leq cada 8 semanas hasta la semana 96; el 3% y 5% respectivamente recibieron sólo dosis cada 4 semanas en YOSEMITE y RHINE, respectivamente.

Los resultados detallados de los análisis de YOSEMITE y RHINE se enumeran en la Tabla 3, Tabla 4 y la Figura 2 más abajo.

Tabla 3: 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 dosis ajustable a intervalos de hasta 16 semanas N = 313	Aflibercept cada 8 semanas N = 312	Faricimab cada 8 semanas N = 262	Faricimab dosis ajustable a intervalos de hasta 16 semanas N = 270	Aflibercept cada 8 semanas N = 259
Cambio medio en AVMC 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 AVMC 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 lapérdida de al menos 15 letras en AVMC 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 AVMC: Agudeza Visual Mejor 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 4: 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 dosis ajustable a intervalos de hasta 16 semanas N = 319	Aflibercept cada 8 semanas N = 315	Faricimab cada 8 semanas N = 259	Faricimab dosis ajustable a intervalos de hasta 16 semanas N = 282	Aflibercept cada 8 semanas N = 254
Cambio medio en AVMC 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 AVMC 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 lapérdida de al menos 15 letras en AVMC desde el inicio (Proporción ponderada CMH, IC del 95% año 1 y	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%)

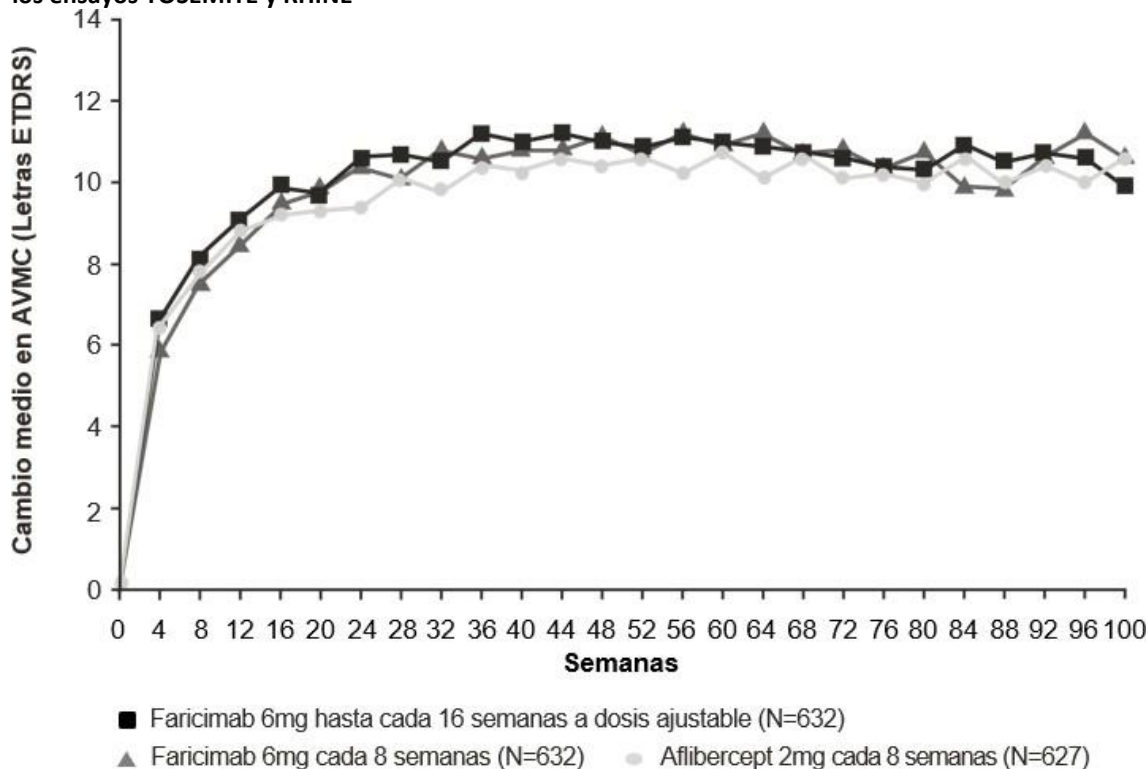
año 2)					
Diferencia en % CMH ponderado (IC del 95% año 1 y año 2)	0,3% (-1,6%, 2,1%)	0,0% (-1,8%, 1,9%)		-1,0% (-3,9%, 1,9%)	-0,7% (-3,5%, 2,0%)

^aPromedio de las semanas 48, 52, 56, ^bPromedio de las semanas 92, 96, 100 AVMC: Agudeza Visual Mejor 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 a dosis ajustable a intervalos de hasta 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 a dosis ajustable administrado a intervalos de hasta 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 AVMC. Proporciones comparables de pacientes tratados con faricimab cada 8 semanas, faricimab a dosis ajustable a intervalos de hasta 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.

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 5 y Tabla 6 a continuación.

Tabla 5: 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 dosis ajustable a intervalos de hasta 16 semanas n = 242	Aflibercept cada 8 semanas n = 229	Faricimab cada 8 semanas n = 220	Faricimab dosis ajustable a intervalos de hasta 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% (1,6%, 18,7%)	6,1% (-2,4%, 14,6%)		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 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 RHINE (población evaluable para RD)

	RHINE					
	52 semanas			96 semanas		
	Faricimab cada 8 semanas n = 231	Faricimab dosis ajustable a intervalos de hasta 16 semanas n = 251	Aflibercept cada 8 semanas n = 238	Faricimab cada 8 semanas n = 214	Faricimab dosis ajustable a intervalos de hasta 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% (-11,3%, 6,2%)	-3,5% (-12,1%, 5,1%)		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 brazos de tratamientos de los dos estudios.

La incidencia de acontecimientos adversos oculares en el ojo del estudio fue 49,7%, 49,2% y 45,4% y

acontecimientos adversos no oculares fue 73,0%, 74,2% y 75,7% en la semana 100 en los grupos de

faricimab cada 8 semanas, faricimab administrado a intervalos de hasta 16 semanas y aflibercept cada 8 semanas, respectivamente (véase las secciones 2.4 y 2.8).

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 (véase la sección 2.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

3.2 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 (±DS [desviación estándar]) sean de 0,23 (0,07) µg/ml y 0,22 (0,07) µg/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 µg/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 ≥ 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 (véase la sección 2.2).

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios específicos con faricimab en pacientes con insuficiencia renal. El análisis

farmacocinético de los pacientes en los cuatro ensayos clínicos Fase III 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 (véase la sección 2.2).

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 (véase la sección 2.2).

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.

3.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

En monos cinomorfos gestantes, las inyecciones intravítrea 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.

4. DATOS FARMACÉUTICOS

4.1 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

4.2 Incompatibilidades

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

4.3 Periodo de validez

30 meses

El producto no deberá ser utilizado si la fecha de expiración (EXP), que figura en el envase del producto, no se encuentra vigente.

4.4 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.

4.5 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).

4.6 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.

Se recomienda consultar al médico o químico farmacéutico, según proceda, para cualquier aclaración sobre la utilización del producto.

Fecha de revisión: Octubre 2022

Producto biológico: Guárdese fuera del alcance de los niños
--