

1. DENOMINACIÓN COMERCIAL

WETLIA®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Aflibercept

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Solución
Concentración 40 mg/mL

El frasco ampula contiene:

Aflibercept	11.1 mg
Vehículo cbp	0.278 mL

La jeringa prellenada contiene:

Aflibercept	6.6 mg
Vehículo cbp	0.165 mL

Solución para inyección intraocular.
Solución Iso-osmótica.

Receptor señuelo, de ADN recombinante expresado en células de ovario de hámster chino CHO.

4. INDICACIÓN (ES) TERAPÉUTICA (S)

WETLIA® está indicado para el tratamiento de:

- Degeneración macular neovascular (húmeda) relacionada con la edad (DMRE).
- Edema macular secundario a la oclusión de la vena central de la retina (OVCR).
- Edema macular diabético difuso (EMD).
- Neovascularización coroidea miópica (NVCm).
- Edema macular secundario a la oclusión de la rama de la vena de la retina (ORVR).

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS

Propiedades farmacodinámicas.

Mecanismo de acción

Aflibercept actúa como receptor señuelo soluble que se une al Factor de Crecimiento Vascular Endotelial- A (VEGF-A, por sus siglas en inglés) y al Factor de Crecimiento Placentario (PIGF, por sus siglas en inglés) con mayor afinidad que sus receptores naturales y, en consecuencia, puede inhibir la unión y activación de estos receptores análogos del VEGF.

Degeneración macular neovascular (húmeda) relacionada con la edad (DMRE)

En pacientes con vasculopatía coroidea polipoide (PCV, por sus siglas en inglés), un subtipo de DMRE húmeda, tratada con 3 inyecciones mensuales de WETLIA® 2 mg seguidas de WETLIA® 2 mg cada dos meses (estudio PLANET), se obtuvieron resultados similares a los estudios VIEW. A la semana 52 hubo una media de disminuciones en el espesor retiniano en la Tomografía de Coherencia Óptica (OCT por sus siglas en inglés) de -138 micrones para WETLIA® 2 mg cada dos meses y -144 micrones para WETLIA® 2 mg más tratamiento fotodinámico de rescate (PDT).

Se realizó un estudio aleatorizado, con doble enmascaramiento, controlado con inyección simulada fase IIIb/IV (PLANET) de monoterapia con WETLIA® vs. WETLIA® más tratamiento fotodinámico de rescate (PDT) en 333 pacientes con vasculopatía coroidea polipoide (PCV) macular sintomática, un subtipo de DMRE húmeda según se diagnosticó mediante angiografía con verde de indocianina que no habían recibido tratamiento, (ICGA).¹ Todos los pacientes recibieron 1 dosis mensual durante los primeros 3 meses de WETLIA® 2 mg y en adelante se distribuyeron de manera aleatoria relación 1:1 en dos grupos de tratamiento: 1) WETLIA® 2 mg más PDT de simulación (n=157) o 2) WETLIA® 2 mg más PDT activo (n=161). Se administró PDT sólo si se cumplían los criterios de rescate. Los pacientes en ambos grupos recibieron una inyección de WETLIA® 2 mg cada dos meses. Los pacientes que calificaron para tratamiento de rescate recibieron inyecciones mensuales de WETLIA® 2 mg más PDT activo o de simulación. Cuando los resultados visuales y anatómicos lo permitieron, los intervalos de tratamiento se extendieron de forma gradual a dos meses en pacientes de rescate. La calificación para el tratamiento de rescate se basó en una ganancia insuficiente de BCVA, evidencia de líquido en OCT y evidencia de pólipos activos en la angiografía con verde de indocianina (ICGA por sus siglas en inglés)

El criterio de valoración primario de eficacia fue una media de cambio en MAVC de valores basales a la semana 52. El criterio de valoración secundario de eficacia fue la proporción de pacientes que no perdieron ≥ 15 letras de MAVC de valores basales a la semana 52.

A la semana 52, los pacientes con WETLIA® más PDT de simulación ganaron una media de 10.7 letras de valores basales en comparación con 10.8 letras en los pacientes de WETLIA® más PDT activo en el grupo de análisis completo [media de LS de diferencia de letras (IC del 95%): -0.7 (-2.9, 1.6), ANCOVA]. La proporción de pacientes que no perdieron ≥ 15 letras fue 97.5% en el grupo de WETLIA® más PDT de simulación y 96.9% en WETLIA® más PDT activo [diferencia ajustada de CMH en % (IC del 95%): 0.6 (-3.1; 4.3)], mostrando no inferioridad de ambos tratamientos tanto para el criterio de valoración primario (margen NI de 5 letras) y el criterio de valoración secundario (margen NI de 7 puntos porcentuales). No se notó evidencia de pólipos activos en 81.7% de los pacientes en el grupo WETLIA® más PDT de simulación y 88.9% de pacientes en el grupo de WETLIA® más PDT activo. El 86.8% de los pacientes no requirió tratamiento de rescate a lo largo del primer año. Los datos obtenidos de los pacientes que calificaron para tratamiento de rescate PDT (n=42, 13.2%) no demostraron un beneficio adicional en MAVC de la administración combinada de PDT verteporfina y WETLIA® en comparación con monoterapia con WETLIA®. Los perfiles de seguridad ocular y sistémica fueron similares a la seguridad observada en los estudios fundamentales VIEW1 y VIEW2.

Edema macular diabético difuso (EMD)

Un estudio comparativo independiente (Protocolo T de DRRCR.net) utilizó un régimen de dosificación basado en criterios de retratamiento estrictos que usaron OCT y evaluaciones de la agudeza visual. En la semana 52, en el grupo de tratamiento con aflibercept (n = 224), dicho régimen de tratamiento se tradujo en un número medio de inyecciones administradas a los pacientes de 9.2, cifra similar al número de dosis administradas en el grupo WETLIA® 2Q8 en VIVID^{DME} y VISTA^{DME}, mientras que la eficacia global en el grupo de tratamiento con aflibercept en el Protocolo T fue comparable a la observada en el grupo WETLIA® 2Q8 en VIVID^{DME} y VISTA^{DME}. Se observó una ganancia media de 13.3 letras y un 42% de los pacientes mejoró su vista en al menos 15 letras con respecto al valor basal en el Protocolo T. Los perfiles de seguridad ocular y sistémica (incluyendo los ATEs) fueron similares a lo observado en VIVID^{DME} y VISTA^{DME}.

Los pacientes con enfermedad bilateral fueron elegibles para recibir tratamiento anti-VEGF en su ojo contralateral. En el estudio VISTA^{DME}, 217 (70.7%) de los pacientes tratados con WETLIA[®] recibieron inyecciones bilaterales de WETLIA[®] hasta la semana 100, mientras que en el estudio VIVID^{DME}, 97 (35.8%) de los pacientes tratados con WETLIA[®] recibieron un tratamiento anti-VEGF diferente en su ojo contralateral.

Pacientes geriátricos

En los estudios de fase III en EMD, aproximadamente 47% (268/576) de los pacientes que recibieron la asignación aleatoria de tratamiento con WETLIA[®] tenía 65 años o más, mientras que aproximadamente 9% (52/576) tenía 75 años o más.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción / Distribución

Aflibercept se absorbe lentamente desde el ojo a la circulación sistémica después de la administración intraocular y se observa predominantemente en la circulación sistémica como un complejo estable, inactivo con VEGF; sin embargo, sólo "aflibercept libre" puede unirse al VEGF endógeno.

En un subestudio farmacocinético con muestreo frecuente, las concentraciones plasmáticas máximas de aflibercept libre ($C_{m\acute{a}x}$ sistémica) fueron bajas, con una media de aproximadamente 0.02 microgramos/mL (rango 0 a 0.054) en 1 a 3 días después de una inyección intraocular de 2 mg, y no fueron detectables dos semanas después de la administración en casi todos los pacientes. Aflibercept no se acumula en el plasma cuando se administra de forma intraocular cada 4 semanas.

Se estima que después de la administración intraocular de 2 mg a pacientes, la concentración media plasmática máxima de aflibercept libre es más de 100 veces menor que la concentración de aflibercept requerida para la unión semimáxima al VEGF sistémico. Por tanto, son improbables los efectos farmacodinámicos sistémicos.

Eliminación

El aflibercept libre se une a VEGF para formar un complejo estable e inerte. Como con otras proteínas grandes, es de esperar que tanto el aflibercept libre como el no libre se eliminen por catabolismo proteolítico.

6. CONTRAINDICACIONES

- Infección ocular o periocular
- Inflamación intraocular activa severa
- Hipersensibilidad conocida a aflibercept o a alguno de sus excipientes
- Embarazo y lactancia

7. PRECAUCIONES GENERALES

Endoftalmitis

Las inyecciones intraoculares, incluyendo las de WETLIA[®], se han asociado a endoftalmitis (ver sección Reacciones secundarias y adversas). Siempre que se administre WETLIA[®] se debe emplear una técnica de inyección aséptica adecuada. Se debe instruir a los pacientes para que informen inmediatamente cualquier síntoma sugestivo de endoftalmitis y deben tratarse adecuadamente.

Aumento de la presión intraocular

Se han observado incrementos de la presión intraocular en los 60 minutos posteriores a una inyección intraocular, incluida WETLIA® (ver sección Reacciones secundarias y adversas). Se debe tener precaución especial en los pacientes con glaucoma mal controlado. Por lo tanto, en todos los casos se deberá realizar un seguimiento y tratar adecuadamente tanto la presión intraocular como la perfusión de la cabeza del nervio óptico.

Desprendimiento de Epitelio Pigmentario de la Retina

Como en otros tratamientos antiangiogénicos (anti-VEGF), un desprendimiento del Epitelio Pigmentario de la Retina (EPR) de gran tamaño, es un factor de riesgo que puede ocasionar un desgarro del EPR después de la terapia anti-VEGF para el tratamiento de la Degeneración Macular Relacionada con la Edad-Húmeda.

Al iniciar el tratamiento con Aflibercept, se debe de tener precaución en pacientes con este tipo de factor de riesgo.

Desprendimiento de retina regmatógeno y agujeros maculares

El tratamiento debe suspenderse en pacientes con desprendimiento de retina regmatógeno y agujeros maculares grado 3 ó 4.

Efectos sobre la capacidad de conducir o utilizar maquinaria

Los pacientes pueden experimentar trastornos visuales temporales después de una inyección intraocular con WETLIA® y los exámenes oculares asociados, por lo tanto no deben conducir ni utilizar maquinaria hasta que se haya recuperado suficientemente la función visual.

8. PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA**Embarazo**

No se dispone de datos sobre el uso de aflibercept en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva después de la administración sistémica (ver sección Precauciones con relación a efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad).

WETLIA® está contraindicado durante el embarazo

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante al menos 3 meses después de la última inyección intraocular de WETLIA®.

Lactancia

Se desconoce si aflibercept es excretado en la leche materna. No puede excluirse un riesgo para el lactante. No se use durante la lactancia. Debe tomarse la decisión sobre si interrumpir la lactancia o abstenerse del tratamiento con WETLIA®.

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Un total de 3,102 pacientes constituyeron la población de seguridad en los ocho estudios de Fase III. Entre estos, 2,501 pacientes fueron tratados con la dosis recomendada de 2 mg.

Se han presentado eventos adversos serios relacionados con el procedimiento de inyección en menos de 1 en 2,400 inyecciones intraoculares con WETLIA® e incluyeron cataratas, catarata traumática, desprendimiento de la retina, desprendimiento vítreo, endoftalmitis y aumento de la presión intraocular (ver sección "Precauciones generales").

Los eventos adversos más frecuentes (en al menos 5% de los pacientes tratados con WETLIA®) fueron hemorragia conjuntival, dolor ocular, aumento de la presión intraocular, desprendimiento vítreo, cuerpos flotantes en el vítreo y cataratas. Estas reacciones adversas se presentaron con una incidencia similar en el grupo de tratamiento con ranibizumab.

Lista tabulada de reacciones adversas

Los datos de seguridad descritos a continuación incluyen todas las reacciones adversas de los ocho estudios de fase III con una posibilidad razonable de causalidad con el procedimiento de inyección o con el medicamento.

Las reacciones adversas se listan con un sistema de clasificación por órganos y sistemas usando el siguiente criterio:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), muy poco frecuentes ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$)

En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas al fármaco se presentan en orden decreciente de seriedad.

Tabla 1: Todas las reacciones adversas emergentes del tratamiento, informadas en pacientes de estudios de fase III o durante la vigilancia posterior a la comercialización.

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Muy poco frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad***	
Trastornos oculares	Hemorragia conjuntival, Dolor ocular	Desgarro del epitelio pigmentario retiniano*, Desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano*, Catarata, Catarata cortical Catarata nuclear, Catarata subcapsular, Erosión corneal, Abrasión corneal,	Endoftalmitis**, Desprendimiento retiniano, Desgarro retiniano, Opacidades lenticulares, Defecto del epitelio corneal, Edema corneal Uveitis, Iritis, Iridociclitis	Catarata traumática, Vitritis, Hipopion

		Aumento de la presión intraocular, Visión borrosa, Cuerpos flotantes en el vítreo, Desprendimiento vítreo, Dolor en el lugar de la inyección, Sensación de cuerpo extraño en los ojos, Aumento del lagrimeo, Edema palpebral, Hemorragia en el lugar de inyección, Queratitis punteada, Hiperemia conjuntival, Hiperemia ocular		
--	--	--	--	--

* Condiciones conocidas asociadas a DMRE húmeda. Observadas sólo en los estudios de DMRE húmeda.

** Endoftalmitis de cultivo positivo y cultivo negativo.

*** Durante el periodo posterior a la comercialización, los reportes de hipersensibilidad incluyeron erupción cutánea, prurito, urticaria y casos aislados de reacciones anafilácticas/ anafilactoides severas.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Eventos tromboembólicos arteriales

Eventos tromboembólicos arteriales (ETA) son eventos adversos potencialmente relacionados con la inhibición sistémica del VEGF. Hay un riesgo teórico de ETA después del uso intravítreo de inhibidores del VEGF.

Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe un riesgo potencial de inmunogenicidad con WETLIA®.

La inmunogenicidad se evaluó en muestras de suero. Los datos de inmunogenicidad reflejan el porcentaje de pacientes cuyos resultados analíticos se consideraron positivos para anticuerpos contra WETLIA® en inmunoensayos y son altamente dependientes de la sensibilidad y especificidad de los ensayos.

En todos los estudios de fase III, la incidencia pretratamiento de inmunorreactividad a WETLIA® fue 1% - 3%, aproximadamente, en todos los grupos de tratamiento. Después de la administración de WETLIA® por hasta 96 semanas (DMRE húmeda), 76 semanas (OVCR), 52 semanas (ORVR), 100 semanas (EMD) o 48 semanas (NCV miópica), se detectaron anticuerpos contra WETLIA® en un rango de porcentaje similar de pacientes. En ninguno de los estudios hubo diferencias de eficacia o seguridad entre los pacientes con o sin inmunorreactividad.

En general, el riesgo de inmunogenicidad significativa con WETLIA® parece ser muy bajo.

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

WETLIA® no debe mezclarse con otros medicamentos.

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

Los pacientes pueden experimentar trastornos visuales temporales después de la inyección intraocular de WETLIA® y los exámenes oculares asociados.

12. PRECAUCIONES CON RELACIÓN A EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD.

Efectos en los estudios preclínicos sobre la toxicidad a dosis repetidas sólo se observaron a exposiciones sistémicas consideradas muy superiores a la exposición máxima humana después de la administración intraocular de la dosis clínica propuesta, lo que indica la poca relevancia en el uso clínico.

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

Se demostró un efecto de aflibercept en el desarrollo intrauterino en estudios de desarrollo embrionario en conejas gestantes con administración intravenosa (3 a 60 mg/kg) así como con administración subcutánea (0.1 a 1 mg/kg). El nivel sin reacciones adversas observables (NOAEL) materno fue a la dosis de 3 mg/kg o 1 mg/kg, respectivamente. No se identificó un NOAEL de desarrollo. A la dosis de 0.1 mg/kg, las exposiciones sistémicas basadas en la $C_{máx}$ y el ABC acumulada de aflibercept libre eran aproximadamente 17 y 10 veces mayores, respectivamente, cuando se compararon con los valores correspondientes observados en humanos después de una dosis intraocular de 2 mg.

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía de administración: intraocular.

WETLIA® sólo debe ser administrado por un médico calificado con experiencia en la administración de inyecciones intraoculares.

Degeneración macular neovascular (húmeda) relacionada con la edad (DMRE)

El volumen de inyección de WETLIA® es de 50 microlitros.

La dosis recomendada de WETLIA® es de 2 mg de aflibercept (equivalente a 50 microlitros de solución inyectable).

El esquema de tratamiento con WETLIA® se inicia con una inyección mensual por tres dosis consecutivas, seguida por una inyección cada 2 meses.

Sin embargo, luego de los primeros 12 meses del esquema con WETLIA®, se puede extender el intervalo del tratamiento hasta cada 3 meses (12 semanas) con base en los resultados visuales y anatómicos.

Edema macular secundario a la oclusión de la vena central de la retina (OVCR)

La dosis recomendada de WETLIA® es de 2 mg (equivalente a 50 microlitros de solución inyectable).

Después de la inyección inicial, el tratamiento se administra una vez al mes hasta la estabilización de los resultados visuales y anatómicos. Pueden requerirse tres o más inyecciones consecutivas mensuales (cada 4 semanas). El intervalo entre dos dosis no debe ser menor a un mes (4 semanas).

El tratamiento se debe continuar y el intervalo se puede extender en función de los resultados visuales y/o anatómicos.

Edema macular diabético difuso (EMD)

La dosis recomendada de WETLIA® es de 2 mg (equivalente a 50 microlitros de solución inyectable) administrado por inyección intraocular mensualmente durante las primeras 5 dosis consecutivas, seguidas por una inyección cada 2 meses. No es necesario realizar una monitorización entre inyecciones.

Tras los primeros 12 meses de tratamiento con WETLIA®, en función de los resultados visuales y/o anatómicos, el intervalo entre tratamientos puede ampliarse, como en una pauta posológica de “tratar y extender”, aumentando gradualmente los intervalos entre tratamientos para mantener unos resultados visuales y/o anatómicos estables, aunque no se dispone de datos suficientes para concretar la duración de estos intervalos. Si se observa un deterioro de los resultados visuales y/o anatómicos, se debe reducir el intervalo entre dosis según corresponda.

Por tanto, el programa de monitorización se determinará según criterio médico y puede ser más frecuente que el programa de administración de las inyecciones.

Si los resultados visuales y anatómicos indican que el paciente no se beneficia del tratamiento continuado, se debe interrumpir el tratamiento con WETLIA®.

Neovascularización coroidea miópica (NVCm)

La dosis recomendada de WETLIA® es una única inyección intraocular de 2 mg (equivalente a 50 microlitros de solución inyectable).

Solo deben administrarse dosis adicionales si los resultados visuales y anatómicos indican que la enfermedad persiste.

Edema macular secundario a la oclusión de la rama de la vena de la retina (ORVR)

La dosis recomendada de WETLIA® es de 2 mg (equivalente a 50 microlitros de solución inyectable).

Posterior a la inyección inicial, el tratamiento se debe administrar mensualmente (cada 4 semanas) hasta la estabilización de los resultados visuales y/o anatómicos. Pueden requerirse tres o más inyecciones consecutivas mensuales (cada 4 semanas).

El tratamiento se debe continuar y el intervalo se puede extender en función de los resultados visuales y/o anatómicos.

Información adicional sobre poblaciones especiales.

Pacientes con insuficiencia hepática y/o renal:

No se han realizado estudios específicos en pacientes con insuficiencia hepática y/o renal con WETLIA®. Los datos disponibles no indican la necesidad de ajustar la dosis con WETLIA® en estos pacientes.

Pacientes de edad avanzada:

No es necesaria ninguna consideración especial.

Forma de administración

Las inyecciones intraoculares deben realizarse conforme a los estándares médicos y las directrices aplicables por un médico calificado con experiencia en la administración de inyecciones intraoculares. En general, tienen que garantizarse una anestesia y asepsia adecuadas, incluyendo microbicidas tópicos de amplio espectro (p. ej., povidona iodada). Se recomienda desinfección quirúrgica de las manos, guantes estériles, campos estériles y un blefaróstato estéril (o equivalente).

Inmediatamente después de la inyección intraocular, se debe monitorizar en los pacientes una posible elevación de la presión intraocular. La monitorización adecuada puede consistir en un control de la perfusión de la cabeza del nervio óptico o una tonometría. En caso necesario, debe estar disponible un equipo estéril para paracentesis.

Después de la inyección intraocular se debe instruir a los pacientes para que informen, inmediatamente, sobre cualquier síntoma sugestivo de endoftalmitis (p. ej., dolor ocular, enrojecimiento ocular, fotofobia, visión borrosa).

Cada jeringa prellenada o frasco ampula debe utilizarse únicamente para el tratamiento de un solo ojo.

Después de la inyección, cualquier producto no utilizado debe desecharse.

Instrucciones de uso / manipulación.

La jeringa prellenada y el frasco ampula son de un solo uso en un solo ojo. La extracción de múltiples dosis de un solo vial o jeringa prellenada puede aumentar el riesgo de contaminación e infección subsecuente.

Antes de la administración, inspeccione visualmente la solución inyectable. No use la jeringa prellenada o el frasco ampula si son visibles partículas, turbidez o decoloración.

Antes de utilizar, el frasco ampula o el envase blíster no abiertos de WETLIA® pueden conservarse a temperatura ambiente (25°C) hasta por 24 horas. Después de abrir el frasco ampula o el envase blíster, continuar bajo condiciones asépticas.

Para la inyección intraocular se debe usar una aguja hipodérmica de 30 G x 0.5 pulgadas.

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

En general, fueron bien toleradas dosis de hasta 4 mg a intervalos mensuales en los estudios clínicos y de 8 mg en casos aislados de sobredosis.

La sobredosis con aumento del volumen de inyección puede incrementar la presión intraocular. Por tanto, en caso de sobredosis se debe monitorizar la presión intraocular y, si se considera necesario por el médico responsable, debe iniciarse tratamiento adecuado.

15. PRESENTACIÓN (ES)

Caja con un frasco ampula y aguja con filtro y 11.1 mg de Aflibercept. Cada frasco ampula de dosis única proporciona una cantidad utilizable para dar una dosis única de 50 microlitros que contienen 2 mg de

aflibercept. Cada frasco ampula contiene un volumen de llenado de 278 microlitros de solución para inyección intraocular que proporciona aproximadamente 100 microlitros de volumen extraíble.

Caja con una jeringa prellenada con 6.6mg de Aflibercept. Cada jeringa prellenada de dosis única proporciona una cantidad utilizable para dar una dosis única de 50 microlitros que contienen 2 mg de aflibercept. Cada jeringa prellenada contiene un volumen de llenado de 165 microlitros de solución para inyección intraocular que proporciona aproximadamente 90 microlitros de volumen extraíble.

16. RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO

Consérvese en refrigeración entre 2° y 8°C. No se congele.

Protéjase de la luz.

Mantenga la jeringa prellenada en el blíster y en su caja para protegerla de la luz.

Mantenga el frasco ampula en su caja para protegerlo de la luz.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para médicos.

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

No se use en el embarazo y lactancia.

Si no se administra todo el producto deseche el sobrante.

No se administre si la solución no es transparente, si contiene partículas en suspensión o sedimentos.

No se administre si el cierre ha sido violado.

Antes de utilizar el frasco ampula/jeringa prellenada no abiertos pueden conservarse a temperatura ambiente (25°C) hasta por 24 horas, **por una única ocasión.**

Deseche la aguja después de su uso.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Fabricante del biofármaco y hecho en EUA por:

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

81 Columbia Turnpike

Rensselaer New York 12144,

EUA.

Titular del registro y Distribuido por:

Bayer de México, S.A. de C.V.

Carretera México-Toluca km 52.5

C.P. 52000, Lerma, México, México

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Reg. No. 106M2013 SSA IV

Logos