Si los pacientes experimentan síntomas que afectan a su visión o concentración, o su capacidad de reacción, deben ser advertidos de no conducir y utilizar máquinas hasta que estas manifestaciones desaparezcan.

Fertilidad, embarazo y lactancia
YRIVIAK® intravítreo no está indicado en mujeres en edad reproductiva, durante el embarazo ni en la lactancia. En caso de exposición a dicho fármaco, los datos clínicos no son suficientes para excluir un efecto teratogénico.

Interacciones medicamentosas
No se realizaron estudios de interacción entre bevacizumab intravítreo indicado para degeneración macular relacionada con la edad y otros fármacos de administración sistémica. Como la exposición sistémica de bevacizumab después del uso oftálmico es baja, el riesgo de interacciones farmacológicas sistémicas también es bajo.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad
El uso intravítreo local de bevacizumab a dosis mucho más bajas que las utilizadas para el tratamiento sistémico en indicaciones de cáncer conlleva un menor riesgo de eventos adversos sistémicos.
Se describe a continuación el perfil de seguridad de bevacizumab oftálmico descripta por una revisión sistemática que reúne 11.018 administraciones intravítreas de bevacizumab en 4.882 pacientes y un seguimiento medio de 5 meses (rango 3-24 meses).
Las reacciones adversas fueron (frecuencia de cada manifestación cada 100 inyecciones y su respectivo intervalo de confianza del 95%):
- Endoftalmitis: 0,05 (95% IC: 0,03-0,10), con una tasa acumulativa de 0,04 (95% IC: 0,02-0,14).
- Desprendimiento de retina: 0,07 (95% IC: 0,04-0,12); desprendimiento sobre el epitelio pigmentario retiniano (EPR): 0,07 (95% IC: 0,08-0,28) y desgarros sobre EPR: 0,27 (95% IC: 0,18-0,38).
- Reacciones inflamatorias de cámara anterior en conjunto, tales como iritis, iridociclitis, uveítis y/o vitreítis:0,25 (95% IC: 0,16-0,35)
- Incremento en la presión intraocular (PIO): 0,15 (95% IC: 0,06-0,20): este incremento se observó durante los primeros 2 o 3 minutos luego de la aplicación de bevacizumab, con tendencia a la normalización en los minutos siguientes excepto en un paciente registrado donde el descenso inferior a 30 mm Hg no sucedió hasta pasados los 30 minutos. Además del efecto a corto plazo del bevacizumab sobre la PIO, se han evaluado los cambios a largo plazo sin encontrar cambios significativos entre la PIO basal y la medida en 29 ojos tras múltiples aplicaciones de bevacizumab (entre 2 y 4) durante 6 meses de seguimiento.
- Hemorragias intraoculares (subretinales o vítreas): 0,10 (95% IC: 0,05-0,18): esta podría ser una complicación asociada al curso natural o la patogenia de las enfermedades retinianas neovasculares subyacentes.
- Progresión a cataratas: 0.05 (95% IC: 0,01-0,10).

Otros efectos adversos leves comúnmente reportados a los antiangiogénicos en general son el disconfort ocular y alteraciones conjuntivales, casi todos ocurridos con una tasa acumulativa menor al 5%.
A nivel sistémico, la tasa de eventos adversos cardiovasculares acumulada cada 100 aplicaciones intravítreas de bevacizumab es de 0,05 (95% IC: 0,01-0,10): seis pacientes tratados murieron por infarto de miocardio y cuatro presentaban comorbilidades (hipertensión, enfisema pulmonar, ACV y cardiomiopatía luego de enfermedad prolongada).
La tasa de enfermedades vasculares cada 100 aplicaciones, como trombosis venosa profunda, aneurisma de la arteria ilíaca y trombosis de la arteria femoral fue de 0,03 (95% IC: 0,01-0,08): uno de los pacientes tratados tenía historia de trombosis venosa profunda.
La tasa de eventos hipertensivos corresponde a 0,15 (95% IC: 0,10-0,21), observándose que en tres de los casos la presión sistólica superaba los 200 mm Hg. En un estudio que siguió a los pacientes con monitoreo ambulatorio de la TA se detectó un incremento significativo en la tensión arterial tras la 1°, 3° y 6° semanas en un estudio, no observándose esta significancia en otros dos estudios.
A nivel del sistema nervioso central la tasa de accidente cerebrovascular (ACV) y accidente isquémico transitorio (AIT) cada 100 inyecciones de bevacizumab fue de 0,07 (95% IC: 0,03-0,11). Uno de los pacientes que presentó ACV tenía historia previa de este evento y desarrolló un ACV a la sexta dosis de tratamiento. Otro paciente con hiperlipidemia no controlada sufrió un AIT un día después del tratamiento. Se reportaron 4 muertes por ACV, 2 de los cuales tenían otras comorbilidades: un paciente había tenido infarto de miocardio previo, y el segundo rechazó tratamiento por fibrilación auricular preexistente con trombosis mural.
El riesgo de eventos tromboembólicos, incluidos el infarto agudo de miocardio no fatal, y ACV no fatal, así como muerte por causa desconocida, fue de 0,07 (95% IC: 0,03-0,14).
Eventos hemorrágicos serios y no serios sucedieron tras el uso endovenoso de bevacizumab. En el análisis mencionado no se reportaron hemorragias sistémicas tras el uso intravítreo de bevacizumab.
En un análisis retrospectivo llevado a cabo en Argentina sobre 6040 casos de inyecciones intravítreas de bevacizumab se encontró que la frecuencia de endoftalmitis fue de 0,03%. En un caso, los signos y síntomas aparecieron a los 2 días de la aplicación y un segundo caso, a los 10 días. Los microorganismos aislados fueron Staphylococcus aureus y Staphylococcus coagulasa-negativo respectivamente.
A continuación, se tabulan los eventos adversos reportados en un estudio clínico de no inferioridad de bevacizumab vs ranibizumab sobre 1208 pacientes con degeneración macular asociada a la edad neovascular:

Evento adverso	Bevacizumab esquema mensual (n=286)	Bevacizumab según necesidad, con evaluación mensual (n=300)
Evento sistémico serio		
Muerte por cualquier causa	4 (1,4%)	11 (3,7%)
Evento aterotrombótico	6 (2,1%)	8 (2.7%)
IAM no fatal	2 (0,7%)	1 (0,3%)
ACV no fatal	2 (0,7%)	2 (0,7%)
Muerte por causas vasculares (se incluyen las muertes después de un IAM, ACV o paro cardíaco)	2 (0,7%)	5 (1,7%)
Eventos trombóticos venosos	4 (1,4%)	1 (0,3%)
Evento isquémico transitorio	0	3 (1,0%)
Hipertensión	2 (0,7%)	0
≥ 1 de un evento sistémico serio	64 (22,4%)	77 (25,7%)
Sistema de clasificación de órganos MedDRA		
Desorden cardíaco	16 (5,6%)	13 (4,3%)
Infección	11 (3,8%)	18 (6,0%)
Desórdenes del sistema nervioso	9 (3,1%)	9 (3,0%)
Lesión o complicación del procedimiento	11 (3,8%)	9 (3,0%)
Neoplasia benigna o maligna	5 (1,7%)	9 (3,0%)
Procedimientos médicos o quirúrgicos	6 (2,1%)	8 (2,7%)
Desorden gastrointestinal	6 (2,1%)	9 (3,0%)
Otras clases de órganos o sistemas	26 (9,1%)	28 (9,3%)
Eventos oculares		
Endoftalmitis	4 (1,4%)	0
Pseudoendoftalmitis	0	0

Experiencia poscomercialización (información disponible del uso de bevacizumab oncológico fraccionado para su uso en patologías oculares)
Se han notificado casos individuales y brotes de acontecimientos adversos oculares graves tras el uso intravítreo fuera de indicación de bevacizumab formulado en viales aprobados para su administración intravenosa en pacientes con cáncer. Estas reacciones incluyeron endoftalmitis infecciosa, inflamación intraocular como endoftalmitis estéril, uveítis, y vitritis, desprendimiento de retina, desgarro del epitelio pigmentoso de la retina, presión intraocular aumentada, hemorragia intraocular como hemorragia del vítreo o hemorragia retiniana y hemorragia conjuntival. Algunas de estas reacciones han conllevado a pérdida de visión en diferentes grados, incluyendo ceguera permanente.

Efectos sistémicos tras uso intravítreo
Tras un tratamiento anti-VEGF intravítreo se ha demostrado una reducción de la concentración del VEGF circulante. Se han notificado reacciones adversas sistémicas incluyendo hemorragias no oculares y reacciones tromboembólicas arteriales seguidos de la administración intravítrea de inhibidores del VEGF.

Anomalías de laboratorio
La disminución del recuento de neutrófilos y de glóbulos blancos y la presencia de proteínas en la orina pueden estar asociadas con el tratamiento con bevacizumab.
A través de los ensayos clínicos, en pacientes con indicación oncológica tratados con bevacizumab, aparecieron las siguientes anomalías de laboratorio de Grados 3 y 4 (NCI-CTCAE v. 3) con al menos un 2% de diferencia en comparación con los grupos control correspondientes: hiperglucemia, disminución de hemoglobina, hipopotasemia, hiponatremia, disminución del recuento de glóbulos blancos, aumento del Índice Normalizado Internacional (INR).
Los ensayos clínicos han demostrado que los incrementos transitorios de la creatinina sérica (que oscila entre 1,5 a 1,9 veces el nivel basal), con y sin proteinuria, están asociados con el uso de bevacizumab. El aumento observado en la creatinina sérica no se vinculó con una mayor incidencia de manifestaciones clínicas de insuficiencia renal en los pacientes tratados con bevacizumab.

SOBREDOSIFICACION

Se desconocen los efectos de la sobredosificación por vía intravítrea. Por reportes de otros fármacos de su clase podría esperarse un incremento de la presión intraocular y dolor ocular. En caso de sobredosis vigilar la presión intraocular y tratarla si se cree conveniente.

La dosis más alta ensayada en seres humanos (20 mg/kg de peso corporal, por vía intravenosa, cada 2 semanas) se asoció con migraña grave en varios pacientes.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247,
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

PRESENTACIÓN

Envase con 1 vial conteniendo 0,2 ml (5 mg) de solución de bevacizumab y los siguientes productos médicos estériles descartables: aguja de filtro para extracción (18G X 1½", 1,2 mm x 40 mm, filtro de 5 µm), jeringa de 1 ml y aguja para inyección (30G x ½", 0,3 mm x 13 mm).

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Los viales deben conservarse en heladera entre 2 °C a 8 °C.
Conservar el vial en el embalaje exterior para proteger su contenido de la luz. No congelar.
No agitar.
Una vez abierto el producto debe usarse inmediatamente.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este producto está bajo un plan de gestión de riegos cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de los pacientes.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.
Certificado Nº 59.967

Laboratorios RICHMOND S.A.C.I.F.,
Calle 3 N°519 Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires
Director Técnico: Pablo Da Pos – Farmacéutico.

Ante cualquier inconveniente con el producto, comunicarse con Laboratorios Richmond al teléfono (11) 5555-1600 o al correo farmacovigilancia@richmondlab.com

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

Fecha de última revisión: 30/01/25

Laboratorios RICHMOND

402564-02

YRIVIAK®

BEVACIZUMAB 5 mg/0,2 ml

Solución inyectable intravítrea

Venta Bajo Receta — Industria Argentina

FORMULA CUALICUANTITATIVA
Cada vial de YRIVIAK® de 0,2 ml contiene:
Ingrediente farmacéutico activo
Bevacizumab.....5 mg
Excipientes
α,α- trehalosa dihidrato.....12 mg
Fosfato monosódico monohidratado.....1,16 mg
Fosfato disódico.....0,24 mg
Polisorbato 20.....0,08 mg
Agua para inyectables.....c.s.p 0,2 ml

VÍA DE ADMINISTRACIÓN
Intravítrea

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Agente antiangiogénico, anticuerpo monoclonal.
Código ATC: S01LA

INDICACIONES
YRIVIAK® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con degeneración macular asociada a la edad (DMAE) neovascular (exudativa) y la alteración visual debida al edema macular diabético (EMD)

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS
Propiedades farmacodinámicas
Mecanismo de acción
YRIVIAK® se une al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), factor clave de la vasculogénesis y la angiogénesis, inhibiendo así la unión de éste a sus receptores Flt-1 (VEGFR-1) y KDR (VEGFR-2), situados en la superficie de las células endoteliales.
La interacción del VEGF con su receptor induce la proliferación endotelial y la formación de nuevos vasos sanguíneos (neovascularización) así como a la exudación vascular, todo lo cual se postula que contribuye a la progresión de la forma neovascular de la degeneración macular asociada a la edad.

Propiedades farmacocinéticas
La farmacocinética de la administración intravítrea de bevacizumab oftálmico evaluada en conejos demostró una vida media de 4,32 días en el ojo del animal, detectándose muy pequeñas cantidades de droga en suero.
En macacos las concentraciones intravítreas de VEGF disminuyen en el ojo tratado por al menos 4 semanas, con mínimo efecto sobre el ojo contralateral no tratado. Las concentraciones medias máximas de bevacizumab en suero se observaron a la semana de la administración intravítrea: 1430 ng/ml.
La farmacocinética sistémica de bevacizumab oftálmico se evaluó en un estudio prospectivo en el que se incluyeron 15 pacientes con degeneración macular relacionada con la edad a los que se les administró 1,25 mg de bevacizumab intravítreo en tres dosis (1 dosis mensual, durante 3 meses) y se les realizaron mediciones sanguíneas luego de la primer y tercer dosis, en condición basal, a las 3 horas post inyección, y en los días 1, 3, 7 y 28 post administración. En este ensayo se obtuvieron los siguientes datos de exposición sistémica de la droga tras la primera dosis (valores medios):
$C_{máx}$: 0,76 nM (DS 0,31), $C_{mín}$: 0,44 nM (DS 0,14), área bajo la curva: 15,73 (DS 5,76). Luego de la tercera dosis se observan las siguientes concentraciones medias: $C_{máx}$: 1,47 nM (DS 0,55), $C_{mín}$: 0,70 nM (DS 0,29), área bajo la curva (AUC): 29,12 (DS 10,35).
Los datos farmacocinéticos presentados a continuación se recopilaron de la literatura. Estos datos son relativamente limitados porque los estudios farmacocinéticos después de la inyección intravítrea están restringidos por el número de muestras posibles. Por lo tanto, los estudios farmacocinéticos con bevacizumab intravítreo en humanos se realizaron en pacientes que se sometieron a procedimientos quirúrgicos para el tratamiento de diversas afecciones oculares.

Absorción
Después de la administración intravítrea de una dosis única de 1,25 mg de bevacizumab a 11 ojos (11 pacientes) con degeneración macular relacionada con la edad antes de la vitrectomía, se alcanzó la concentración vítrea máxima de 165 µg/mL el segundo día después de la inyección. Se pudo detectar bevacizumab en todos los casos, con un rango de 2,63 ng/ml a 165 ng/ml. Los niveles de VEGF-A libre en el vítreo oscilaron entre 0,2 y 33,9 pg/ml y mostraron una correlación negativa con la concentración de bevacizumab (P<0,001; r = -0,955) y una correlación positiva con el tiempo (P<0,001; r = 0,964).

Los niveles de VEGF-A libre en el vítreo mostraron cambios relacionados con bevacizumab y con el tiempo (P<0,001, r=-0,955; P<0,001, r=0,964), así como el porcentaje de expresión de VEGF-A165 (P=0,032, r = 0,645; P=0,007, r=-0,755).
En otro estudio, la vida media vítrea osciló entre 2,5 y 7,3 días, con una media de 4,9 días, después de la administración de 1,25 mg/0,05 mL utilizando un modelo monocompartimental. Las muestras de vítreo se tomaron durante la vitrectomía pars plana.
Después de una dosis intravítrea de 1,25 mg de bevacizumab, la concentración sérica máxima de bevacizumab se alcanzó a los 7,0 días con una semivida sérica de 18,7 días.

Distribución
Se ha descrito un modelo de dos compartimentos para el bevacizumab intravítreo con una fase inicial de distribución rápida (primera fase) y una fase de eliminación posterior (segunda fase).
El volumen aparente inicial del compartimento central (V1) fue de 0,62 ml y el volumen de distribución en estado estacionario (Vss) fue de 3,17 ml. Este volumen se aproxima al volumen vítreo en ojos humanos (4,5 ml). Cuando se evaluó la distribución entre el compartimento central y el periférico, la relación de k12/k21 fue de 2,7, lo que indica una distribución rápida de bevacizumab intravítreo desde el compartimento central (vítreo) hacia el compartimento periférico (retina, coroides, cámara anterior, suero, etc.). Además, la drástica caída también podría reflejar la rápida unión entre bevacizumab y VEGF-A.

Eliminación
La eliminación de proteínas está determinada principalmente por vías de eliminación no metabólicas.
Con respecto a bevacizumab y considerando el mayor peso molecular (149 kDa), su penetración en la retina y su eliminación del vítreo pueden ser más lentos en comparación con la molécula más pequeña de ranibizumab (48 kDa). Además, las moléculas que contienen Fc, como bevacizumab y aflibercept, se reciclan uniéndose a los receptores FcRn de las células endoteliales para protegerlas de la vía de degradación predeterminada dentro de los endosomas.

Datos preclínicos sobre seguridad
Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad
No se han realizado estudios para evaluar el potencial mutagénico y carcinogénico de bevacizumab.
No se han llevado a cabo estudios específicos en animales para evaluar el efecto sobre la fertilidad. Sin embargo, puede esperarse un efecto adverso sobre la fertilidad femenina, ya que en estudios de toxicidad con dosis repetidas realizados en animales para evaluar la seguridad de las dosis de tratamiento oncológico, se registró una inhibición de la maduración de los folículos ováricos, una disminución/ausencia del cuerpo lúteo y un descenso asociado del peso de ovarios y útero, así como una reducción en el número de ciclos menstruales.

POSOLOGÍA Y FORMAS DE ADMINISTRACIÓN
Posologia
La dosis recomendada de YRIVIAK® es de 0,05 ml (equivalente a 1,25 mg de bevacizumab), administrado en forma de inyección intravítrea única. El intervalo entre dos dosis inyectadas en el mismo ojo debe ser como mínimo de cuatro semanas.
YRIVIAK® oftálmico es de administración inyectable intravítrea y por tanto debe administrarlo un oftalmólogo con experiencia en este tipo de aplicación.
Como esquema recomendado se sugiere iniciar con una inyección al mes, durante 3 meses, continuando hasta que no se observen signos de actividad de la enfermedad, es decir, ningún cambio en la agudeza visual ni en otros signos y síntomas de la enfermedad bajo tratamiento continuado.
A partir de ese momento, los intervalos de monitorización y tratamiento se deben determinar según criterio médico y basar en la actividad de la enfermedad, valorada mediante la agudeza visual y/o parámetros anatómicos.
En caso que los parámetros visuales y anatómicos indiquen a criterio médico que el paciente no se está beneficiando del tratamiento, se debe interrumpir el tratamiento con YRIVIAK®.
La monitorización para determinar la actividad de la enfermedad puede incluir examen clínico, control funcional o técnicas de imagen (por ejemplo, la tomografía de coherencia óptica o angiografía fluorescente).

Poblaciones especiales
Empleo en pediatría
Dado que la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) y la alteración visual debida al edema macular diabético (EMD) corresponden a patologías de la adultez, no se ha establecido la seguridad y eficacia de bevacizumab en niños y adolescentes.

Empleo en ancianos
No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes ancianos.

Pacientes con insuficiencia renal
YRIVIAK® oftálmico no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, dado que la exposición sistémica sería menor en el caso de inyección intravítrea, y que la vía renal no sería predominante como mecanismo de eliminación, no es necesario ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes con insuficiencia hepática
No se han estudiado la seguridad y la eficacia en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, dado que la exposición sistémica sería menor en el caso de inyección intravítrea, y que el hígado no sería el órgano principal de eliminación, no se considera necesario ninguna consideración especial en esta población.

MODO DE ADMINISTRACIÓN
YRIVIAK® se presenta en un vial para un solo uso, y debe ser administrado únicamente por inyección intravítrea.
Este medicamento es estéril y no contiene conservantes, por lo tanto, una vez extraída la dosis única del frasco ampolla, debe descartarse el sobrante por los medios adecuados, según la norma local vigente. Administrar más de una inyección a partir de un mismo vial conlleva el riesgo de contaminación del producto y de una subsecuente infección ocular.
YRIVIAK® debe ser administrado por un oftalmólogo calificado y con experiencia en inyecciones intravítreas. Será responsabilidad del médico el almacenamiento adecuado indicado entre 2 y 8 °C, la preparación bajo condiciones asépticas y la aplicación del medicamento. Antes de administrar YRIVIAK® se debe comprobar visualmente la ausencia de partículas y decoloración.

Modo de administración
Como con todos los productos por vía parenteral, antes de administrar YRIVIAK® se debe comprobar visualmente que no contenga partículas ni haya sufrido cambios de color, situaciones en las que deberá descartarse. (Ver Modo de preparación)
El procedimiento de inyección en condiciones de asepsia implica la antisepsia quirúrgica de las manos, el uso de guantes estériles, un campo estéril, un blefarostato estéril (o equivalente) y un equipo de paracentesis estéril disponible como precaución.
Previo a la inyección intravítrea, se deberán evaluar detenidamente los antecedentes personales del paciente en cuanto a reacciones de hipersensibilidad. Antes de la inyección se debe administrar una anestesia adecuada (por ejemplo, proparacaína) y un microbicida tópico de amplio espectro (como gatifloxacina) para desinfectar la piel de la zona periocular, párpado y superficie ocular, de acuerdo con la práctica médica. Se recomienda que el paciente realice de modo ambulatorio profilaxis preoperatoria con antimicrobiano tópico de amplio espectro y continúe con el tratamiento luego de la administración de YRIVIAK®.
La aguja para inyección se deberá introducir entre 3,5 y 4,0 mm por detrás del limbo en la cavidad vítrea, evitando el meridiano horizontal y en dirección al centro del globo ocular.
Seguidamente debe liberarse el volumen de inyección de 0,05 ml. Las siguientes inyecciones deberán aplicarse cada vez en un punto escleral distinto.
Tras la inyección, no intente tapar la aguja con el capuchón ni la separe de la jeringa. Elimine la jeringa utilizada junto con la aguja en un contenedor de objetos punzantes o elimine de acuerdo con la normativa local.

Modo de preparación
Utilice una técnica aséptica apropiada, que asegure la esterilidad del medicamento.
Todos los componentes son estériles y para un solo uso. No debe utilizarse ningún componente cuyo envase muestre signos de deterioro o manipulación. La esterilidad sólo se puede garantizar si el sellado del envase de los componentes se mantiene intacto. La reutilización de los sobrantes del frasco ampolla, las agujas y jeringa pueden producir infecciones u otra enfermedad/lesiones en el paciente.

Para la preparación y la inyección intravítrea se necesitan los siguientes dispositivos médicos de un solo uso, provistos en el envase:
-Una aguja de filtro de 5 µm (18 G)
-Una jeringa estéril de 1 ml
-Una aguja de inyección de 30 G × 0,5 pulgadas (12,7 mm)

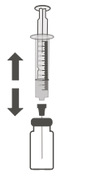
Para preparar YRIVIAK® para la administración intravítrea siga las instrucciones indicadas a continuación:

1. Desinfecte la parte exterior del tapón de goma del vial (por ejemplo, con alcohol 70% v/v).

2. Coloque la aguja de filtro de 5µm (aguja 18G x 1½‴, 1,2 mm X 40 mm) en la jeringa de 1 ml utilizando una técnica aséptica. Retire el capuchón e inserte la aguja punta roma con filtro en el centro del tapón del vial hasta que la aguja toque el fondo del vial.

3. Extraiga todo el líquido del vial, manteniéndolo en posición vertical, ligeramente inclinado para facilitar la extracción completa.

4. Al vaciar el vial, asegúrese que el émbolo se retraiga lo suficiente para que se vacíe por completo la aguja de filtro.



5. Deje la aguja punta roma con filtro en el vial y desacople la jeringa. La aguja con filtro se debe desechar tras extraer el contenido del vial, y no se debe utilizar para la inyección intravítrea.

6. A continuación, coloque la aguja de inyección de 30G x ½" (0,3 mm x 13 mm) en la jeringa de forma aséptica, asegurándose que haya quedado firmemente agarrada.

7. Retire el capuchón de la aguja para inyección cuidadosamente sin desacoplar la aguja de la jeringa.

Nota: sujete la aguja para inyección por el cono mientras se retira el capuchón.

8. Expulse con cuidado todo el aire contenido en la jeringa y ajuste cuidadosamente la dosis hasta la marca de 0,05 ml en la jeringa. La jeringa está lista para la inyección.

Nota: No limpie la aguja de inyección. No tire del émbolo hacia atrás.

CONTRAINDICACIONES
- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes de la formulación.
- Hipersensibilidad a los productos derivados de células de ovario de hámster chino (CHO), o a otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.
- Pacientes con infecciones oculares o perioculares, o con sospecha de ellas.
- Pacientes con inflamación intraocular grave.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS
A fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre comercial y el número de lote del producto deben estar claramente registrados (o mencionados) en la historia clínica del paciente.

Reacciones relacionadas con la inyección intravítrea
Las inyecciones intravítreas, incluidas las de bevacizumab se han asociado a endoftalmitis, desprendimiento de retina, desgarro del epitelio pigmentario de la retina, incremento de la presión intraocular, hemorragias intraoculares, inflamación intraocular, desgarro retiniano, progresión de cataratas y catarata traumática iatrogénica, atrofia del globo ocular. Recuerde que la administración de YRIVIAK® siempre debe realizarse con técnicas asépticas adecuadas. Así mismo, durante la semana posterior a la inyección, se debe realizar seguimiento de los pacientes, para poder administrar un tratamiento temprano en caso de infección. Se deberá instruir a los pacientes sobre la necesidad de comunicar inmediatamente cualquier síntoma que sugiera endoftalmitis (dolor, disminución de visión, ojo rojo, sensibilidad a la luz) o cualquiera de los acontecimientos mencionados anteriormente.

Aumento de la presión intraocular
Se han observado aumentos transitorios de la presión intraocular durante los primeros minutos luego de la aplicación de bevacizumab, con tendencia a la normalización a los pocos minutos. Sin embargo, en casos aislados este descenso no sucedió hasta pasados los 30 minutos.
Dado que otros anti-VEGF también se han asociado a este evento, se sugiere monitorizar la presión intraocular y la perfusión de la cabeza del nervio óptico, instaurando el tratamiento adecuado en caso de ser necesario.

Hemorragias
El uso intraocular podría asociarse a hemorragia intraocular, que en casos severos puede generar desprendimiento de retina con pérdida de la visión.

Inmunogenicidad
Como con otros anticuerpos monoclonales, existe el desarrollo potencial de reacciones inmunes con YRIVIAK®.
Se debe instruir a los pacientes para notificar si la inflamación intraocular se agrava, lo que puede ser un signo clínico atribuible a la formación de anticuerpos intraoculares.

Uso concomitante con otros anti-VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular)
No se deberá administrar YRIVIAK® con otros medicamentos anti-VEGF, ya sean sistémicos u oculares, en simultáneo.

Uso simultáneo en ambos ojos
No se ha estudiado la inocuidad ni eficacia de la administración del tratamiento con bevacizumab intravítreo en ambos ojos a la vez.

Uso en población pediátrica
Dado que la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) y la alteración visual debida al edema macular diabético (EMD) corresponden a patologías de la adultez, no se han realizado estudios que determinen su eficacia y seguridad en esta población.

Hipertensión
Aunque la dosis por vía oftálmica es inferior a la administrada por infusión endovenosa, se debe controlar adecuadamente la hipertensión preexistente antes de comenzar el tratamiento con YRIVIAK®. No existe información del efecto de YRIVIAK® en pacientes con hipertensión no controlada al inicio de la terapia. Generalmente se recomienda monitorizar la tensión arterial durante el tratamiento.

Tromboembolismo arterial
El tratamiento de bevacizumab podría predisponer a tromboembolismo arterial (accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio e infarto de miocardio).
Se debe tener precaución cuando se traten pacientes con antecedentes de tromboembolismo arterial, diabetes o sean mayores de 65 años.
Se debe interrumpir permanentemente el tratamiento de los pacientes que sufran reacciones tromboembólicas arteriales.

Trombosis venosa profunda
Los pacientes tratados con YRIVIAK® pueden tener el riesgo de sufrir trombosis venosa profunda. Evitar la administración del producto en pacientes con antecedentes de trombosis venosas.

Insuficiencia ovárica/Fertilidad
El uso por vía endovenosa de bevacizumab para tratamiento oncológico, es decir a dosis muy superiores a las utilizadas por vía intravítrea, puede afectar la fertilidad femenina. Por lo tanto, antes de comenzar el tratamiento con YRIVIAK® se debe informar a las mujeres en edad fértil sobre este riesgo y eventualmente brindar estrategias de preservación de la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
La administración de YRIVIAK® puede inducir trastornos visuales pasajeros que podrían afectar la capacidad para conducir o utilizar maquinas.
La influencia de bevacizumab sistémico sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinas es nula o insignificante.