



*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas, Regulación e*  
*Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

**DISPOSICIÓN N° 2488**

**BUENOS AIRES 26 ABR 2013**

VISTO el expediente N° 1-47-1477-12-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

**CONSIDERANDO:**

Que mediante las actuaciones referenciadas en el visto de la presente disposición la firma BAYER S.A., en representación de BAYER PHARMA AG, solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal de nombre comercial EYLIA y nombre genérico AFLIBERCEPT.

Que la mencionada especialidad medicinal se encuentra indicada para el tratamiento de la degeneración macular neovascular exudativa (húmeda) asociada con la edad (DMAE).

Que el artículo 1º de la Ley 16.463 establece que “quedan sometidos a la presente ley y a los reglamentos que en su consecuencia se dicten, la importación, exportación, producción, elaboración, fraccionamiento, comercialización o depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio



DISPOSICIÓN N° 2488

*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas, Regulación e*  
*Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

interprovincial de las drogas, productos químicos, reactivos, formas farmacéuticas, medicamentos, elementos de diagnóstico, y todo otro producto de uso y aplicación en medicina humana y las personas de existencia visible o ideal que intervengan en dichas actividades".

Que el artículo 2º de la citada ley establece que las actividades mencionadas sólo podrán realizarse previa autorización y bajo el contralor de la autoridad sanitaria, en establecimientos por ella habilitados y bajo la dirección técnica del profesional universitario correspondiente; todo ello en las condiciones y dentro de las normas que establezca la reglamentación, atendiendo a las características particulares de cada actividad y a razonables garantías técnicas en salvaguarda de la salud pública y de la economía del consumidor.

5) Que asimismo el artículo 3º del mencionado cuerpo legal prescribe que los productos comprendidos en la citada ley deberán reunir las condiciones establecidas en la Farmacopea Argentina, y en caso de no figurar en ella, las que surgen de los patrones internacionales y de los textos de reconocido valor científico, debiendo a la vez ser inscriptos por ante esta Administración Nacional de conformidad a lo establecido en el Decreto N° 150 /92 (T.O. 1993).



DISPOSICIÓN N° 2488

*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas, Regulación e*  
*Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

Que el artículo 1º del Decreto N° 9763/64, reglamentario de la Ley 16463, establece que el ejercicio del poder de policía sanitaria referido a las actividades indicadas en el artículo 1º de la mentada ley, y a las personas de existencia visible o ideal que intervengan en las mismas, se hará efectivo por el Ministerio de Asistencia Social y Salud Pública de la Nación (hoy Ministerio de Salud), en las jurisdicciones que allí se indican.

Que por su parte el Decreto N° 1490/92, crea esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), como organismo descentralizado de la Administración Pública Nacional, con un régimen de autarquía financiera y económica, con jurisdicción en todo el territorio nacional, asumiendo dichas funciones.

Que en virtud del artículo 3º, inciso a) del mencionado decreto, esta Administración Nacional tiene competencia, entre otras materias, en todo lo referente al control y fiscalización sobre la sanidad y la calidad de las drogas, productos químicos, reactivos, formas farmacéuticas, medicamentos, elementos de diagnóstico, materiales y tecnologías biomédicas y todo otro producto de uso y aplicación en medicina humana.



DISPOSICIÓN N° 2488

*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas, Regulación e*  
*Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

Que esta Administración Nacional es la autoridad reguladora de medicamentos, y está facultada para otorgar su registro sanitario, de acuerdo a los requisitos y procedimientos establecidos en cada caso.

Que el Decreto N° 150/92 (T.O. 1993), reglamentario de la Ley de Medicamentos N° 16.463, estableció una serie de definiciones, normas y procedimientos, que constituyen la base sobre la cual se sustenta todo lo relacionado con el registro, elaboración, fraccionamiento, expendio, comercialización, exportación e importación de medicamentos y especialidades medicinales.

5  
Que de conformidad a las prescripciones de dicho decreto se entiende por medicamento a “toda preparación o producto farmacéutico empleado para la prevención, diagnóstico y/o tratamiento de una enfermedad o estado patológico, o para modificar sistemas fisiológicos en beneficio de la persona a quien se le administra” (art 1° inciso a).

Que por su parte el inciso b) del citado artículo define principio activo o droga farmacéutica como “toda sustancia o mezcla de sustancias relacionadas, de origen natural o sintético que poseyendo un efecto farmacológico específico, se emplea en medicina humana”.

DISPOSICIÓN N° 2488



*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas, Regulación e*  
*Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

Que asimismo el Inciso c) define nombre genérico como “denominación de un principio activo o droga farmacéutica, o cuando corresponda, de una asociación o combinación de principios activos a dosis fijas, adoptada por la autoridad sanitaria nacional, o, en su defecto, la denominación común internacional de un principio activo recomendada por la Organización Mundial de la Salud”.

Que finalmente el inciso d) define especialidad medicinal como “todo medicamento designado por su nombre convencional, sea o no una marca de fábrica o comercial, o por el nombre genérico que corresponda a su composición y contenido, preparado y envasado uniformemente para su distribución y expendio, de composición cuantitativa definida, declarada y verificable, de forma farmacéutica estable y acción terapéutica comprobable”.

Que el concepto de medicamento comprende, entre otros, a aquellos de origen sintético, semisintético y a los de origen biológico, cuya diferencia consiste básicamente en que éstos últimos se encuentran compuestos por proteínas, ácidos nucleicos, azúcares o una combinación compleja de esas sustancias o son entidades vivientes tales como células o tejidos o son derivados de éstos, pudiendo ser aislados de una variedad de fuentes naturales de origen humano, animal o microorganismos, u obtenidos por métodos biotecnológicos u



DISPOSICIÓN N° 2488

*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas, Regulación e*  
*Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

otras tecnologías, siendo por ende más complejos de caracterizar, requiriéndose para ello una descripción más detallada de su estructura y de su proceso de manufactura.

Que teniendo en cuenta lo expuesto precedentemente, se dictó la Disposición ANMAT N° 7075/11 la cual establece los requisitos y exigencias para el registro de especialidades medicinales de origen biológico; y su complementaria N° 3397/12, que aprueba los requisitos específicos para la presentación de solicitudes de autorización e inscripción de medicamentos biológicos y/o anticuerpos monoclonales obtenidos por los métodos de ADN recombinante allí descriptos.

5,  
Que por las características que presenta el producto EYLIA / AFLIBERCEPT, la solicitud presentada encuadra dentro de lo previsto por las Disposiciones ANMAT Nros. 7075/12 y 3397/12.

Q  
Que a fs. 1549/1567 de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obra el informe técnico de evaluación realizado en forma conjunta por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME) y la Dirección de Evaluación de Medicamentos (DEM), mediante el cual se concluye que el producto cuya autorización se solicita presenta un aceptable balance riesgo-beneficio,



**DISPOSICIÓN N° 2488**

*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas, Regulación e*  
*Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

permitiendo por lo tanto sustentar el otorgamiento de la autorización de comercialización del producto EYLIA para la indicación solicitada.

Que asimismo, las mencionadas áreas técnicas, en el aludido informe, enumeran las siguientes condiciones y requerimientos a los fines de otorgar la inscripción del producto: 1) que la condición de venta sea “bajo receta archivada”; 2) que en atención a que se trata de una entidad terapéutica nueva deberá cumplir con el plan de gestión de riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia (FVG) de la DEM a los fines de que esta Administración Nacional pueda realizar un seguimiento estrecho de la seguridad y eficacia del medicamento; y 3) que considera necesario incluir el producto dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos.

Que respecto al punto 3) precedente, cabe destacar que la Resolución del Ministerio de Salud N° 435/11 estableció un Sistema de Trazabilidad que permitiera asegurar el control y seguimiento de las especialidades medicinales, desde la producción o importación del producto hasta su adquisición por parte del usuario o paciente, y que además permitiera brindar toda otra información suministrada en la actualidad por el sistema de troquel para que en forma inmediata asegure su reemplazo, disponiendo asimismo que esta ANMAT sería la autoridad de aplicación de la norma.



## DISPOSICIÓN N° 2488

*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas, Regulación e*  
*Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

Que siguiendo estos lineamientos, se dictó la Disposición ANMAT N° 3683/11 la cual implementó el Sistema de Trazabilidad de Medicamentos para todas aquellas personas físicas o jurídicas que intervengan en la cadena de comercialización, distribución, y dispensación de especialidades medicinales incluidas en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional que contengan algunos de los Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA`s) incluidos en el Anexo I de la mencionada Disposición, en los términos y condiciones allí establecidas.

Que continuando con el proceso de implementación del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos iniciado por la Resolución M.S. N° 435/11 y Disposición ANMAT N° 3683/11, esta Administración Nacional dictó normativa complementaria, entre ellas la Disposición ANMAT N° 1831/12, la cual en lo pertinente estableció que: "ARTICULO 12.- Toda nueva especialidad medicinal que en el futuro se registre y que no tenga similar en el país, cualquiera sea su ingrediente farmacéutico activo (IFA), deberá cumplir con las exigencias previstas en la presente disposición".

Que en atención a lo sugerido en el informe técnico y teniendo en cuenta lo dispuesto por la normativa transcripta, corresponde incluir al producto EYLIA / AFLIBERCEPT dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos, de conformidad con la Disposición ANMAT N° 3683/11 y complementarias.





## DISPOSICIÓN N° 2488

*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas, Regulación e*  
*Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

Que con relación al Plan de Gestión de Riesgo (PGR), se advierte que la recurrente lo ha presentado ante el Departamento de Farmacovigilancia de la Dirección de Evaluación de Medicamentos por Expediente N° 1-47-2990-13-0 a los efectos de solicitar su evaluación, debiendo contar con su aprobación con anterioridad a la comercialización del producto en el mercado.

Que finalmente, cabe destacar que los datos característicos del producto a ser transcritos en la Disposición autorizante y en el Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional ha tomado la intervención de su competencia.

Que por todo lo expuesto, corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 425/10.

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:



## DISPOSICIÓN N° 2488

*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas, Regulación e*  
*Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial EYLIA y nombre genérico AFLIBERCEPT, la que de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° BIOL 1.2. será importada por BAYER S.A. a la República Argentina.

ARTICULO 2º - Extiéndase el Certificado de Inscripción en el REM que contiene los Datos Identificatorios Característicos de la especialidad medicinal autorizada por el artículo precedente, que obra en el Anexo I de la presente Disposición y forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º- Autorízanse los textos de los proyectos de rótulos y prospectos de fs. 1500/1509 que obran en el Anexo II de la presente Disposición, que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda:  
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD  
CERTIFICADO N°, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente Disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación

DISPOSICIÓN N° 2488



*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas, Regulación e*  
*Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente y contar con el Plan de Gestión de Gestión de Riesgo (PGR) aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

ARTICULO 6º- Establécese que la firma BAYER PHARMA AG, representada por BAYER S.A., deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

ARTICULO 7º - En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 8º - Establécese que con relación a la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente Disposición, deberá cumplirse con los términos de la Disposición ANMAT N° 3683/11.

ARTICULO 9º- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 5º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 10º- Regístrese. Inscribese en el Registro de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición,



DISPOSICIÓN N° 2488

*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas, Regulación e*  
*Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

conjuntamente con sus Anexos I y II que forman parte integrante de la misma.  
Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-47-1477-12-1

DISPOSICION N°: 2488

*W. Singher*  
Dr. OTTO A. OFSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

*J*  
*9*



*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas, Regulación e*  
*Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

**ANEXO I**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCION EN EL REM**

**CERTIFICADO N° 57114**

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante Disposición N° ~~2488~~ y de acuerdo a lo solicitado por BAYER S.A. en representación de BAYER PHARMA AG mediante trámite clasificado: BIOL.1.2., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de una nueva especialidad medicinal conteniendo una nueva entidad molecular, consignándose a continuación los siguientes datos identificatorios característicos:

**1 - TITULAR DEL CERTIFICADO.**

Bayer PHARMA AG

**2- REPRESENTANTE E IMPORTADOR EN LA REPUBLICA ARGENTINA.**

Bayer S.A.

**3 - DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL.**

**Nombre comercial:** EYLIA

5,  
A J



*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas, Regulación e*  
*Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

**Nombre genérico:** Aflibercept.

Aflibercept es una proteína de fusión que consiste en porciones de los dominios extracelulares de los receptores 1 y 2 del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) humano fusionados con la porción Fc de la IgG1 humana, y obtenida en células K1 de ovario de hámster chino (CHO) mediante tecnología de ADN recombinante.

**Entidad Molecular nueva:** si

07

**Origen del Producto:** biotecnológico

**Forma Farmacéutica:** solución transparente, de incolora a amarillo pálido e isosmótica.

**Vía de administración:** Solución inyectable intravítrea

**Concentración :** 40 mg/ml

**Composición Cualitativa**

1 ml de la solución contiene:

Principio activo/ Nombre común	Contenido/ ml de solución	Unidad de medida

*[Handwritten signature]*



Ministerio de Salud  
 Secretaría de Políticas, Regulación e  
 Institutos  
 A.N.M.A.T.

Aflibercept	40	mg
-------------	----	----

Excipientes	Contenido/ ml de solución	Unidad de medida
Fosfato de sodio monobásico monohidrato	0.800	mg
Fosfato de sodio dibásico heptahidratado	1.126	mg
Cloruro de sodio	2.338	mg
Sacarosa	50	mg
Polisorbato 20	0.300	mg
Agua para inyección	1 ml	csp

#### Envase primario

Vial de vidrio incoloro de 2 ml tipo I, conteniendo 278 microlitros de solución para inyección de Aflibercept (40mg/ml) con tapón de goma butílica y capa de fluoropolímero gris, precinto de aluminio y tapa flip off.



*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas, Regulación e*  
*Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

### **Presentación**

Un Vial

### **Incompatibilidades**

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

**Período de vida útil :** 24 meses

### **Precauciones especiales de conservación**

Conservación: 2°C y 8°C .No congelar. Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz. Antes del uso, el vial sin abrir de EYLIA puede conservarse a temperatura ambiente (por debajo de 25°C) durante un máximo de 24 horas. Tras la apertura del vial, debe utilizarse empleando condiciones asépticas.

**Condición de expendio :** bajo receta archivada

**Origen de elaboración:** Producto importado

**Grupo Farmacoterapéutico :** agentes oftalmológicos , antineovascularización

**Clasificación ATC:** S01LA05

### **4. - DATOS CLINICOS**

9 4





*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas, Regulación e*  
*Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

### **Indicación terapéutica autorizada**

Tratamiento de la degeneración macular neovascular exudativa (húmeda) asociada con la edad (DMAE).

### **Vía/s de administración- Posología**

Inyección intravítrea exclusivamente y debe ser administrado únicamente por un médico calificado con experiencia en la administración de inyecciones intravítreas. La dosis recomendada de EYLIA es 2 mg de aflibercept, equivalente a 50 microlitros.

5,  
El tratamiento con EYLIA se inicia con una inyección mensual para las tres primeras dosis, seguido de una inyección cada dos meses.

Se determinará según criterio médico la posibilidad de hacer más frecuente el programa de administración de las inyecciones.

### **Forma de administración**

Cada vial debe usarse exclusivamente para el tratamiento de un solo ojo.

El vial contiene más cantidad que la dosis recomendada o sea 4mg en 100mcl .

El volumen extraíble del vial son 100 microlitros pero no se administrará en su totalidad. El exceso de volumen debe eliminarse antes de administrar el



*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas, Regulación e*  
*Institutos*  
*A.N.M.A.T.*  
medicamento.

### **Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo aflibercept o a alguno de los excipientes incluidos en su fórmula.

Infección ocular o periocular activa o presunta o sospecha de éstas.

Inflamación intraocular activa grave.

### **Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### *Endoftalmitis*

Las inyecciones intravítreas se han asociado a endoftalmitis. Se deben emplear técnicas de inyección asépticas adecuadas. Se debe instruir a los pacientes sobre la necesidad de notificar inmediatamente cualquier síntoma que sugiera endoftalmitis y tratarlo adecuadamente.

#### *Aumento de la presión intraocular.*

En todos los casos de aumento de presión intraocular se deberá monitorear y tratar adecuadamente tanto la presión intraocular como la perfusión del núcleo del nervio óptico.

#### *Embarazo y Lactancia*

No está recomendado durante el embarazo ni la lactancia.



*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas, Regulación e*  
*Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

### **Reacciones Adversas**

Las reacciones adversas graves relacionadas con el procedimiento de inyección se produjeron en menos de 1 de cada 1.000 inyecciones intravítreas de EYLIA, e incluyeron endoftalmitis, catarata traumática y aumento transitorio de la presión intraocular.

Las reacciones adversas más frecuentes (en al menos un 5% de los pacientes tratados con EYLIA) fueron hemorragia conjuntival (26,7%), dolor ocular (10,3%), desprendimiento vítreo (8,4%), catarata (7,9%), partículas flotantes en el vítreo (7,6%) y aumento de la presión intraocular (7,2%).

5.

### **Otras condiciones y requisitos de seguridad**

Plan de Gestión de Riesgo: SI

A los fines de garantizar la seguridad del producto el laboratorio titular del certificado a autorizar deberá presentar material normativo para los médicos con el objeto de minimizar los riesgos asociados a la inyección intraocular y a los pacientes para que puedan reconocer los efectos adversos graves y sepan cuando deben solicitar atención urgente a su médico.

El titular del certificado deberá realizar un estudio para establecer la pauta de



*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas, Regulación e*  
*Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

administración óptima después del primer año de tratamiento a fin de mantener la mejoría inicial de la visión.

## **5 - DATOS DE ESTABLECIMIENTOS RESPONSABLES DE LA FABRICACION, CONTROL Y LIBERACION**

### **a) Nombre y domicilio de los fabricantes del Ingrediente farmacéutico activo**

Regeneron Pharmaceuticals, Inc. , 81 Columbia Turnpike , Rensselaer, New York 12144-3423 , USA- Fabricantes del Ingrediente Farmacéutico Activo Biológico y control de calidad.

### **b) Nombre y domicilio de los fabricantes de la Especialidad Medicinal , del fabricante responsable del control de calidad y la liberación de lotes**

- Bayer Pharma AG, Friedrich Ebert Str. 217-333. 42117 Wuppertal, Alemania.
- Bayer Pharma AG, MullerstraBe 170-178, 13353 Berlin, Alemania tambien liberacion de lotes y envasado secundario:
- Vetter Pharma Fertigung GmbH & Co Kg EisenbahnstraBe 2-4, 88085 Langenargen, Alemania, también control de calidad y envasado primario.



*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas, Regulación e*  
*Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

- Vetter Pharma Fertigung GmbH & Co KG, Schutzenstraße 87, 99-101, 88212 Ravensburg Alemania, Alemania- Fabricante responsable del control de calidad.
- Vetter Pharma. Fertigung GmbH & Co. KG, Mooswiesen 2, 88214, Ravensburg, Alemania Baden Wurttemberg- Alemania. Empaque primario y secundario
- Bayer Pharma AG, Müllerstraße 178 , 13353 Berlín , Germany : Fabricante y responsables de la liberación de lotes

**c) Nombre y domicilio del Responsable de la Importación y del Control de Calidad en la República Argentina**

Bayer S.A., Domicilio legal Ricardo Gutiérrez 3652- Munro. Provincia de Buenos Aires-República Argentina- Planta Calle 3 y Del Canal entre 3 y 5, Parque Industrial Pilar, Pcia. De Buenos Aires. Responsable de la solicitud de autorización de comercialización, importación en la Argentina y del control de producto terminado una vez importado.

Se extiende a Bayer S.A. , en representación de Bayer Pharma AG, el certificado n° **57114** , en la Ciudad de Buenos Aires, a los \_\_\_\_\_ días del mes de 26 ABR 2013 de \_\_\_\_\_, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

**2488**

DR. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas, Regulación e  
Institutos  
A.N.M.A.T.

**ANEXO II**

**TEXTO DE LOS ROTULOS Y PROSPECTOS AUTORIZADOS  
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE**

DISPOSICIÓN N°: 2488  
W. Orsingher

Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

9 X

2488



EYLIA®

Aflibercept 40 mg/mL

Solución para inyección intravítrea

Venta Bajo Receta Archivada

### COMPOSICIÓN

Un mL de solución para inyección contiene 40 mg de aflibercept.

Excipientes: fosfato monobásico de sodio monohidrato 0,8 mg; fosfato dibásico de sodio heptahidrato 1,126 mg; cloruro de sodio 2,338 mg; sacarosa 50 mg; polisorbato 20 0,3 mg; agua para inyectables, c.s.

Cada vial proporciona una cantidad utilizable para dar una dosis única de 50 µL que contienen 2 mg de aflibercept.

### FORMA FARMACÉUTICA

Solución para inyección intravítrea.

Solución transparente, incolora a amarilla pálido, isoosmótica, de pH 6,2.

### INDICACIÓN TERAPÉUTICA

EYLIA® está indicado para el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) neovascular (húmeda).

### Posología y forma de administración

EYLIA® es para inyección intravítrea.

Sólo debe ser administrado por un médico calificado con experiencia en la administración de inyecciones intravítreas.

### Pauta posológica

El volumen de inyección de EYLIA® es de 50 µL (equivalentes a 2 mg de aflibercept).

El tratamiento con EYLIA® se inicia con una inyección mensual durante tres meses consecutivos, seguida por una inyección cada 2 meses.

### 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 EYLIA®.

Los datos disponibles no indican la necesidad de ajustar la dosis de EYLIA® en estos pacientes (ver sección "Propiedades farmacocinéticas").

*Pacientes de edad avanzada*

No es necesaria ninguna consideración especial.

BAYER S.A.  
VALERIA W. BERGER  
FARMACÉUTICA  
APROBADA

BAYER S.A.  
Calle de Guzmán 3652 - (B. G. SEHD) M. I. I. I.  
VERÓNICA CASARO  
FARMACÉUTICA  
COORDINADORA TÉCNICA  
TRICULA PROFESIONAL Nº 19.100



### Forma de administración

Las inyecciones intravítreas deben realizarse conforme a los estándares médicos y las directrices aplicables por un médico calificado con experiencia en la administración de inyecciones intravítreas. En general, tienen que garantizarse anestesia adecuada y asepsia, 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 intravítrea, en los pacientes se debe monitorear una posible elevación de la presión intraocular. El monitoreo adecuado puede consistir en un control de la perfusión de la cabeza del nervio óptico o tonometría. En caso necesario, debe haber disponible una paracentesis estéril.

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

Cada vial debe utilizarse únicamente para el tratamiento de un único ojo.

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

### PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### Mecanismo de acción

Aflibercept actúa como receptor señuelo soluble que se une al VEGF-A y PlGF con mayor afinidad que sus receptores naturales y, en consecuencia, puede inhibir la unión y activación de estos receptores análogos del VEGF.

#### Propiedades farmacocinéticas

##### Absorción / Distribución

Aflibercept es absorbido lentamente desde el ojo en la circulación sistémica después de la administración intravítrea 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 ( $C_{\text{máx}}$  sistémica) fueron bajas, con una media de aproximadamente 0,02  $\mu\text{g/mL}$  (rango 0 a 0,054) en 1 a 3 días después de una inyección intravítrea de 2 mg, y no eran detectables dos semanas después de la administración en casi todos los pacientes. Aflibercept no se acumula en el plasma cuando se administra de forma intravítrea cada 4 semanas.

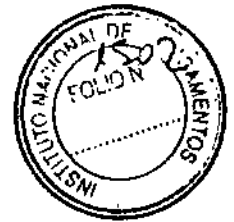
Las concentraciones plasmáticas máximas de aflibercept libre son aproximadamente 50 a 500 veces inferiores a la concentración de aflibercept requerida para inhibir la actividad biológica del VEGF sistémico un 50% en modelos animales. Se estima que después de la administración intravítrea de 2 mg a pacientes, la concentración media plasmática máxima de aflibercept libre es más de 100 veces menor que la concentración de aflibercept requerida para la unión semimáxima a VEGF sistémico.

Por tanto, son improbables los efectos farmacodinámicos sistémicos.

ROZER S.A.  
 182 3652 - (B16/35EHD) (MUNDO)  
 VERÓNICA CASARO  
 FARMACÉUTICA  
 COORDINADORA TÉCNICA  
 TRICULA PROFESIONAL N° 13.110

BAYER  
 VALERIA WILBERS  
 FARMACÉUTICA  
 SODERADA





### **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.

### **DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD**

Efectos en los estudios clínicos sobre la toxicidad a dosis repetidas sólo se observaron a exposiciones sistémicas consideradas muy SUPERIORES a la exposición máxima humana después de la administración intravítrea 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.

Aflibercept produjo toxicidad embriofetal en un estudio de desarrollo embriofetal en conejas gestantes con administración intravenosa (3 a 60 mg/kg). El NOAEL materno fue a la dosis de 3 mg/kg. A esta dosis, las exposiciones sistémicas basadas en la  $C_{máx}$  y el AUC de aflibercept libre eran aproximadamente 2900 y 600 veces mayores, respectivamente, cuando se compararon con los valores correspondientes observados en humanos después de una dosis intravítrea de 2 mg.

### **CONTRAINDICACIONES**

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

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO**

#### ***Endoftalmitis***

Las inyecciones intravítreas, incluyendo las de EYLIA<sup>®</sup>, se han asociado a endoftalmitis (ver sección "EVENTOS ADVERSOS"). Siempre que se administre EYLIA<sup>®</sup> se debe emplear 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 aumentos de la presión intraocular en los 60 minutos siguientes a una inyección intravítrea, incluida EYLIA<sup>®</sup> (ver sección "EVENTOS ADVERSOS"). Se ha de tener precaución especial en los pacientes con glaucoma mal controlado. Por lo tanto, en todos los casos se deberá realizar un seguimiento y tratamiento adecuado tanto de la presión intraocular como de la perfusión de la cabeza del nervio óptico.

**BAYER S.A.**  
**VALERIA WILBERGER**  
 FARMACEÚTICA  
 APURÓCADA

**BAYER S.A.**  
 Avenida del Comercio 3652 - (1606EHD) Munro  
**VERÓNICA CASARO**  
 FARMACEÚTICA  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 TRIGULA PROFESIONAL N° 13.119



## INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

No se han realizado estudios formales de interacción de medicamentos con EYLIA®.

## 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 "DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD").

EYLIA® no está recomendado durante el embarazo, a menos que el beneficio potencial supere el posible riesgo para el feto.

### Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deberán utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento.

### Lactancia

Se desconoce si aflibercept es excretado en la leche materna. No puede excluirse un riesgo para el lactante.

EYLIA® no se recomienda durante la lactancia. Debe tomarse la decisión sobre si interrumpir la lactancia o abstenerse del tratamiento con EYLIA®.

## EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR O UTILIZAR MÁQUINAS

Los pacientes pueden experimentar trastornos visuales temporales después de una inyección intravítrea con EYLIA® y los exámenes oculares asociados. No deben conducir ni utilizar máquinas hasta que se haya recuperado suficientemente la función visual.

## EVENTOS ADVERSOS

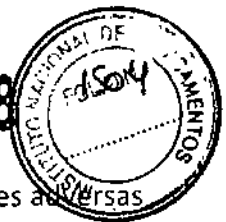
Un total de 1824 pacientes constituyeron la población de seguridad en los dos ensayos clínicos de fase III con 12 meses de exposición a EYLIA® y 1223 pacientes fueron tratados con la dosis de 2 mg.

Se han presentado eventos adversos serios relacionados con el procedimiento de inyección en menos de 1 inyección intravítrea de cada 1000 con EYLIA® o ranibizumab e incluyeron endoftalmitis, catarata traumática y aumento transitorio de la presión intraocular (ver sección "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO").

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

BAYER S.A.  
VALERIA WILBERGER  
FARMACEUTICA  
APODERADA

BAYER S.A.  
Guillermo Gutiérrez 3652 - (B1605THD) Munro  
VERÓNICA CASABO  
FARMACEUTICA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 19.110



Los datos de seguridad descritos a continuación incluyen todas las reacciones adversas (serias y no serias) 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 de órganos y frecuencia usando el siguiente criterio:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$  pacientes); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$  pacientes); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$  pacientes).

Clase de órgano o sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos oculares	Hemorragia conjuntival	Desgarro del epitelio pigmentario retiniano, Desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano, Catarata, Erosión corneal, Aumento de la presión intraocular, Vista borrosa, Moscas volantes, Edema corneal, Desprendimiento vítreo, Dolor ocular, 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, Hiperemia conjuntival	Endoftalmitis, Desprendimiento retiniano, Desgarro retiniano
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad

BAYER S.A.  
VALERIA WILBERGER  
FARMACÉUTICA  
ADJUDERA

BAYER S.A.  
Ricardo Gutiérrez 8652 - (B1605EHD) Munro  
VERÓNICA CASARO  
FARMACÉUTICA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 12 110



Además, 157 pacientes fueron tratados durante 44 meses en una extensión a largo plazo de los ensayos clínicos de fase 1 y fase 2. El perfil de seguridad fue consistente con el observado en los ensayos clínicos de fase 3.

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

Como con todas las proteínas terapéuticas, hay un potencial de inmunogenicidad con EYLIA®.

### **SOBREDOSIS**

En general, fueron bien toleradas dosis de hasta 4 mg a intervalos mensuales en los ensayos 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 monitorear la presión intraocular y, si se considera necesario por el médico responsable, debe iniciarse tratamiento adecuado.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

En Argentina:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555

### **DATOS FARMACÉUTICOS**

#### **Incompatibilidades**

EYLIA® no debe mezclarse con otros medicamentos.

### **INSTRUCCIONES DE USO/MANIPULACIÓN**

El vial es de un solo uso.

Antes de la administración, inspeccione visualmente la solución inyectable. No el vial si son visibles partículas, turbidez o descoloración.

Antes de utilizar, el vial no abierto de EYLIA® puede conservarse a temperatura ambiente (25 °C) durante 24 horas. Después de abrir el vial o, continuar bajo condiciones asépticas.

Para la inyección intravítrea se debe usar una aguja hipodérmica de 30 G x 0,5 pulgadas.

**BIYER S.A.**  
VALERIA WILBERGER  
FARMACÉUTICA  
APODERADA

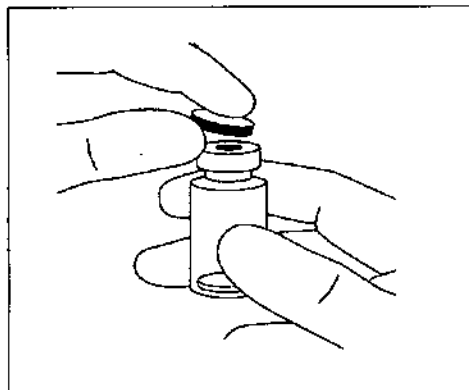
**BIYER S.A.**  
CALLE 17 3662 - 81606EH3, Munro  
**VERÓNICA CASARO**  
FARMACÉUTICA  
C.O.P.R. TÉCNICA  
TRUCBA PROFESIONAL N° 13 140

2488

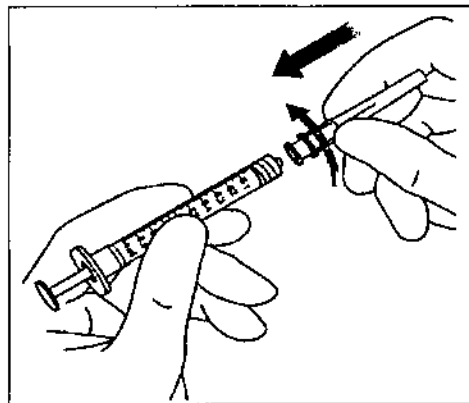


**Viales:** Quitar la tapa de plástico y desinfectar la parte exterior del tapón de goma del vial.

1.

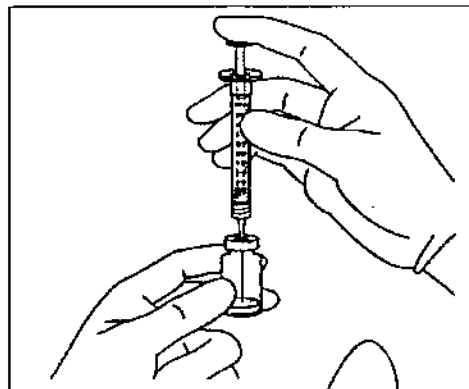


2. Acoplar la aguja con filtro de 18 G y 5 micras suministrada en el estuche a una jeringa *Luer-lock* estéril de 1 mL.



3. Introducir la aguja con filtro en el centro del tapón del vial hasta que la aguja contacte el extremo inferior del vial.

4. Usando técnica aséptica, extraiga todo el contenido del vial de EYLIA® en la jeringa, manteniendo el vial en una posición vertical, ligeramente inclinado para facilitar la extracción completa.



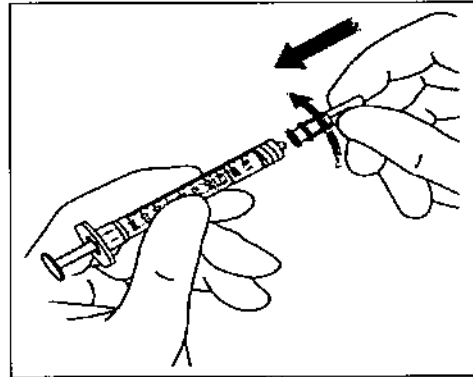
BAYER S.A.  
SERIA VILBERGER  
FARMACÉUTICA  
BOGOTÁ

BAYER S.A.  
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B16) (EHD) Montevideo  
VERÓNICA CASARO  
FARMACÉUTICA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA PROFESIONAL Nº 10.000

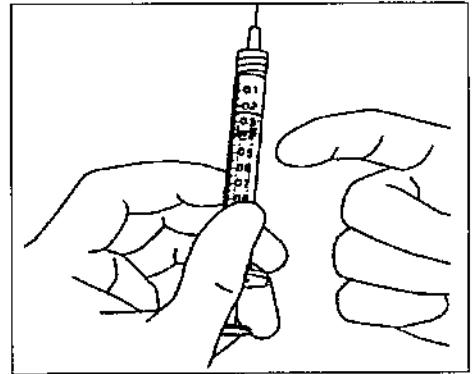


5. Asegurarse que el vástago del émbolo se ha retirado suficientemente cuando vacía el vial para vaciar completamente la aguja con filtro.
  6. Quitar la aguja con filtro y desecharla adecuadamente.
- Nota: la aguja con filtro no debe utilizarse para la inyección intravítrea.

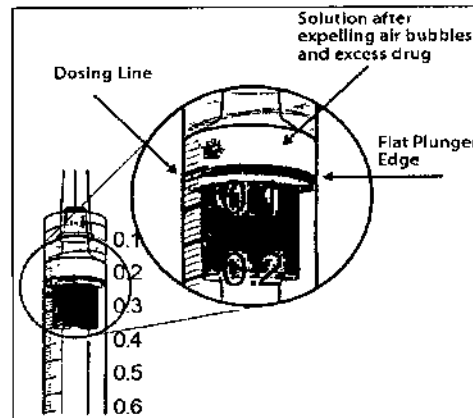
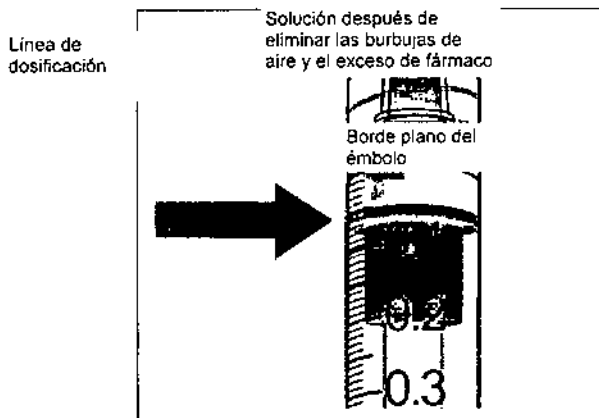
7. Usando técnica aséptica, enrosque firmemente una aguja hipodérmica de 30 G x 0,5 pulgadas a la punta de la jeringa Luer-lock.



8. Cuando esté listo para administrar EYLIA®, quitar la protección de plástico de la aguja.
9. Sujete la jeringa con la aguja hacia arriba, compruebe que no hay burbujas en la jeringa. Si hay burbujas, golpee suavemente la jeringa con los dedos hasta que las burbujas se desplacen a la parte superior.



10. Eliminar todas las burbujas y expulsar el exceso de medicamento empujando despacio el émbolo, de modo que el extremo del émbolo se alinea con la línea que marca 0,05 mL en la jeringa.

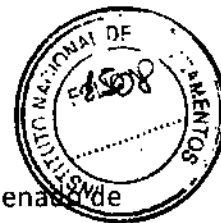


**PRESENTACIÓN**

Viales S.A.  
 BAYER  
 FARMACIA WILBERGER  
 FARMACÉUTICA  
 APROBADA

**BAYER S.A.**  
 Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EH) Misiones  
**VERÓNICA CASARO**  
 FARMACÉUTICA  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 MATRICULA PROFESIONAL N° 12.000

2488



Cada estuche incluye un vial de vidrio de tipo I que contiene un volumen de llenado de 278 µL de solución para inyección con un tapón elastómero de goma y una aguja con filtro de 18 G.

No todas las presentaciones se comercializan en todos los países.

**PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en refrigeración (de 2 °C a 8 °C).

No congelar.

Conservar el vial en la caja exterior para protegerlo de la luz.

**Fabricante**

*Vial:*

Fabricado por: Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Nueva York, EE.UU.

Envasado por: Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG, Langenargen, Alemania.

Acondicionado por: Bayer Pharma AG, Berlín, Alemania.

Bajo licencia de: Bayer Pharma AG, Alemania.

**Titular:** Bayer Pharma AG, Alemania.

**Importado y distribuido:**

**En Argentina por:**

Bayer S.A., Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD)

Munro, Prov. de Buenos Aires, Argentina.

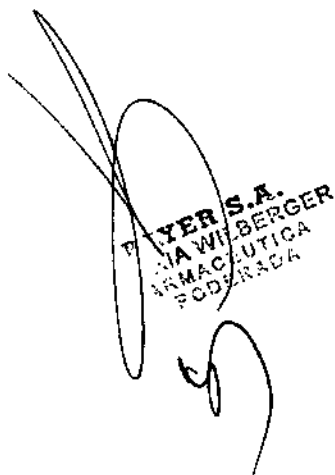
Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.


Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado No.

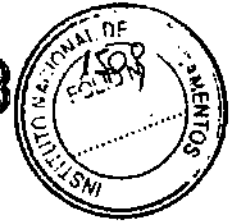
Venta bajo receta archivada.

CCDS 02 del 16.Jun.2011

  
BAYER S.A.  
FARMACÉUTICA  
FEDERADA

  
BAYER S.A.  
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro  
VERÓNICA CASARO  
FARMACÉUTICA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 13.122

2488



Eylia - Folding Box - vial

Eylia®  
Aflibercept 40 mg/mL  
Solución para inyección intravítrea

- 40 mg/mL
- 1 vial x 100 µL y aguja con filtro
- uso intravítreo

Bayer Pharma

Eylia®  
Aflibercept 2 mg  
Solución para inyección intravítrea

Composición: 1 mL de solución para inyección contiene 40 mg de aflibercept.  
Excipientes: fosfato monobásico de sodio monohidrato 0,8 mg; fosfato dibásico de sodio heptahidrato 1,126 mg; cloruro de sodio 2,338 mg; sacarosa 50 mg; polisorbato 20 0,3 mg; agua para inyectables, c.s.  
Cada vial contiene un volumen extraíble de 100 µL de solución para inyección intravítrea, que proporciona una cantidad utilizable de 50 µL como dosis única y que contienen 2 mg de aflibercept.

Vial de un solo uso.  
Mantener fuera del alcance y la vista de los niños.  
Lea el inserto antes de utilizar el producto.  
Conservar en refrigeración (de 2 °C a 8 °C). No congelar.  
Conservar el vial en el empaque exterior para protegerlo de la luz.  
Antes de utilizar, el vial cerrado puede conservarse a temperatura ambiente (25 °C) hasta 24 horas.  
Después de abrir el vial, continuar bajo condiciones asépticas.  
Medicamento sujeto a prescripción médica.

Fabricado por: Regeneron Pharmaceuticals Inc., Nueva York, EE.UU.  
Envasado por: Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG, Langenargen, Alemania.  
Acondicionado por: Bayer Pharma AG, Berlín, Alemania.  
Bajo licencia de: Bayer Pharma AG, Alemania.

Importado y distribuido:  
En Argentina por:  
Bayer S.A., Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD)  
Munro, Prov. de Buenos Aires, Argentina. Dir. Téc.: José Luis Role, Farmacéutico.  
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Cert. No.  
Venta Bajo Receta Archivada

Bayer Pharma

Lote No.  
Fab.  
Vto./Cad.

**BAYER S.A.**  
VALENA WILBEFGER  
FARMACÉUTICA  
APROBADA

**BAYER S.A.**  
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro.  
**VERÓNICA CASARO**  
FARMACÉUTICA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRÍCULA PROFESIONAL N.º 10000