



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

DISPOSICIÓN N° 2347

BUENOS AIRES, 26 MAR 2015

VISTO el Expediente N° 1-47-12970-14-5 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y


CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BAYER S.A. solicita la autorización de nuevos rótulos y prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada EYLIA/ AFLIBERCEPT, Forma farmacéutica: SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN INTRAVÍTEA autorizada por Certificado N° 57.114.

Que lo presentado se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16463, decreto 150/92 y la Disposición N° 5904/96.

Que a fojas 367 y 368 de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obra el informe técnico de la evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 1886/14.

*Ma
Rp* 



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

DISPOSICIÓN N° 2347

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º- Autorízase los nuevos rótulos, prospectos e información para el paciente presentados para la Especialidad Medicinal denominada EYLIA/ AFLIBERCEPT, Forma farmacéutica: SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN INTRAVÍTEA, autorizada por Certificado N° 57.114, propiedad de la firma BAYER S.A.; cuyos textos constan a fojas 161 a 162, 201 a 202 y 241 a 242 para rótulos; prospectos a fojas 174 a 200, 213 a 240 y 253 a 280; información para el paciente a fojas 163 a 173, 203 a 212 y 243 a 252, desglosándose los correspondientes a fojas 161 a 162 para rótulos, 174 a 200 para prospectos y 163 a 173 para información para el paciente.

ARTÍCULO 2º- Sustitúyase en el Anexo de las Disposición autorizante AMNAT N° 2488/13 los rótulos autorizados por las fojas 201 y 202, los prospectos a fojas 213 a 240 y la información para el paciente a fojas 253 a 280 aprobadas en el artículo 1º, que integrarán el Anexo de la presente.

ARTÍCULO 3º- Acéptese el texto del Anexo de Autorización de Modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse el Certificado N° 57.114 en los términos de la Disposición 6077/97.

ARTÍCULO 4º- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición

Man



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

DISPOSICIÓN Nº **2347**

conjuntamente con los rótulos, prospectos, información para el paciente y Anexo, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-47-12970-14-5

DISPOSICIÓN Nº

leca
Rp.

2347

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizo mediante Disposición N° **2347** a los efectos de su anexo en el certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 57.114 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BAYER S.A., del producto inscripto en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial/ Genérico/s: EYLIA/ AFLIBERCEPT.

Forma farmacéutica: SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN INTRAVÍTEA

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2488/13.

Tramitado por expediente N° 1-47-1477-12-1

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
ROTULOS E INFORMACION PARA EL PACIENTE	Anexo de Disposición 2488/13	Rótulos a fojas 161 a 162, 201 a 202 y 241 a 242; Información para el paciente a fojas 163 a 173, 203 a 212 y 243 a 252, desglosándose los correspondientes a fojas 161 a 162 para rótulos y 163 a 173 para Información para el paciente.
PROSPECTOS	Disposición 6893/14	Prospectos a fojas 174 a 200, 213 a 240 y 253 a 280, desglosándose los correspondientes a fojas 174 a 200 para prospectos.

Man 29



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

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al Certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BAYER S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 57.114 en la Ciudad de Buenos Aires, a los.....del mes de.....**26 MAR 2015**

Expediente N° 1-47-12970-14-5

DISPOSICION N° **23471**

*Mac
Rp.*


Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

2347
26 MAR 2015

Proyecto de Rótulo



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 0,800 mg; fosfato dibásico de sodio heptahidrato 1,126 mg; cloruro de sodio 2,338 mg; sacarosa 50 mg; polisorbato 20 0,300 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.

PRESENTACIÓN

Viales:

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.

SILVIA FABRIZIO
ACORDADA
BAYER S.A.
160557
Titular: Bayer Pharma AG, Alemania.

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3/58 (91605EHD) Munro
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 13 110



2347

Importado y distribuido:

En Argentina por:

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

Munro, Prov. de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: José Luis Rolé, Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado No. 57114

Venta bajo receta archivada.

CCDS 05 y 06

SILVIA FABRIZIO
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 13



Proyecto de Información al Paciente

EYLIA®

Aflibercept 40 mg/mL

Solución para inyección intravítrea

2347

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar el tratamiento con EYLIA®.

Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

Si nota efectos adversos no mencionados en este prospecto o si sufre uno de los efectos adversos descritos de forma grave, informe a su médico.

Contenido de este prospecto

1. ¿QUÉ ES EYLIA® Y PARA QUÉ SE UTILIZA?
2. ANTES DE QUE LE ADMINISTREN EYLIA®
3. ¿CÓMO SE LE ADMINISTRARÁ EYLIA®?
4. POSIBLES EVENTOS ADVERSOS
5. CONSERVACIÓN DE EYLIA®
6. INFORMACIÓN ADICIONAL
7. INFORMACIÓN EXCLUSIVA PARA LOS PROFESIONALES DE SALUD

EYLIA® 40 mg/mL solución para inyección intravítrea

El principio activo es aflibercept.

1. ¿QUÉ ES EYLIA® Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

EYLIA® es una solución que se inyecta en el ojo para tratar la condición ocular denominada:

- Degeneración macular neovascular (húmeda) asociada a la edad (suele denominarse DMAE húmeda).
- Edema macular secundario a oclusión de la vena central de la retina (*central retinal vein occlusion*, OVCR).

Aflibercept, el principio activo en EYLIA®, bloquea la actividad de un grupo de factores, conocidos como factor A de crecimiento endotelial vascular (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF-A) y factor de crecimiento placentario (Placental Growth Factor, PlGF). En pacientes con DMAE húmeda, estos factores, en exceso, desencadenan la formación anormal de nuevos vasos sanguíneos en el ojo.

Estos nuevos vasos sanguíneos pueden ocasionar la exudación de componentes de la sangre en el ojo y dañar posteriormente tejidos responsables de la visión en el ojo.

En pacientes con OVCR, se produce un bloqueo en el vaso sanguíneo principal que transporta sangre desde la retina. Como resultado, los niveles de VEGF se elevan, lo que

511
AFLIBERCEPT
BAEYER S.A.
R. Gutiérrez 80 - (81605EH0)

BAEYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (81605EH0)
VERÓNICA CASERO
CO-DIRECTORA
MATERICULA PROFESIONAL Nº



causa la exudación de fluidos en la retina y, en consecuencia, la inflamación de la mácula, lo que se denomina edema macular.

Se ha demostrado que EYLIA® detiene el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos anormales en el ojo y reduce la cantidad de fluido y sangre exudada en la retina. EYLIA® puede ayudar a estabilizar y, en muchos casos, a mejorar la pérdida de la visión relacionada con la DMAE húmeda y la OVCR.

2. ANTES DE QUE LE ADMINISTREN EYLIA®

No le administrarán EYLIA®

- si usted es alérgico (hipersensible) a aflibercept o a cualquiera de los demás componentes de EYLIA® (ver sección 6)
- si usted tiene inflamación intensa del ojo (indicada por dolor o enrojecimiento)
- si usted tiene una infección en o alrededor del ojo (infección ocular o periocular)

Tenga especial cuidado con EYLIA®

- Las inyecciones en el ojo, incluyendo las de EYLIA®, se han asociado con una infección o inflamación dentro del ojo (endoftalmitis). Esta infección o inflamación puede estar asociada con dolor o aumento de las molestias en el ojo, empeoramiento del enrojecimiento del ojo, visión borrosa o disminuida y aumento de la sensibilidad a la luz. Por favor, contacte inmediatamente con su médico si presenta alguno de los signos o síntomas, pues es importante diagnosticar y tratar los síntomas lo antes posible.
- La inyección con EYLIA® puede desencadenar un aumento de la presión ocular (presión intraocular) en algunos pacientes en el plazo de los 60 minutos posteriores a la inyección. Su médico monitorizará esto después de cada inyección. Si usted tiene glaucoma, informe a su médico.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluyendo los medicamentos obtenidos sin receta.

Embarazo

No hay experiencia con el uso EYLIA® en mujeres embarazadas. Por tanto, EYLIA® no debe usarse durante el embarazo, a menos que el beneficio potencial supere el riesgo potencial para el feto.

Si está embarazada o planea quedar embarazada, consulte a su médico antes del tratamiento con EYLIA®. 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 intravítrea de EYLIA®.

Lactancia **SILVIA FERRIZIO**
ADJUNTA
BAYER S.A.
R. Gutiérrez 2002 - (B1605EHD)

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 2002 - (B1605EHD) Montevideo
VERÓNICA CASARO
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 13.441

2347



No se recomienda el uso de EYLIA® durante la lactancia, pues se desconoce si aflibercept pasa a la leche materna.

Consulte a su médico antes de iniciar el tratamiento con EYLIA®. Debe tomarse la decisión sobre si interrumpir la lactancia o abstenerse del tratamiento con EYLIA®.

Conducción o uso de máquinas

Después de la inyección de EYLIA®, puede experimentar algunos trastornos visuales temporales.

No conduzca ni utilice máquinas mientras persistan estos síntomas.

3. ¿CÓMO SE LE ADMINISTRARÁ EYLIA®?

EYLIA® está destinado para inyección en el ojo (intravítrea).

Sólo la debe aplicar un médico con experiencia en inyecciones oculares.

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

-En casos de degeneración macular neovascular relacionada con la edad (húmeda) (DMAE húmeda) se aplicará EYLIA® una vez al mes durante los primeros 3 meses seguido de una inyección cada 2 meses de ahí en adelante.

Después de los primeros 12 meses de tratamiento, se recomienda que los pacientes continúen tratándose con EYLIA® cada 2 meses (8 semanas).

-Si usted es un paciente con edema macular secundario a oclusión de la vena central de la retina, se le tratará con EYLIA® una vez al mes y le realizarán evaluaciones todos los meses hasta que su médico considere que su condición se ha mantenido estable durante tres meses mientras recibía las inyecciones. El intervalo entre dos inyecciones no debe ser menor a un mes.

Luego de este periodo de tratamiento mensual inicial, el tratamiento se debe continuar y el intervalo se puede extender en función de la opinión del médico respecto de su condición.

Generalmente, su médico lo examinará durante las visitas de inyección. Si los intervalos de tratamiento son mayores a un mes, su médico puede decidir examinarlo más seguido.

Es posible que deba pedir citas adicionales para que su médico lo examine entre inyecciones.

EYLIA® se inyectará bajo condiciones asépticas (limpias y estériles). Antes de la inyección su médico le lavará el ojo cuidadosamente con un colirio desinfectante para prevenir una infección. Su médico también le administrará un anestésico local para reducir o prevenir cualquier dolor que pudiera tener con la inyección.

Si se olvida una dosis de EYLIA®

Pida una nueva cita para una exploración e inyección.

Handwritten signature
SILVIA FABRIZIO
ASISTENTE
R. GUTIERREZ 3052 - (01605) E.H.V.

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3052 - (01605EHD) Munro
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 13



2367

Interrupción del tratamiento con EYLIA®

Antes de interrumpir el tratamiento, consulte a su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, consulte a su médico.

4. POSIBLES EVENTOS ADVERSOS

Como todos los medicamentos, EYLIA® puede causar efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Para pacientes con DMAE húmeda

Cuando se aplica EYLIA® puede haber algunos efectos adversos debidos al procedimiento de inyección. Algunos de estos pueden ser graves e incluir infección o inflamación dentro del ojo (endofalmitis), opacidad del cristalino debido a lesión (catarata traumática) y aumento temporal de la presión dentro del ojo (aumento transitorio de la presión intraocular). Estos efectos adversos serios sucedieron en menos de 1 de cada 1000 inyecciones en los estudios clínicos.

Lo siguiente es una lista de los efectos adversos más frecuentes.

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

- ojo inyectado en sangre causado por sangrado de pequeños vasos sanguíneos en las capas externas del ojo (hemorragia conjuntival)
- dolor ocular

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 persona de cada 10):

- desprendimiento de la sustancia gelatinosa dentro del ojo de la retina (desprendimiento vítreo)
- opacidad del cristalino (catarata)
- manchas que se mueven en la visión (moscas volantes)
- aumento de la presión en el ojo (aumento de la presión intraocular)

Para pacientes con OVCR

Cuando se aplica EYLIA® puede haber algunos efectos adversos debidos al procedimiento de inyección. Algunos de estos pueden ser graves e incluir infección o inflamación dentro del ojo (endofalmitis), opacidad del cristalino (cataratas) y desprendimiento de la sustancia gelatinosa dentro del ojo de la retina (desprendimiento vítreo). Estos efectos adversos serios sucedieron en 3 de 2728 inyecciones en los estudios clínicos.

Lo siguiente es una lista de los efectos adversos más frecuentes.

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

SILVIA FABRIZ
 AFONSO R. DA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA

BAYER S.A.
 B. García Gutiérrez 2652 (B1305LHO) Munro
 VERÓNICA CASARO
 FARMACÉUTICA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MATRICULA PROFESIONAL N° 12 111

2347

- ojo inyectado en sangre causado por sangrado de pequeños vasos sanguíneos en las capas externas del ojo (hemorragia conjuntival)
- aumento de la presión en el ojo (aumento de la presión intraocular)
- dolor ocular

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 persona de cada 10):

- desprendimiento de la sustancia gelatinosa dentro del ojo de la retina (desprendimiento vítreo)
- manchas que se mueven en la visión (moscas volantes)
- aumento de la producción de lágrimas (aumento del lagrimeo)
- enrojecimiento del ojo (hiperemia ocular)

Lista de efectos adversos informados en pacientes con DMAE húmeda

A continuación figura una lista de efectos adversos que se han informado como posiblemente relacionados con el procedimiento de inyección o con el medicamento. No se alarme; es posible que usted no experimente ninguno de ellos. Siempre analice con su médico cualquier efecto adverso sospechado.

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 paciente de cada 10):

- ojo inyectado en sangre causado por sangrado de pequeños vasos sanguíneos en las capas externas del ojo (hemorragia conjuntival)
- dolor ocular

Efectos adversos frecuentes (entre 1 y 10 de cada 100 pacientes pueden verse afectados):

- disminución de la agudeza visual (desprendimiento de la retina, desgarro del epitelio pigmentario de la retina, desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina)
- ciertas formas de opacidad del cristalino (catarata, catarata nuclear, catarata subcapsular)
- daño de la capa frontal del globo ocular (abrasión corneal)
- aumento de la presión en el ojo (aumento de la presión intraocular)
- visión borrosa
- manchas que se mueven en la visión (moscas volantes)
- hinchazón de la capa frontal del globo ocular (edema corneal)
- desprendimiento de la sustancia gelatinosa dentro del ojo de la retina (desprendimiento vítreo)
- dolor en el lugar de la inyección
- sensación de tener algo en el ojo (sensación de cuerpo extraño en los ojos)
- aumento de la producción de lágrimas (aumento del lagrimeo)
- hinchazón del párpado (edema de párpados)

SILVIA KRIZIO
 AFOD... S.A.
 R. Gutiérrez 3052 - (51605EHD)

97

BAYZ S.A.
 Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
 VERÓNICA CASARO
 FARMACÉUTICA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 12 444



2 3

- sangrado en el sitio de la inyección (hemorragia en el sitio de la inyección)
- enrojecimiento del ojo (hiperemia conjuntival, hiperemia ocular)

Efectos adversos poco frecuentes (entre 1 y 10 de cada 1000 pacientes pueden verse afectados):

- infección o inflamación dentro del ojo (endofalmitis)
- visión borrosa/alterada (desgarro de la retina)
- reacciones alérgicas generalizadas (hipersensibilidad)
- ciertas formas de opacidad del cristalino (catarata cortical, opacidades lenticulares)
- lesión de la capa frontal del globo ocular (defecto epitelial de la córnea, erosión de la córnea)
- inflamación de ciertas partes del ojo (vitritis, uveítis, iritis, iridociclitis, reflejos flamígeros en la cámara anterior)

Efectos adversos raros (pueden afectar a menos de 1 paciente de cada 1000):

- pus en el ojo (hipopión)

Lista de efectos adversos informados en pacientes con DMAE húmeda o OVCR

A continuación figura una lista de efectos adversos que se han informado como posiblemente relacionados con el procedimiento de inyección o con el medicamento. No se alarme; es posible que usted no experimente ninguno de ellos. Siempre analice con su médico cualquier efecto adverso sospechado.

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 paciente de cada 10):

- ojo inyectado en sangre causado por sangrado de pequeños vasos sanguíneos en las capas externas del ojo (hemorragia conjuntival)
- dolor ocular

Efectos adversos frecuentes (entre 1 y 10 de cada 100 pacientes pueden verse afectados):

- disminución de la agudeza visual (desgarro del epitelio pigmentario de la retina, desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina)*
- ciertas formas de opacidad del cristalino (catarata, catarata nuclear, catarata subcapsular)
- daño de la capa frontal del globo ocular (erosión corneal, abrasión corneal)
- aumento de la presión en el ojo (aumento de la presión intraocular)
- visión borrosa
- manchas que se mueven en la visión (moscas volantes)
- hinchazón de la capa frontal del globo ocular (edema corneal)

- desprendimiento de la sustancia gelatinosa dentro del ojo de la retina (desprendimiento

SILVIA FABRIZIO
COORDINADORA VÍTRICO
BAYER S.A.
R. Cortés 2 0502 - (01922211)

03

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez (desprendimiento)
VERÓNICA CASARO (desprendimiento) Munro
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 13.110

- dolor en el lugar de la inyección
 - sensación de tener algo en el ojo (sensación de cuerpo extraño en los ojos)
 - aumento de la producción de lágrimas (aumento del lagrimeo)
 - hinchazón del párpado (edema de párpados)
 - sangrado en el sitio de la inyección (hemorragia en el sitio de la inyección)
 - enrojecimiento del ojo (hiperemia conjuntival, hiperemia ocular)
- *) Condiciones que se sabe que están asociadas con la DMAE húmeda; observadas en pacientes con DMAE húmeda únicamente.

Efectos adversos poco frecuentes (entre 1 y 10 de cada 1000 pacientes pueden verse afectados):

- infección o inflamación dentro del ojo (endofalmitis)
- disminución de la agudeza visual (desprendimiento de la retina, desgarro de la retina)
- reacciones alérgicas generalizadas (hipersensibilidad)
- inflamación del iris del ojo (iritis)
- inflamación de ciertas partes del ojo (iridociclitis, reflejos flamígeros en la cámara anterior)
- ciertas formas de opacidad del cristalino (catarata cortical, opacidades lenticulares)
- lesión de la capa frontal del globo ocular (defecto epitelial de la córnea)

Efectos adversos raros (pueden afectar a menos de 1 paciente de cada 1000):

- inflamación de ciertas partes del ojo (vitritis, uveítis)
- pus en el ojo (hipopión)

El uso de inhibidores sistémicos del VEGF, sustancias similares a las contenidas en EYLIA®, está relacionado potencialmente con riesgo de eventos tromboembólicos arteriales (de coágulos de sangre que bloquean los vasos sanguíneos), lo que puede ocasionar un infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. Hay un riesgo teórico de estos eventos después de la inyección de EYLIA® en el ojo.

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de una reacción inmunitaria (formación de anticuerpos) con EYLIA®.

Si tiene algún efecto adverso, hable con su médico. Esto incluye cualquier posible efecto adverso que no se haya mencionado en este prospecto.

5. CONSERVACIÓN DE EYLIA®

- Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.
- Conservar en refrigeración (2 °C a 8 °C). No congelar.
- Antes de utilizar, el vial no abierto puede conservarse a temperatura ambiente (25 °C)

durante 24 horas.

- Mantener el vial en el envase exterior para protegerlo de la luz.

SILVIA ANCRIZADA
APROBADA
N.º 1 S.A.
R. Gutiérrez 8002 - (51605EHD)

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 8052 - (81605EHD) Munro
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA DE ASESORIA

2347



6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Contenido de EYLIA®

1 mL contiene 40 mg de principio activo aflibercept.

Cada vial de dosis única proporciona una dosis de 50 microlitros que contienen 2 mg de aflibercept.

Los otros componentes son:

Polisorbato 20

Fosfato de dihidrógeno sódico, monohidrato

Fosfato de hidrógeno disódico, heptahidrato

Cloruro de sodio

Sacarosa

Agua para inyección

Aspecto de EYLIA® y contenido del envase

EYLIA® es una solución transparente incolora a amarillo pálido, para la inyección que es isoosmótica (propiedades similares al interior del ojo).

EYLIA® se suministra como monodosis en un vial.

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

Titular de la autorización de comercialización y fabricante

Titular: Bayer Pharma AG, Alemania.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

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. 57114

Venta bajo receta archivada.

CCDS 5 y 6

SILVIA FABRIZIO

COEVALUADA

BAI 12

Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 13.110



7. INFORMACIÓN EXCLUSIVA PARA LOS PROFESIONALES DE LA SALUD

7.1 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 aplicado sobre la piel periocular, el párpado y la superficie del ojo). Se recomienda desinfección quirúrgica de las manos, guantes estériles, campos estériles y un blefarostato estéril (o equivalente).

Inmediatamente después de la inyección intravítrea, en los pacientes se debe monitorizar 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 tonometría. En caso necesario, debe haber disponible un equipo estéril para paracentesis. Después de la inyección intravítrea 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 vial debe utilizarse únicamente para el tratamiento de un único ojo.

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

7.2 Instrucciones de uso / manipulación

El vial es para una sola aplicación.

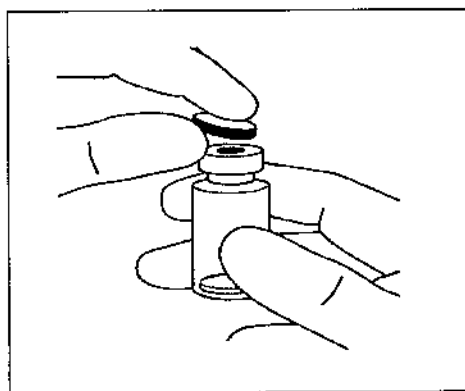
Antes de la administración, inspeccione visualmente la solución inyectable. No use el vial si son visibles partículas, turbidez o decoloración.

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

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

Viales

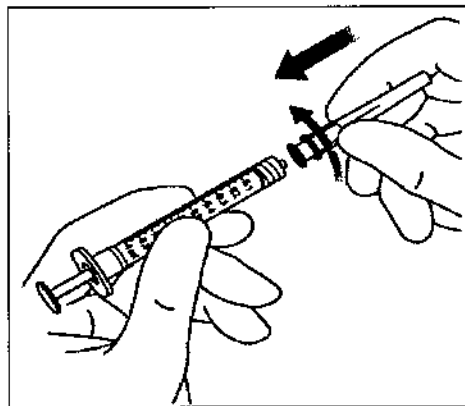
1. Quitar la tapa de plástico y desinfectar la parte exterior del tapón de goma del vial.



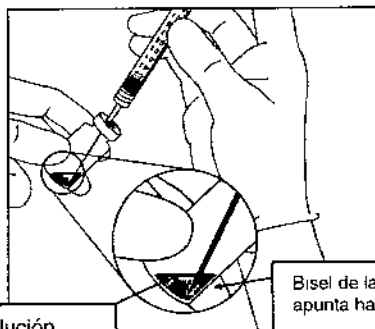
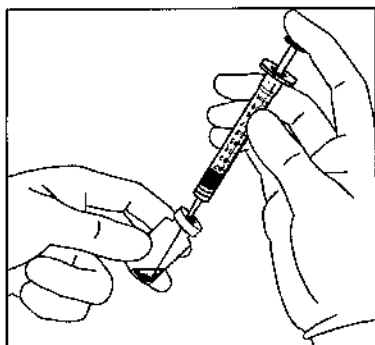
SILVIA FABRIZIO
APCOPERADA
BAYER S.A.
R. Gutiérrez (BUSECHO) M. M. M. M.

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 2552 - (B1805EHU) Md.
VERÓNICA CASARDO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N°

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 esté totalmente introducida en el vial y la punta contacte el fondo o el extremo inferior del vial.
4. Usando técnica aséptica, extraer todo el contenido del vial de EYLIA® en la jeringa, manteniendo el vial en una posición vertical, ligeramente inclinado para facilitar la extracción completa. Para que no entre aire, asegurarse de que el bisel de la aguja con filtro esté sumergido en el líquido. Continuar inclinando el vial mientras lo retira, manteniendo el bisel de la aguja con filtro sumergido en el líquido.



Solución

Bisel de la aguja apunta hacia abajo

5. Asegurarse de que el vástago del émbolo se ha retirado suficientemente cuando vacíe el vial para vaciar completamente la aguja con filtro.

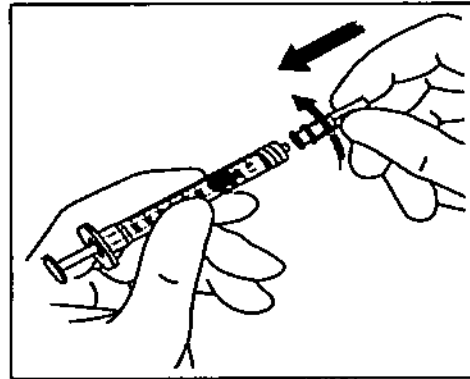
SILVIA FABRIZIO
APROBADA
S.A.
R. GUTIERREZ CASARÓ - (81605EHD) MUNDO

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (81605EHD) Mundo
VERÓNICA CASARÓ
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL N° 12.144

6. Quitar la aguja con filtro y desecharla adecuadamente.

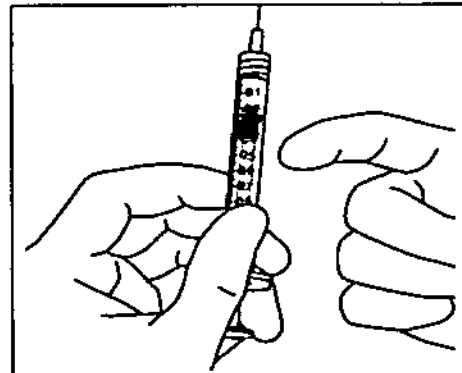
Nota: la aguja con filtro no debe utilizarse para la inyección intravítrea.

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

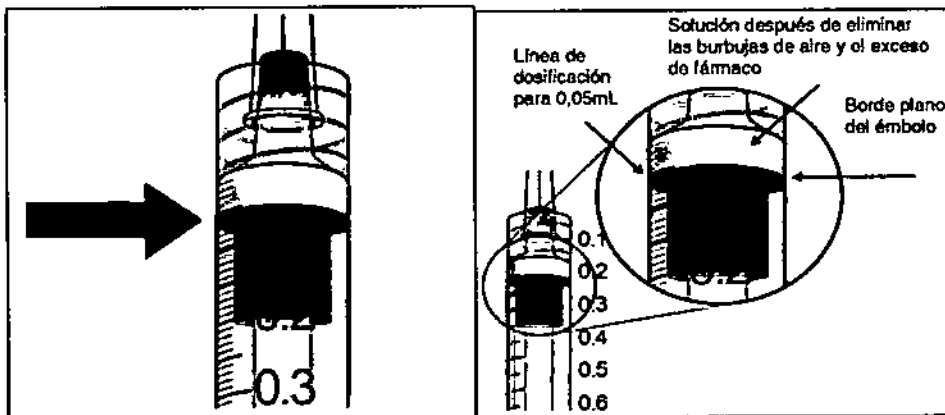


8. Cuando esté listo para administrar EYLIA®, quitar la protección de plástico de la aguja.

9. Sujetar la jeringa con la aguja hacia arriba, comprobar que no hay burbujas en la jeringa. Si hay burbujas, golpear 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 alinee con la línea que marca 0,05 mL en la jeringa.



European MAA, Module 2.5: Clinical Overview, Section 4.2: Pivotal Phase III studies (VIEW 1 and VIEW 2)

SILVIA FABRIZIO
AFILIADA

(R. Gutiérrez)

97

BAZER S.A.
Ricardo Gutiérrez, 803 - (81605HD) Murro
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL



Proyecto de Prospecto

EYLIA®

Aflibercept 40 mg/mL

Solución para inyección intravítrea

0 7 1 1 1
2 2 2 1

Venta Bajo Receta Archivada

COMPOSICIÓN

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

Excipientes: fosfato monobásico de sodio monohidrato 0,800 mg; fosfato dibásico de sodio heptahidrato 1,126 mg; cloruro de sodio 2,338 mg; sacarosa 50 mg; polisorbato 20 0,300 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 estéril, transparente, incolora a amarilla pálido, isoosmótica, acuosa de pH 6,2.

INDICACIÓN TERAPÉUTICA

EYLIA® está indicado para el tratamiento de:

- la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) neovascular (húmeda).
- el edema macular secundario a la oclusión de la vena central de la retina (OVCR).
- edema macular diabético (EMD).

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

- Degeneración macular asociada a la edad (DMAE) neovascular (húmeda)

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. No hay requerimiento alguno de monitoreo entre las inyecciones.

SILVIA PADRIZIO
SOPLE RADA
BENT S.A.
R. GUTIERREZ 2012 - (01605580)

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 2652 - (B1605EH) Munr.
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA
MATRÍCULA 3624

Tras los primeros 12 meses de tratamiento con EYLIA, el intervalo entre tratamientos puede ampliarse en función de los resultados visuales y anatómicos. En este caso, el programa de monitorización se determinará según criterio médico y puede ser más frecuente que el programa de administración de las inyecciones.

2 3

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

La dosis recomendada de EYLIA® es de 2 mg de aflibercept (equivalente a 50 microlitros de solución para inyección).

Después de la inyección inicial, el tratamiento se administra una vez al mes. El intervalo entre dos dosis no debe ser menor a un mes.

. Si no hay ninguna mejoría en los resultados visuales y anatómicos en el transcurso de las tres primeras inyecciones, no se recomienda continuar con el tratamiento.

El tratamiento se administra mensualmente y de forma continuada hasta que los resultados visuales y anatómicos son estables durante tres evaluaciones mensuales. A partir de ese momento se debe reconsiderar la necesidad del tratamiento continuado.

Si es necesario, el tratamiento puede continuarse, aumentando los intervalos entre dosis para mantener unos resultados visuales y anatómicos estables. Si el tratamiento se ha interrumpido, se deben monitorizar los resultados visuales y anatómicos y el tratamiento se debe reanudar en caso de deterioro. Generalmente, el monitoreo se debe efectuar en las visitas de inyección. Durante la extensión del intervalo de tratamiento y hasta que se complete el tratamiento, el cronograma de monitoreo debe ser establecido por el médico responsable del tratamiento en función de la respuesta de cada paciente y puede ser más frecuente que el cronograma de inyecciones

- Edema macular diabético (EMD)

La dosis recomendada de EYLIA® es de 2 mg de aflibercept (equivalente a 50 µl de solución inyectable) administrado por inyección intravítrea mensualmente durante las primeras 5 dosis consecutivas, seguidas por una inyección cada 2 meses. No hay requerimiento alguno de monitoreo entre las inyecciones.

EYLIA® puede administrarse con una frecuencia de una vez al mes.

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.

SILVIA RIZIO
COORDADORA
BAYER S.A.
R1605EHD

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (R1605EHD) Mun.
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL N° 9

Niños y adolescentes:

La seguridad y eficacia de EYLIA® no se ha estudiado en esta población.

2349

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 blefarostato 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 un equipo estéril para paracentesis.

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

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Oftalmológicos / Agentes antineovascularización

Código ATC: S01LA05

Aflibercept es una proteína de fusión recombinante compuesta de porciones de dominios extracelulares del receptor 1 y 2 del VEGF humano que se fusionan al fragmento Fc de la IgG1 humana.

Aflibercept es producido en células K1 de ovario de hámster chino (CHO) por tecnología de ADN recombinante

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.

Mecanismo de Acción

El factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A) y el factor de crecimiento placentario (PlGF) son miembros de la familia del VEGF de factores angiogénicos que pueden actuar como

SILVIA FABIAN

VERÓNICA ALFARO MUÑOZ (81605END) M.D.
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL

2363



potentes factores mitogénicos, quimiotácticos y de permeabilidad vascular para las células endoteliales. El VEGF actúa por vía de dos receptores de las tirosinquinazas, VEGFR-1 y VEGFR-2, presentes en la superficie de las células endoteliales. El PlGF se une sólo a VEGFR-1, que también está presente en la superficie de los leucocitos. La excesiva activación de estos receptores por VEGF-A puede ocasionar neovascularización patológica y excesiva permeabilidad vascular. El PlGF puede sinergizar con el VEGF-A en estos procesos y también es conocido por promover la infiltración de leucocitos y la inflamación vascular. Diversas enfermedades oculares están asociadas a neovascularización patológica, exudación vascular y/o pueden ocasionar engrosamiento y edema de la retina, que se cree que contribuye a la pérdida de la visión.

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. La constante de equilibrio de disociación (KD) de la unión de aflibercept al VEGF-A humano es 0,5 pM y al PlGF-2 humano es 0,36 pM. La KD de unión al PlGF-2 humano es 39 pM.

Efectos Farmacodinámicos

Degeneración macular asociada a la edad (DMAE húmeda) neovascular (húmeda)

La DMAE húmeda se caracteriza por neovascularización coroidea (NVC) patológica. La exudación de sangre y líquido de la NVC puede causar edema retiniano y/o hemorragia subretiniana/intrarretiniana, ocasionando pérdida de la agudeza visual.

En pacientes tratados con EYLIA (una inyección mensual durante tres meses consecutivos, seguida de una inyección cada mes o cada 2 meses) disminuyó el engrosamiento retiniano poco después de la iniciación del tratamiento y se redujo el tamaño lesional medio de la NVC, consistente con los resultados observados con ranibizumab 0.5 mg cada mes.

En el estudio VIEW1 hubo disminuciones medias del grosor de la retina por tomografía de coherencia óptica (TCO) (de -130 y -129 micrones en la semana 52 para los grupos estudiados de EYLIA 2 mg cada dos meses y ranibizumab 0.5 mg cada mes, respectivamente). También en el intervalo de 52 semanas, en el estudio VIEW2 hubo disminuciones medias del grosor de la retina por OCT (de -149 y -139 micrones para los grupos estudiados de EYLIA 2 mg cada dos meses y ranibizumab 0.5 mg cada mes, respectivamente).

La reducción del tamaño NVC y la reducción en el engrosamiento retiniano en general se mantuvieron en el segundo año de los estudios.

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

En la OVCR, la isquemia retiniana tiene lugar e indica la liberación del VEGF que, a su vez, desestabiliza las uniones estrechas y promueve la proliferación de las células endoteliales. El aumento del VEGF está relacionado con la descomposición de la barrera hemato-retiniana y esta permeabilidad vascular aumentada, resulta en edema retinal, estimulación del crecimiento de las células endoteliales y neovascularización.

SILVIA F. A. 71710
AFS...
E...
... (800650) ...
...
PLB_Eylia_CCDS7+8

DAVEI S.A.
Ricardo Gutiérrez 5052 - (B1606EHQ) MD
VERÓNICA CASARO
CO-DIRECTORA DE PÁGINA 4
MATRICULA PROFESIONAL



- En los pacientes tratados con EYLIA (una inyección cada mes durante seis meses), hubo una respuesta coherente, rápida y robusta en la morfología (espesor de la retina central engrosamiento retinal central [ERC] como lo evaluó el OCT). Las mejoras en el ERC medio se mantuvieron hasta la semana 24.
- El engrosamiento retiniano en el OCT en la semana 24 en comparación con el valor basal fue una variable de eficacia secundaria tanto en el estudio COPERNICUS como en el GALILEO.
- En ambos estudios, el cambio medio en el espesor retiniano desde el valor basal hasta la semana 24 fue estadísticamente significativo favoreciendo a EYLIA.

Tabla 1: Parámetro farmacodinámico en la semana 24, semana 52 y semana 76/100 (grupo de análisis completo con LOCF) en los estudios COPERNICUS y GALILEO

Resultados de eficacia	COPERNICUS					
	24 semanas		52 semanas		100 semanas	
	Control (N = 73)	EYLIA 2 mg cada 4 semanas (N = 114)	Control ^{C)} (N = 73)	EYLIA 2 mg (N = 114)	Control ^{C,D)} (N = 73)	EYLIA ^{D)} 2 mg (n = 112)
Cambio medio en el espesor de la retina desde el inicio	-145	-457	-382	-413	-343	-390
Diferencia en MC media ^{A,B,C,D)} (IC 95%) Valor p		-312 (-389, -234) p < 0.0001		-28 (-121, 64) p = 0.5460		-45 (-142, 53) p = 0.3661

Resultados de eficacia	GALILEO					
	24 semanas		52 semanas		76 semanas	
	Control (N = 68)	EYLIA 2 mg cada 4 semanas (N = 103)	Control (N = 68)	EYLIA 2 mg (N = 103)	Control ^{E)} (N = 68)	EYLIA ^{E)} 2 mg (N = 103)
Cambio medio en el espesor de la retina desde el inicio	-169	-449	-219	-424	-306	-389
Diferencia en MC media ^{A,B,C,E)} (IC 95%) Valor p		-239 (-286, -193) p < 0.0001		-167 (-217, -118) p < 0.0001		-44 (-99, 10) p=0.1122

A) La diferencia es EYLIA 2 mg cada 4 semanas menos el grupo de control
 B) MC: diferencia de media de mínimos cuadrados e intervalo de confianza (IC) derivada de ANCOVA con valor inicial como covariante y factores del grupo de tratamiento, región (América contra el resto del mundo para COPERNICUS y Europa contra Asia/Pacífico para GALILEO) y categoría inicial MAVC (> 20/200 y ≤ 20/200)
 C) En el estudio COPERNICUS, los pacientes del grupo de control podían recibir EYLIA según fuera necesario con una frecuencia de hasta cada 4 semanas durante la semana 24 a la semana 52; los pacientes tenían visitas cada 4 semanas.
 D) En el estudio COPERNICUS, los pacientes tanto del grupo de control como del grupo de EYLIA 2 mg recibieron EYLIA 2 mg según fue necesario con una frecuencia de hasta cada 4 semanas a partir de la semana 52 hasta la semana 96; los pacientes tenían visitas trimestrales obligatorias pero se los podía ver con una frecuencia de hasta 4 semanas según fuera necesario.

SILVIA PALM...
 AYUDANTE...
 VERÓNICA CASAR...
 (6164)

E) En el estudio GALILEO, los pacientes tanto del grupo de control como del grupo de EYLIA 2 mg recibieron EYLIA 2 mg según fue necesario cada 8 semanas a partir de la semana 52 hasta la semana 68; los pacientes tenían visitas obligatorias cada 8 semanas.

2347

Edema macular diabético (EMD)

El edema macular diabético se caracteriza por el aumento de la permeabilidad vascular y daño de los capilares retinianos, lo cual puede llevar a la pérdida de la agudeza visual. En pacientes tratados con EYLIA, se observó una respuesta rápida y robusta en la morfología (engrosamiento retinal central [ERC]) evaluada por TCO poco después del inicio del tratamiento. El cambio medio en el ERC desde el valor basal hasta la semana 52 fue estadísticamente significativo a favor de EYLIA.

Tabla 3: Parámetros farmacodinámicos en la semana 52 (grupo total para análisis con LOCF) en los estudios VIVID^{EMD} y VISTA^{EMD}

Resultados de eficacia	VIVID ^{EMD}			VISTA ^{EMD}		
	52 semanas			52 semanas		
	EYLIA 2 mg cada 8 semanas ^a (N = 135)	EYLIA 2 mg cada 4 semanas (N = 136)	Control activo (láser) (N = 132)	EYLIA 2 mg cada 8 semanas ^a (N = 151)	EYLIA 2 mg cada 4 semanas (N = 154)	Control activo (láser) (N = 154)
Cambio medio en puntaje de ERC con respecto al valor basal (DE)	-192.4 (149.89)	-195.0 (146.59)	-66.2 (138.99)	-183.1 (153.50)	-185.9 (150.68)	-73.3 (176.72)
Diferencia en la media de MC ^{a,b} (IC del 97.5%) Valor de p	-142.8 (-179.3, -106.3) p < 0.0001	-157.0 (-190.9, -123.1) p < 0.0001		-113.47 (-144.19, -82.75) p < 0.0001	-110.78 (-141.34, -80.22) p < 0.0001	

a Media de MC e IC basados en un modelo ANCOVA con la medición basal de MAVC como covariable y un factor para el grupo de tratamiento. Además, se había incluido la región (Europa/Australia vs. Japón) como factor en VIVID^{EMD}, y los antecedentes de IM o ACV como factor en VISTA^{EMD}.

b La diferencia es el grupo de EYLIA menos el grupo de control activo (láser).

Eficacia clínica

Degeneración macular asociada a la edad (DMAE húmeda) neovascular (húmeda)

La eficacia y seguridad de EYLIA se evaluaron en dos estudios aleatorizados, multicéntricos, con doble enmascaramiento, controlados con principio activo en pacientes con DMAE húmeda. Un total de 2412 pacientes fueron tratados y evaluables para eficacia (1817 con EYLIA) en los dos estudios (VIEW1 y VIEW2). En cada estudio, los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una relación 1:1:1:1 a 1 de 4 pautas posológicas:

- 1) EYLIA administrado a 2 mg cada 8 semanas después de 3 dosis iniciales mensuales (EYLIA 2 mg cada 8 semanas),
- 2) EYLIA administrado a 2 mg cada 4 semanas (EYLIA 2 mg cada 4 semanas),
- 3) EYLIA administrado a 0.5 mg cada 4 semanas (EYLIA 0.5 mg cada 4 semanas) y
- 4) Ranibizumab administrado a 0.5 mg cada 4 semanas (Ranibizumab 0.5 mg cada 4 semanas).

Los pacientes tenían edades entre 49 y 99 años, con una media de 76 años.

SILVIA FERRER
ASISTENTE
S.A.
R. Gutiérrez

RAYE S.A.
Ricardo Gutiérrez 3692 - (8730580) LOR
VERÓNICA CASAR
FABRIL
DIRECCIÓN TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL



En el segundo año de los estudios, los pacientes siguieron recibiendo las concentraciones de dosis a las que fueron inicialmente asignados en forma aleatoria, pero con un cronograma de dosis modificado, guiado por una evaluación de resultados visuales y anatómicos con un intervalo de dosis máximo de 12 semanas definido por el protocolo.

Durante el segundo año de los estudios, el 90% de los pacientes originalmente tratados con EYLIA 2 mg cada 8 semanas recibió 6 dosis o menos y el 72% recibió 4 dosis o menos entre aquellos pacientes que completaron el segundo año de los estudios.

En ambos estudios, la variable primaria de eficacia fue la proporción de pacientes en el grupo por protocolo que mantenían visión, definida como la pérdida de menos de 15 letras de agudeza visual en la semana 52, en comparación con el valor basal.

En el estudio VIEW1, en la semana 52, el 95.1% de pacientes del grupo de tratamiento EYLIA 2 mg cada 8 semanas, el 95.1% de pacientes en el grupo de tratamiento EYLIA 2 mg cada 4 semanas y el 95.9% de pacientes en el grupo de tratamiento EYLIA 0.5 mg cada 4 semanas mantuvieron la visión, en comparación con el 94.4% de pacientes en el grupo ranibizumab 0.5 mg cada 4 semanas. En todos los grupos de tratamiento con EYLIA se demostró equivalencia clínica y no inferioridad con el grupo ranibizumab 0.5 mg cada 4 semanas.

En el estudio VIEW2, en la semana 52, el 95.6% de pacientes del grupo de tratamiento EYLIA 2 mg cada 8 semanas, el 95.6% de pacientes en el grupo de tratamiento EYLIA 2 mg cada 4 semanas y el 96.3% de pacientes en el grupo de tratamiento EYLIA 0.5 mg cada 4 semanas mantuvieron la visión, en comparación con el 94.4% de pacientes en el grupo ranibizumab 0.5 mg cada 4 semanas. En todos los grupos de tratamiento con EYLIA se demostró equivalencia clínica y no inferioridad con el grupo ranibizumab 0.5 mg cada 4 semanas.

Los resultados detallados del análisis combinado de ambos estudios se presentan en la tabla y figura siguientes

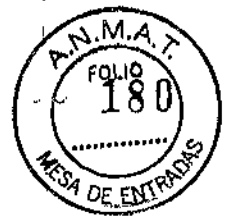
Tabla 2: Resultados de eficacia en la semana 52 (análisis primario) y semana 96; datos combinados de los estudios VIEW 1 y VIEW2

Resultado de eficacia	EYLIA		Ranibizumab	
	2 mg cada 8 semanas^{E)}		0.5 mg cada 4 semanas	
	(N= 607)		(N = 595)	
	52	96	52	96
	Semanas	Semanas	Semanas	Semanas
Número medio de letras	7.6	11.2	12.3	16.5

SILVIA FARRER
APODERADA
Ricardo Gutiérrez (01605EHD) M.U.
VERÓNICA

PLB_Eylia_CCDS7+8

VERÓNICA S.A.
Ricardo Gutiérrez 7352 - (01605EHD) M.U.
VERÓNICA
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° ...



2347

inyecciones				
Proporción de pacientes que mantuvieron la agudeza visual (< 15 letras de pérdida de MAVC ^A)(grupo por protocolo)	95.33% ^{B)}	92.42%	94.42% ^{B)}	91.60%
Diferencia ^{C)} (IC del 95%) ^{D)}	0.9% (-1.7, 3.5) ^{F)}	0.8% (-2.3, 3.8) ^{F)}		
Cambio medio en la MAVC medida por la puntuación de letras del ETDRS ^{A)} desde el valor basal	8.40	7.62	8.74	7.89
Diferencia en el cambio medio de MC ^{A)} (letras de ETDRS) ^{C)} (IC del 95%) ^{D)}	-0.32 (-1.87, 1.23)	-0.25 (-1.98, 1.49)		
Proporción de pacientes que ganaron al menos 15 letras de visión desde el valor basal	30.97%	33.44%	32.44%	31.60%
Diferencia ^{C)} (IC del 95%) ^{D)}	-1.5% (-6.8, 3.8)	1.8% (-3.5, 7.1)		

A): MAVC: Mejor agudeza visual corregida

ETDRS: Estudio de tratamiento precoz de la retinopatía diabética

MC: Media de mínimos cuadrados derivada del análisis de la covarianza (ANCOVA)

B) Grupo de análisis completo (CAC), referente a los datos de la última observación realizada (TUOD) para todos los análisis excepto la proporción de pacientes que mantuvieron la agudeza visual en la Semana 52 para el grupo por protocolo (CPP)

C) La diferencia es el valor del grupo EYLIA menos el valor del grupo ranibizumab. Un valor positivo favorece a EYLIA.

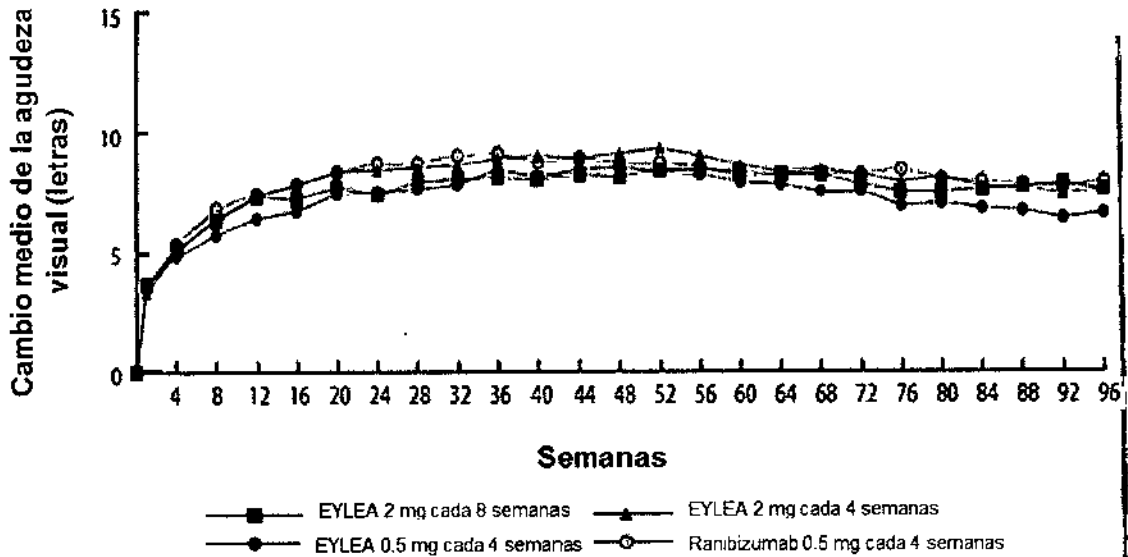
SILVIA
APOL...
B...
R. Gutiérrez

PLB_Eylia_CCDS7+8

FAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (01205)
VERA
FARMACÉUTICA
CO-DIRECCIÓN TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL N° 18...

- D) Intervalo de confianza (IC) calculado por aproximación normal
- E) Después de la iniciación del tratamiento con tres dosis al mes
- F) Un intervalo de confianza completamente superior a -10% indica una no inferioridad de EYLIA respecto a ranibizumab

Figura 1: Cambio medio en la agudeza visual desde el valor basal hasta la semana 96; datos combinados de los estudios VIEW1 y VIEW2



Fueron evidentes disminuciones del área media de la NVC en todos los grupos de dosis en ambos estudios.

En el análisis de datos combinados de los estudios VIEW1 y VIEW2, todas las dosis (2 mg cada 8 semanas, 2 mg cada 4 semanas y 0.5 mg cada 4 semanas) de EYLIA presentaron cambios clínicamente significativos desde el valor basal de la variable secundaria preespecificada de eficacia del Cuestionario de Funcionamiento Visual del Instituto Nacional del Ojo (NEI VFQ-25). La magnitud de estos cambios fue similar a la observada en los estudios publicados, que corresponde a una ganancia de 15 letras en la mejor agudeza visual corregida (MAVC).

No se encontraron diferencias clínicamente significativas entre EYLIA y el producto de referencia ranibizumab en los cambios de las subescalas y puntuaciones totales del NEI VFQ-25 (actividades de cerca, actividades de lejos y la dependencia específica de la visión) en la semana 52 con respecto al basal.

En el segundo año de los estudios, la eficacia en general se mantuvo hasta la última evaluación en la semana 96. En el período de 2 años, los pacientes en el grupo de EYLIA 2 mg cada 8 semanas recibieron un promedio de 11.2 dosis y los pacientes en el grupo de ranibizumab recibieron un promedio de 16.5 dosis.

SILVIA FERRER
ANDERSON
EYLER S.A.
7022 0001 - (81605EHD)

[Handwritten signature]

2000



Los resultados de eficacia en todos los subgrupos evaluables (por ejemplo, edad, sexo, raza, agudeza visual inicial, tipo de lesión, tamaño de la lesión) en cada estudio y en el análisis combinado fueron congruentes con los resultados en las poblaciones generales.

Pacientes geriátricos

En los estudios clínicos de DMAE húmeda, aproximadamente el 89% (1616/1817) de los pacientes aleatorizados a tratamiento con EYLIA tenía 65 años o más y aproximadamente el 63% (1139/1817) tenía 75 años o más.

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

La seguridad y eficacia de EYLIA se evaluaron en dos estudios aleatorizados, multicéntricos, con doble enmascaramiento, controlados con simulación en pacientes con edema macular secundario a OVCR. Un total de 358 pacientes fueron tratados y evaluables para la eficacia (217 con EYLIA) en los dos estudios COPERNICUS y GALILEO. En ambos estudios, los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 3:2 a, ya sea 2 mg de EYLIA administrados cada 4 semanas (2 mg cada 4 semanas) o al grupo de control que recibía inyecciones simuladas cada 4 semanas por un total de 6 inyecciones.

Después de 6 inyecciones mensuales, los pacientes recibieron tratamiento sólo si cumplían con los criterios de retratamiento especificados previamente, excepto los pacientes en el grupo de control en el estudio GALILEO que continuaron recibiendo la simulación (control para el control).

Las edades de los pacientes oscilaban entre los 22 y 89 años con un promedio de 64 años.

En ambos estudios, el criterio de valoración primaria de eficacia fue la proporción de pacientes que ganaron al menos 15 letras en la MAVC en la semana 24 en comparación con el valor basal.

El cambio en la agudeza visual en la semana 24 en comparación con el inicio fue una variable de eficacia secundaria en ambos estudios COPERNICUS y GALILEO.

La diferencia entre los grupos de tratamiento fue estadísticamente significativa a favor de EYLIA en ambos estudios. En los dos estudios fundamentales, el máximo aumento de agudeza visual se logró en el mes 3 con la posterior estabilización del efecto sobre la agudeza visual y el espesor retiniano central hasta el mes 6. Se mantuvo la diferencia estadísticamente significativa hasta la semana 52. Se mantuvo una diferencia hasta la semana 76/100.

En la Tabla y la Figura a continuación se muestran los resultados detallados de los análisis de ambos estudios.

SILVIA FACRIZIO
APODERADA
BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3362 (B1605EH)

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EH) Munro
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 13 110

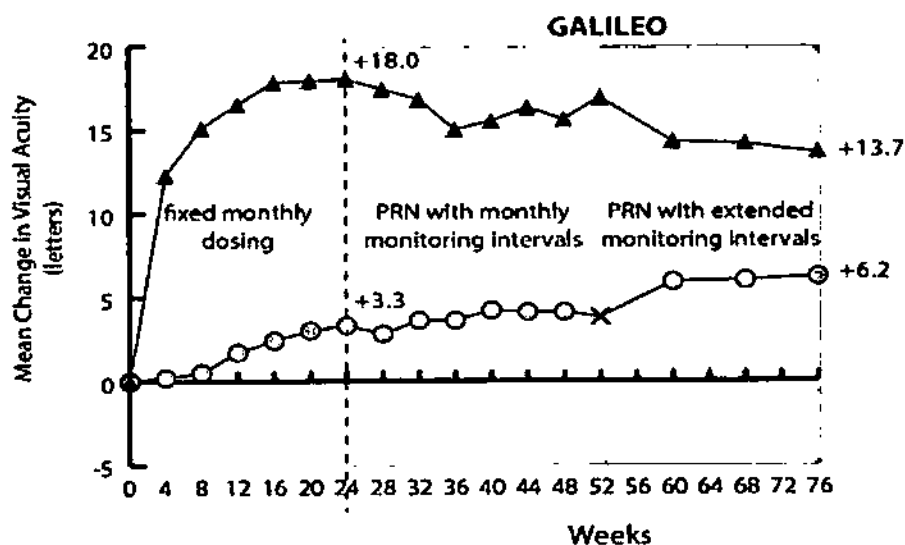
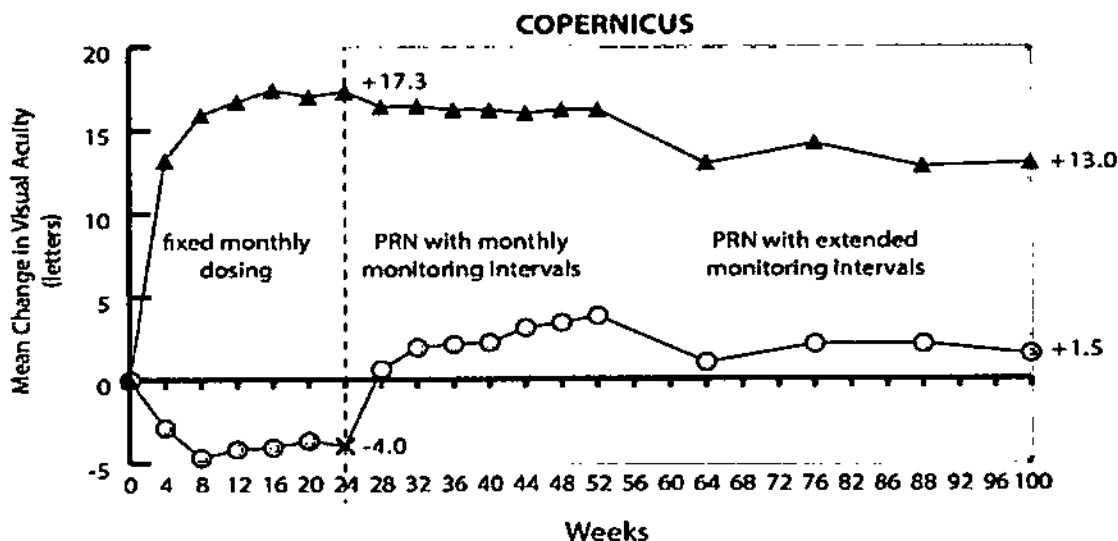
- B) La diferencia y el intervalo de confianza (IC) se calculan usando la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) ajustada por región (América contra el resto del mundo para COPERNICUS y Europa contra Asia/Pacífico para GALILEO) y la categoría de MAVC inicial ($> 20/200$ y $\leq 20/200$)
- C) MAVC: Mejor agudeza visual corregida
ETDRS: Estudio de tratamiento precoz de la retinopatía diabética
LOCF: Referente a la última observación realizada
DE: Desviación estándar
MC: Media de mínimos cuadrados derivada de ANCOVA
- D) La diferencia MC media y el intervalo de confianza derivados del modelo ANCOVA con factores del grupo de tratamiento, región (América contra el resto del mundo para COPERNICUS y Europa contra Asia/Pacífico para GALILEO) y categoría de MAVC inicial ($> 20/200$ y $\leq 20/200$)
- E) En el estudio COPERNICUS, los pacientes del grupo de control podían recibir EYLIA según fuera necesario con una frecuencia de hasta cada 4 semanas durante la semana 24 hasta la semana 52; los pacientes tenían visitas cada 4 semanas.
- F) En el estudio COPERNICUS, los pacientes tanto del grupo de control como del grupo de EYLIA 2 mg recibieron EYLIA 2 mg según fue necesario con una frecuencia de hasta cada 4 semanas a partir de la semana 52 hasta la semana 96; los pacientes tenían visitas trimestrales obligatorias pero se los podía ver con una frecuencia de hasta 4 semanas según fuera necesario.
- G) En el estudio GALILEO, los pacientes tanto del grupo de control como del grupo de EYLIA 2 mg recibieron EYLIA 2 mg según fue necesario cada 8 semanas a partir de la semana 52 hasta la semana 68; los pacientes tenían visitas obligatorias cada 8 semanas.

Figura 2: Cambio medio en la agudeza visual desde el valor basal hasta la semana 76/100 por grupo de tratamiento para los estudios COPERNICUS y GALILEO (Grupo de análisis completo, LOCF)

SILVIA FABRIZIO
APODOCADA
BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3692 - (B1605EHD) Munro

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 12.110

CA



EYLEA 2 mg
 Control Group

X Indicates the switch of the control group to PRN treatment with EYLEA 2mg

La proporción de pacientes perfundidos del grupo EYLIA al inicio fue del 67.5% (n = 77) en el estudio COPERNICUS y del 86.4% (n =89) en el estudio GALILEO. En los 2 estudios, el porcentaje de pacientes perfundidos se mantuvo o aumentó hasta la semana 76/100.

El efecto beneficioso del tratamiento con EYLIA sobre la función visual fue similar en los subgrupos iniciales de pacientes perfundidos y no perfundidos.

En el análisis de datos combinados de los estudios COPERNICUS y GALILEO, EYLIA mostró cambios clínicamente significativos desde el valor basal de la variable secundaria preespecificada de eficacia del Cuestionario de Funcionamiento Visual del Instituto Nacional del Ojo (NEI VFQ-25). La magnitud de estos cambios fue similar a la observada en los estudios publicados, que corresponde a una ganancia de 15 letras en la mejor agudeza visual corregida

(MAVC). SILVIA FORTIZIO

ACQUERIDA
B. A. S. A.
MEXICO

VERÓNICA OSARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 13 440

Los efectos del tratamiento en todos los subgrupos evaluables (por ejemplo, edad, sexo, raza, agudeza visual basal, estado de perfusión retiniana, duración de OVCR) en cada estudio fueron en general congruentes con los resultados en las poblaciones generales.

Pacientes geriátricos

En los estudios OVCR, aproximadamente el 52% (112/217) de los pacientes aleatorizados al tratamiento con EYLIA tenía 65 años de edad o más, y aproximadamente el 18% (38/217) tenía 75 años de edad o más.

Edema macular diabético (EMD)

La seguridad y eficacia de EYLIA se evaluaron en dos estudios aleatorizados, multicéntricos, con doble enmascaramiento, con control activo en pacientes con EMD. Un total de 862 pacientes aleatorizados y tratados fueron evaluables para la eficacia. De ellos 576 fueron aleatorizados a los grupos de EYLIA en dos estudios (VIVID^{EMD} y VISTA^{EMD}). En cada estudio, los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1:1:1 a 1 de 3 regímenes de dosificación:

- 1) EYLIA 2 mg administrados cada 8 semanas después de 5 inyecciones mensuales iniciales (EYLIA 2 cada 8 semanas);
- 2) EYLIA 2 mg administrados cada 4 semanas (EYLIA 2 cada 4 semanas) y
- 3) fotocoagulación macular con láser (control activo).

A partir de la semana 24, los pacientes que alcanzaban un umbral preespecificado de pérdida de la visión eran elegibles para recibir tratamiento adicional: los pacientes de los grupos de EYLIA podían recibir tratamiento láser y los pacientes del grupo de tratamiento láser podían recibir EYLIA.

Las edades de los pacientes oscilaban entre los 23 y los 87 años con un promedio de 63 años.

En ambos estudios, el criterio de valoración primaria de eficacia fue el cambio medio desde el valor basal de la MAVC en la semana 52 medido por el puntaje de letras ETDRS. Se demostró que tanto el grupo de EYLIA 2 cada 8 semanas como el grupo de EYLIA 2 cada 4 semanas tuvieron una eficacia que fue significativamente superior desde el punto de vista estadístico a la del grupo de control con láser.

En la Tabla y la Figura a continuación se muestran los resultados detallados del análisis de los estudios VIVID^{EMD} y VISTA^{EMD}.

Tabla 7: Resultados de eficacia en la semana 52 (grupo total para análisis con LOCF) en los estudios VIVID^{EMD} y VISTA^{EMD}

Resultados de eficacia	VIVID ^{EMD}	VISTA ^{EMD}
	52 semanas	52 semanas

SILVIA FABRIZIO
 APO. ARADA
 E. S. G.A.
 R. GUTIÉRREZ (61605EHD) M. L. M.

BAYER S.A.
 Ricardo Gutiérrez 3352 (61605EHD) M. L. M.
 VERÓNICA CAGARO
 FARMACÉUTICA
 CO-DIRECTORA

	EYLIA 2 mg cada 8 semanas ^a (N = 135)	EYLIA 2 mg cada 4 semanas (N = 136)	Control activo (láser) (N = 132)	EYLIA 2 mg cada 8 semanas ^a (N = 151)	EYLIA 2 mg cada 4 semanas (N = 154)	Control activo (láser) (N = 154)
Cambio medio en la MAVC medido por el puntaje de letras ETDRS ^e desde el valor basal (DE)	10.7 (9.32)	10.5 (9.55)	1.2 (10.65)	10.7 (8.21)	12.5 (9.54)	0.2 (12.53)
Diferencia en la media de MC ^{b,c,e} (IC del 97.5%) Valor de p	9.1 (6.3, 11.8) p < 0.0001	9.3 (6.5, 12.0) p < 0.0001		10.45 (7.73, 13.17) p < 0.0001	12.19 (9.35, 15.04) p < 0.0001	
Proporción de pacientes que obtuvieron al menos 10 letras en la MAVC ^e desde el valor basal	53.3%	54.4%	25.8%	58.3%	64.9%	19.5%
Diferencia ajustada ^{d,c,e} (IC del 97.5%) Valor de p	27.5 (14.6, 40.5) p < 0.0001	28.7 (15.8, 41.6) p < 0.0001		38.8 (27.2, 50.3) p < 0.0001	45.9 (34.7, 57.0) p < 0.0001	
Proporción de pacientes que obtuvieron al menos 15 letras en la MAVC ^e desde el valor basal	33.3%	32.4%	9.1%	31.1%	41.6%	7.8%
Diferencia ajustada ^{d,c,e} (IC del 97.5%) Valor de p	24.2% (13.5, 34.9) p < 0.0001	23.3% (12.6, 33.9) p < 0.0001		23.3% (13.5, 33.1) p < 0.0001	34.2% (24.1, 44.4) p < 0.0001	

SILVIA FARRIZO
APROBADA
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA 11605END

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 11605END) Munro
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA 11605END



Resultados de eficacia	VIVID ^{EMD}			VISTA ^{EMD}		
	52 semanas			52 semanas		
	EYLIA 2 mg cada 8 semanas ^a (N = 135)	EYLIA 2 mg cada 4 semanas (N = 136)	Control activo (láser) (N = 132)	EYLIA 2 mg cada 8 semanas ^a (N = 151)	EYLIA 2 mg cada 4 semanas (N = 154)	Control activo (láser) (N = 154)
Proporción de pacientes con una mejora \geq 2 en la DRSS ^e de ETDRS desde el valor basal	27.7%	33.3%	7.5%	29.1%	33.8%	14.3%
Diferencia ajustada ^{d, c} (IC del 97.5%) Valor de p	19.3 (6.6, 32.1) p = 0.0006	25.8 (12.2, 39.4) p < 0.0001		14.9 (4.4, 25.4) p = 0.0017	19.7 (9.0, 30.4) p < 0.0001	
Ver en la Tabla el cambio medio en el ERC desde el valor basal						
Cambio medio en la subescala de actividades de cerca de NEI VFQ-25 ^e desde el valor basal	5.29 (19.058)	5.73 (18.932)	3.54 (16.768)	9.4 (18.50)	9.0 (20.60)	5.4 (20.44)
Diferencia en la media de MC ^{b, c, e} (IC del 97.5%) Valor de p	-1.21 (-5.79, 3.37) p = 0.5537	2.41 (-2.01, 6.82) p = 0.2208		4.36 (-0.21, 8.93) p = 0.0323	5.19 (0.33, 10.04) p = 0.0168	
Cambio medio en la subescala de actividades de lejos de NEI VFQ-25 ^e desde el valor basal	5.32 (18.475)	0.94 (16.487)	2.26 (15.923)	7.3 (19.32)	8.6 (20.99)	6.7 (19.85)
Diferencia en la media de MC ^{b, c, e} (IC del 97.5%)	-0.37 (-4.79, 4.05) p = 0.8498	-1.19 (-5.29, 2.91) p = 0.5138		1.65 (-2.83, 6.13) p = 0.4067	2.86 (-1.82, 7.54) p = 0.1702	

SILVIA FERRIZIO
APORTADO
BAYER S.A.
(81605EHD)

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3552 - (81605EHD) Munro
VERÓNICA CASARO
FARMACIA



Resultados de eficacia	VIVID ^{EMD}			VISTA ^{EMD}		
	52 semanas			52 semanas		
	EYLIA 2 mg cada 8 semanas ^a (N = 135)	EYLIA 2 mg cada 4 semanas (N = 136)	Control activo (láser) (N = 132)	EYLIA 2 mg cada 8 semanas ^a (N = 151)	EYLIA 2 mg cada 4 semanas (N = 154)	Control activo (láser) (N = 154)
Valor de p						

^a Después del inicio del tratamiento con 5 inyecciones mensuales.

^b Media de MC e IC basados en un modelo ANCOVA con la medición basal de MAVC como covariable y un factor para el grupo de tratamiento. Además, se había incluido la región (Europa/Australia contra Japón) como un factor en VIVID^{EMD} y los antecedentes de IM o ACV como un factor en VISTA^{EMD}.

^c La diferencia es el grupo de EYLIA menos el grupo de control activo (láser).

^d La diferencia y el intervalo de confianza (IC) y la prueba estadística se calculan con el esquema de ponderación de Mantel-Haenszel ajustado por región (Europa/Australia contra Japón) en VIVID^{EMD} y los antecedentes médicos de IM o ACV en VISTA^{EMD}.

^e MAVC: Mejor agudeza visual corregida.

ETDRS: Estudio de tratamiento precoz de la retinopatía diabética

LOCF: Última observación realizada

DE: Desviación estándar

MC: Media de mínimos cuadrados derivada de ANCOVA

DRSS: Escala de severidad de la retinopatía diabética

IC: Intervalo de confianza

NEI VFQ-25: Cuestionario de Funcionamiento Visual del Instituto Nacional del Ojo

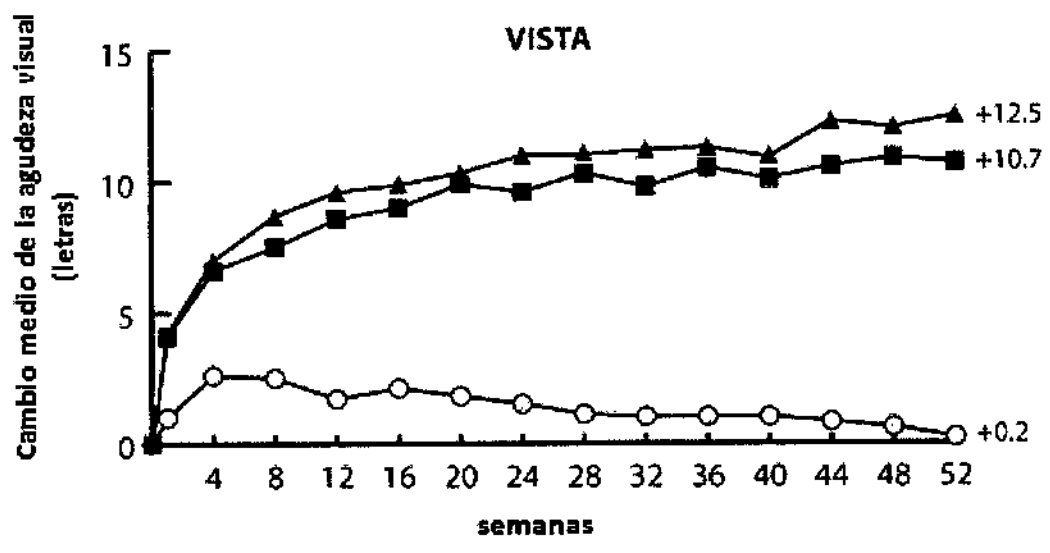
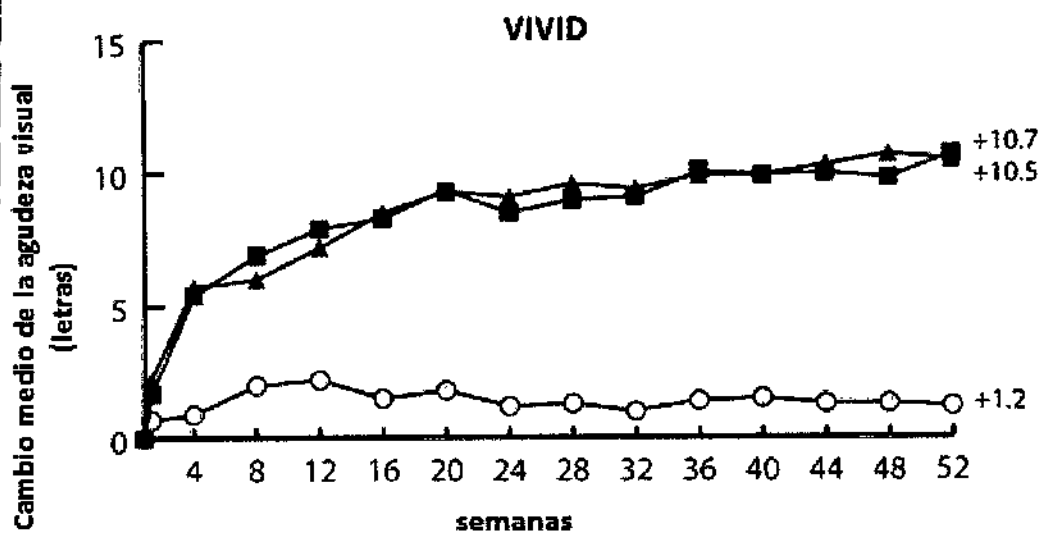
^f VIVID^{EMD}: basado en los pacientes con imágenes graduables al nivel basal y después del nivel basal (n=83 (EYLIA 2mg por 8 semanas), n=81 (EYLIA 2mg por 4 semanas), n=80 (láser))

Figura 3: Cambio medio en la MAVC medido por el puntaje de letras ETDRS desde el valor basal hasta la semana 52 en los estudios VIVID^{EMD} y VISTA^{EMD}

CR

SILVIO FERRIZIO
M. GUERRA
BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3032 - (51605EH)

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3032 - (51605EH) Munro
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 13.110



EYLEA 2mg cada 8 semanas
 EYLEA 2mg cada 4 semanas
 Control Activo (laser)

En la semana 52, 33.3% y 33.8% de los pacientes del grupo 2 cada 4 semanas, 27.7% y 29.1% de los pacientes del grupo 2 cada 8 semanas y 7.5% y 14.3% de los pacientes del grupo de control con láser de los estudios VIVID^{EMD} y VISTA^{EMD}, respectivamente, experimentaron una mejora en la severidad de la retinopatía diabética, medida por una mejora ≥ 2 pasos en la escala de severidad de la retinopatía diabética (DRSS).

Los efectos del tratamiento en los subgrupos evaluables (p. ej., edad, sexo, raza, HbA1c basal, agudeza visual basal, terapia anti-VEGF previa) de cada estudio y en el análisis combinado fueron en general congruentes con los resultados de las poblaciones generales.

En los estudios VIVID^{EMD} y VISTA^{EMD}, 36 (8.9%) y 197 (42.9%) pacientes recibieron terapia anti-VEGF previa, respectivamente, con un período de reposo farmacológico de 3 meses o

FARMACIA FABIANI S.A.
 C/POBILLO, 10
 41013 SAN BERNARDO (SEVILLA)
 T. 954 21 11 11
 F. 954 21 11 11
 C.V.

FARMACIA S.A.
 Ricardo Gutiérrez 3752 - (B1605EMD) Mun:
 VERÓNICA CASARÓ
 FARMACÉUTICA
 C/...
 MATRÍCULA PROFESIONAL...
 Pagina 18

más. Los efectos del tratamiento en el subgrupo de pacientes que habían sido tratados previamente con un inhibidor de VEGF antes de la participación en el estudio fueron similares a los observados en aquellos pacientes que no habían recibido un inhibidor de VEGF antes de la participación en el estudio.

Los pacientes con enfermedad bilateral eran elegibles para recibir tratamiento anti-VEGF en el ojo contralateral. En el estudio VISTA^{EMD}, 198 (64.5%) pacientes de EYLIA recibieron inyecciones bilaterales de EYLIA; en el estudio VIVID^{EMD}, 70 (26%) pacientes de EYLIA recibieron un tratamiento anti-VEGF diferente en el ojo contralateral.

Pacientes geriátricos

En los estudios de EMD de fase III, aproximadamente el 47% (268/576) de los pacientes aleatorizados al tratamiento con EYLIA tenía 65 años de edad o más y aproximadamente el 9% (52/576) tenía 75 años de edad o más.

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 en pacientes con DMAE, las concentraciones plasmáticas máximas de aflibercept libre ($C_{máx}$ sistémica) fueron bajas, con una media de aproximadamente 0,02 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (rango: 0 a 0,054 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 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.

La concentración plasmática máxima media de aflibercept libre es aproximadamente 50 a 500 veces inferior a la concentración de aflibercept requerida para inhibir la actividad biológica del VEGF sistémico un 50% en modelos animales en donde se observaron cambios en la presión arterial luego de que niveles circulantes de aflibercept libre alcanzaron aproximadamente 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ y regresaron al valor basal cuando los niveles cayeron aproximadamente 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$. 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 en un estudio de voluntarios sanos. Por tanto, son improbables los efectos farmacodinámicos sistémicos como cambios en la presión arterial.

Estos resultados farmacocinéticos fueron consistentes en subestudios farmacocinéticos en pacientes con OVCR, EMD con $C_{máx}$ media de aflibercept libre en plasma en un rango de 0,03 a 0,05 $\mu\text{g}/\text{mL}$ en valores individuales que no exceden 0,14 $\mu\text{g}/\text{mL}$. A partir de entonces, las

SU VIGILANCIA

APROBADA
EYLER S.A.

PLB_Eylia_CCDS7+8

Ricardo Gutiérrez 9652 - (B1605EMD) M.C.
VERÓNICA

FARMACÉUTICA S.A.
DIRECCIÓN TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL N° 10...

límite inferior de la cuantificación general dentro de una semana; concentraciones indetectables se alcanzaron antes de la siguiente administración después de 4 semanas en todos los pacientes.

Eliminación

No se han realizado estudios de metabolismo ya que EYLIA es un producto terapéutico basado en proteínas.

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.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

No se han realizado estudios específicos con EYLIA en pacientes con insuficiencia renal. El análisis farmacocinético de pacientes con DMAE húmeda en el estudio VIEW2, de los que el 40% tenía insuficiencia renal (24% leve, 15% moderada y 1% severa), no reveló diferencias con respecto a las concentraciones plasmáticas de principio activo después de la administración intravítrea cada 4 u 8 semanas.

Se observaron resultados similares en pacientes con OVCR en el estudio GALILEO.

Se observaron resultados similares en pacientes con EMD en el estudio VIVID.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se han realizado estudios especiales o formales con EYLIA en pacientes con insuficiencia hepática.

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.

Se observaron erosiones y ulceraciones del epitelio respiratorio en los cornetes nasales de monos tratados con aflibercept por vía intravítrea a exposiciones sistémicas superiores a la exposición máxima humana. La exposición sistémica basada en la $C_{máx}$ y el AUC de aflibercept libre fueron aproximadamente 200 y 700 veces mayores, respectivamente, cuando se compararon con los valores correspondientes observados en humanos después de una dosis intravítrea de 2 mg. Al nivel sin efecto adverso observable (NOAEL) de 0,5 mg/ojo en monos, la exposición sistémica fue 42 y 56 veces mayor basada en la $C_{máx}$ y el AUC, respectivamente.

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 embriofetal en conejas gestantes con administración intravenosa (3 a 60 mg/kg) así como con administración subcutánea (0,1 a 1 mg/kg). El NOAEL materno fue a la dosis de 3 mg/kg o 1

SILVIA APRIZIO

AVILA 3404

AVILA 3404

AVILA 3404

AVILA 3404

AVILA 3404

AVILA 3404

AVILA 3404

PLB_Eylia_CCDS7+8

VERONICA CASAS
Ricardo Gutiérrez 3382 - (B1605EH)

CO-DIRECTOR
MATRÍCULA PROFESIONAL Nº

Página 20

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 AUC 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 intravítrea de 2 mg. Los efectos sobre la fertilidad femenina y masculina se evaluaron como parte de un estudio de 6 meses en monos con administración intravenosa de aflibercept a dosis en el rango de 3 a 30 mg/kg. Se observaron menstruaciones ausentes o irregulares asociadas a alteraciones en los niveles de hormonas femeninas de la reproducción y cambios en la motilidad y morfología de los espermatozoides a todos los niveles de dosis. En base a la $C_{máx}$ y al AUC de aflibercept libre observados con la dosis intravenosa de 3 mg/kg, las exposiciones sistémicas fueron aproximadamente 4900 y 1500 veces mayores, respectivamente, que la exposición observada en humanos después de una dosis intravítrea de 2 mg. Todos los cambios fueron reversibles.

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®, se han asociado a endoftalmitis (ver sección "*Eventos adversos*"). Siempre que se administre EYLIA® 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® (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 adecuados tanto de la presión intraocular como de la perfusión de la cabeza del nervio óptico.

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*").

SILVIA PATRIZIO

COOPERADA

BAYER S.A.

R. Carretera 3052 - (61605EH) Munro

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 1652 - (61605EH) Munro
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 13110

EYLIA® no debe usarse 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 deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante al menos 3 meses después de la última inyección intravítrea de EYLIA®.

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 3.006 pacientes tratados con EYLIA® constituyeron la población de seguridad en los ocho estudios de fase III. Entre estos, 2.405 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 intravítreas con EYLIA e incluyeron endoftalmítis, desprendimiento de la retina, cataratas traumáticas, cataratas, desprendimiento vítreo, y aumento de la presión intraocular.

Los eventos adversos observados más frecuentemente (en al menos 5% de los pacientes tratados con EYLIA) fueron hemorragia conjuntival (24,5%), dolor ocular (9,9%), aumento de la presión intraocular (6,9%), desprendimiento vítreo (6,6%), moscas volantes (6,5%) y cataratas (6,5%).

En los estudios de DMAE húmeda, 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 (serias y no serias) de los ocho estudios de fase III de las indicaciones DMAE húmeda, OVCR, EMD 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:

SILVIA PARRIZIO
 FARMACIA
 S.A.
 R. CALLES 1002 - (100500) Munro

BAYER S.A.
 Ricardo Gutiérrez 3002 - (E100500) Munro
 VERÓNICA CASARÓ
 FARMACÉUTICA
 CO-DIRECCIÓN

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), muy poco frecuentes ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$).

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 (datos combinados de estudios de fase III para las indicaciones DMAE húmeda, OVCR y EMD)

Clase de órgano o sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Muy poco frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	
Trastornos oculares	Hemorragia conjuntival,	Desgarro del epitelio pigmentario retiniano*, Desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano*, Cataratas, Cataratas nucleares, Cataratas subcapsulares, Erosión corneal, Abrasión corneal, Aumento de la presión intraocular, Visión borrosa, Moscas volantes, Edema corneal, Desprendimiento vítreo, Dolor en el lugar de la inyección, Sensación de cuerpo extraño en los ojos, Aumento del lagrimeo,	Endoftalmitis**, Desprendimiento retiniano, Desgarro retiniano, Iritis, Iridociclitis, Cataratas corticales, Opacidades lenticulares, Defecto del epitelio corneal, Turbidez del humor acuoso de la cámara anterior	Vitritis, Uveítis, Cataratas traumáticas, Hipopión

SILVIA FABRIZIO
APODERADA
BAYER
R. Gutiérrez (505EHD) Munro

BAZAR S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B 505EHD) Munro
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 13



		Dolor ocular, Edema palpebral, Hemorragia en el lugar de la inyección, queratitis punteada Hiperemia conjuntival, Hiperemia ocular		
--	--	--	--	--

*Condiciones conocidas asociadas con DMAE húmeda. Observadas sólo en los estudios de DMAE húmeda.

** Endoftalmitis de cultivo positivo y cultivo negativo

Además, 157 pacientes de DMAE húmeda fueron tratados durante 44 meses en una extensión a largo plazo de los ensayos clínicos de fase I y fase II. El perfil de seguridad fue consistente con el observado en los ensayos clínicos de fase III de DMAE húmeda.

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.

Los ETA, definidos por criterios de Colaboración de Ensayistas Antiplaquetarios (APTC), incluyen infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal o muerte vascular (incluyendo muertes de causa desconocida). La incidencia en los estudios de DMAE húmeda VIEW1 y VIEW2 durante las 96 semanas de duración del estudio fue de 3.3% (60 de 1824) en el grupo combinado de pacientes tratados con EYLIA®, en comparación con el 3.2% (19 de 595) en los pacientes tratados con ranibizumab.

La incidencia de los ETA según APTC en los estudios de OVCR (GALILEO Y COPERNICUS) en la duración del estudio de 76/100 semanas fue de 0.6% (2 de 317) en pacientes tratados con al menos una dosis de EYLIA® en comparación con el 1.4% (2 de 142) en el grupo de pacientes que recibió sólo el tratamiento simulado.

La incidencia de los ETA según APTC en los estudios de EMD (VISTA^{EMD} y VIVID^{EMD}) en la duración de los estudios de 52 semanas fue de 3.3% (19 de 578) en el grupo combinado de pacientes tratados con EYLIA en comparación con el 2.8% (8 de 287) en el grupo de control.

Inmunogenicidad

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

SILVIA FABRIZIO
APODERADA
BAYER S.A.
R. (Cédulas) - (1606EHD) Munt...

CS

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 652 (1606EHD) Munt...
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA

2347



por EYLIA 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 EYLIA fue 1%-3%, aproximadamente, en todos los grupos de tratamiento. Después de la administración de EYLIA por un máximo de 96 semanas (DMAE húmeda), 76 semanas (OVCR), o 52 semanas (EMD), se detectaron anticuerpos contra EYLIA 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 EYLIA parece ser muy bajo.

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 use el vial si son visibles partículas, turbidez o decoloración.

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

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

SILVIA FABRIZIO
APODEADA
B. A.
R. Gutiérrez 3052 - (B1605EHD) Munro

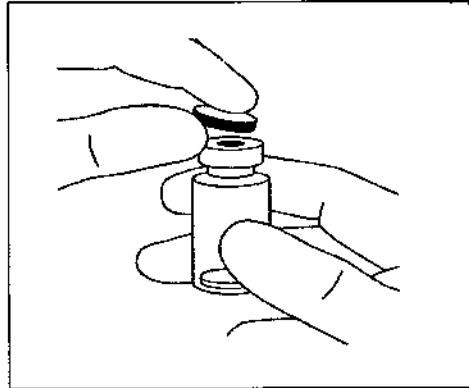
BATER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3052 - (B1605EHD) Munro
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 13.147

2347

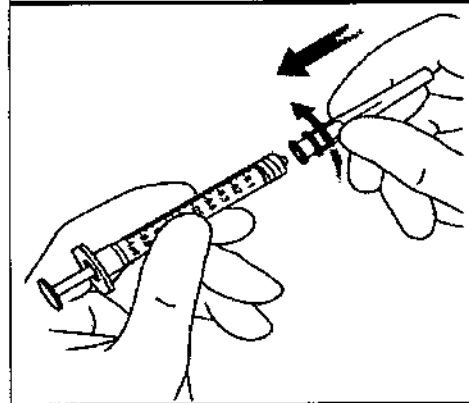


Viales:

1. Quitar la tapa de plástico y desinfectar la parte exterior del tapón de goma del vial.

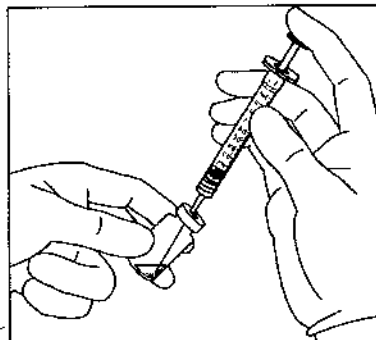


2. Acoplar la aguja con filtro de 18 G y 5 micras suministrada en el estuche a una jeringa Luer-lock estéril de 1 mL.



3. Introducir la aguja con filtro en el centro del tapón del vial hasta que la aguja esté totalmente introducida en el vial y la punta contacte el fondo o el extremo inferior del vial.

4. Usando técnica aséptica, extraer todo el contenido del vial de EYLIA® en la jeringa, manteniendo el vial en una posición vertical, ligeramente inclinado para facilitar la extracción completa. Para que no entre aire, asegurarse de que el bisel de la aguja con filtro esté sumergido en el líquido. Continuar inclinando el vial mientras lo retira, manteniendo el bisel de la aguja con filtro sumergido en el líquido.

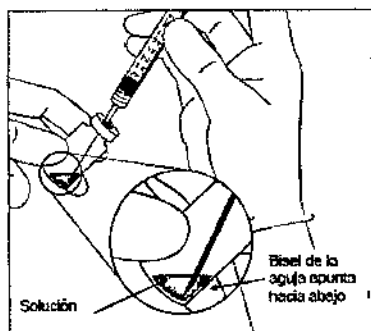


JILVIA FABRIZIO
APODERADO
BAYER S.A.
Calle 3052 - (81605EH) Munro

Ch

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3052 - (81605EH) Munro
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 13.110

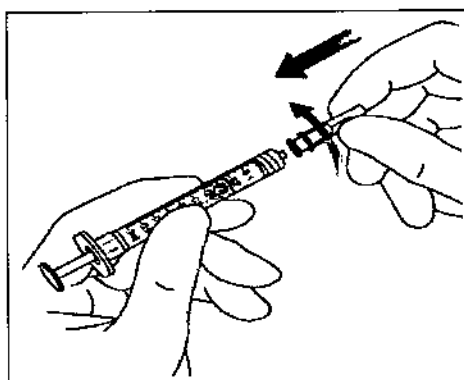
2347



5. Asegurarse de que el vástago del émbolo se ha retirado suficientemente cuando vacíe el vial para vaciar completamente la aguja con filtro.
6. Quitar la aguja con filtro y desecharla adecuadamente.

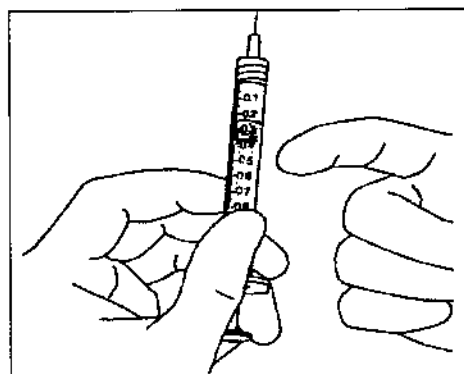
Nota: la aguja con filtro **no** debe utilizarse para la inyección intravítrea.

7. Usando técnica aséptica, enroscar 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.

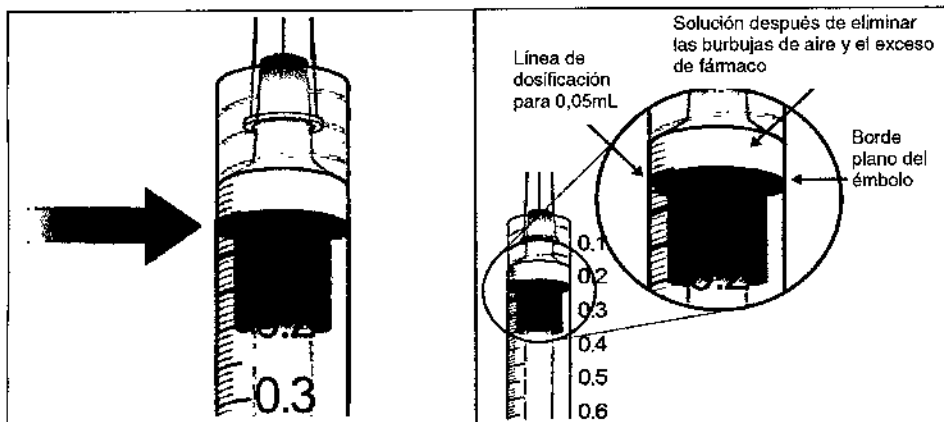
9. Sujetar la jeringa con la aguja hacia arriba, comprobar que no hay burbujas en la jeringa. Si hay burbujas, golpear suavemente la jeringa con los dedos hasta que las burbujas se desplacen a la parte superior.



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

SILVIA FAUSTINO
AFODERZADA
BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605CHD) Montevideo

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605CHD) Montevideo
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 1344



PRESENTACIÓN

Viales:

Cada estuche incluye un vial de vidrio de tipo I que contiene un volumen de llenado de 278 μ L 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. 57114

Venta bajo receta archivada.

CCDS 7+8 SILVIA FERRAZIO

[Signature]
R. GUTIÉRREZ 3652 - (B1605EHD) Munro

[Signature]
BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
VERÓNICA CASARÓ
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 12 111