



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-2537-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Viernes 16 de Marzo de 2018

Referencia: 1-47-1110-1527-17-1

VISTO el Expediente N° 1-47-1110-1527-17-1 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, prospectos e información para el paciente, para la especialidad medicinal denominada EYLIA/AFLIBERCEPT, forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE INTRAVITREA, autorizado por el certificado N° 57.114.

Que la documentación presentada se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463, Decreto N° 150/92.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgados en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición N° 6077/97.

Que de fojas 277 a 279 obra el Informe Técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 de fecha 16 de diciembre del 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º. - Autorízase a la firma BAYER S.A. los nuevos rótulos, prospectos e información para el paciente presentados para la especialidad medicinal denominada EYLIA/AFLIBERCEPT, forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE INTRAVITREA, autorizado por el Certificado N° 57.114.

ARTÍCULO 2º.- Acéptese el texto de Rótulos que consta en el Anexo IF2018-06763080-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 3º.- Acéptese el texto de Prospectos que consta en el Anexo IF2018-06762976-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 4º.- Acéptese el texto de Información para el paciente que consta en el Anexo IF-2018-06762940-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 5º.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición y Anexo; gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-47-1110-1527-17-1

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.03.16 09:32:30 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUI1
30715117564
Date: 2018.03.16 09:32:33 -0300



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 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.

FORMA FARMACÉUTICA

Solución para inyección intravítrea.

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

PRESENTACIÓN

Viales:

1 vial x100 µL y agua con filtro para uso intravítreo

PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Vial de un solo uso.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños.

Lea el prospecto 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.

Lote:

Vencimiento:

Fabricante

IF-2018-06763080-APN-DECBR#ANMAT



Vial:

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

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

Acondicionado por: Bayer AG, Berlín, Alemania.

Bajo licencia de: Bayer 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

IF-2018-06763080-APN-DECBR#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018.- Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-06763080-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 14 de Febrero de 2018

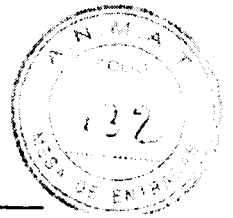
Referencia: ROTULO 1110-1527-17-1

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.02 14 09:22:24 -03'00'

Patricia Ines Aprea
Jefe I
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.02 14 09:22:25 -03'00'



Proyecto de Prospecto

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 estéril, transparente, incolora a amarillo 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 secundario a la oclusión de la rama de la vena de la retina (ORVR).
- edema macular diabético (EMD).
- neovascularización coroidea miópica (NVC miópica).

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.

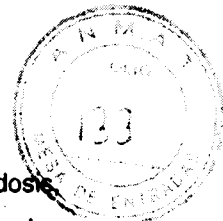
Pauta posológica

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

La dosis recomendada de EYLIA® es 2 mg de aflibercept, equivalente a 50 µL.

[Handwritten signature]
FICAP
S. L.

IF-2018-06762976-ARN-DECBR#ANMAT



El tratamiento con EYLIA® se inicia con una inyección mensual para las tres primeras dosis, seguido de una inyección cada 2 meses. No es necesario realizar un monitoreo entre las inyecciones.

Tras los primeros 12 meses de tratamiento con EYLIA®, en función de los resultados visuales y/o anatómicos, el intervalo entre tratamientos puede ampliarse, como en una pauta posológica de "tratar y extender", aumentando gradualmente los intervalos entre tratamientos para mantener unos resultados visuales y/o anatómicos estables, aunque no se dispone de datos suficientes para concretar la duración de estos intervalos. Si se observa un deterioro de los resultados visuales y/o anatómicos, se debe reducir el intervalo entre dosis según corresponda. Por lo tanto, el programa de monitorización se determinará según criterio médico y puede ser más frecuente que el programa de administración de las inyecciones.

-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 (cada 4 semanas).

El intervalo entre dos dosis no debe ser menor a un mes (4 semanas).

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

El tratamiento se administra mensualmente (cada 4 semanas) y de forma continuada hasta que los resultados visuales y/o anatómicos son estables. Pueden requerirse tres o más inyecciones.

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 (régimen de tratar y extender). 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 secundario a la oclusión de la rama de la vena de la retina (ORVR)

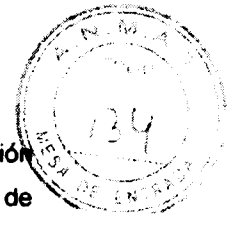
La dosis recomendada de EYLIA® es de 2 mg de aflibercept (equivalente a 50 microlitros de solución para inyección).

Posterior a la inyección inicial, el tratamiento se debe administrar mensualmente (cada 4 semanas) hasta la estabilización de los resultados visuales y/o anatómicos. Pueden requerirse tres o más inyecciones. El intervalo entre dos dosis no debe ser menor a un mes (4 semanas).

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

RICARDO S. [Signature]

IF-2018-06762976-APN-DECBR#ANMAT



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). El tratamiento con EYLIA® se inicia con una inyección mensualmente durante las primeras 5 dosis consecutivas, seguidas por una inyección cada 2 meses. No hay requerimiento alguno de monitoreo entre las inyecciones.

Tras los primeros 12 meses de tratamiento con EYLIA®, en función de los resultados visuales y/o anatómicos, el intervalo entre tratamientos puede ampliarse, como en una pauta posológica de "tratar y extender", aumentando gradualmente los intervalos entre tratamientos para mantener unos resultados visuales y/o anatómicos estables, aunque no se dispone de datos suficientes para concretar la duración de estos intervalos. Si se observa un deterioro de los resultados visuales y/o anatómicos, se debe reducir el intervalo entre dosis según corresponda. Por lo tanto, el programa de monitorización se determinará según criterio médico y puede ser más frecuente que el programa de administración de las inyecciones.

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

- Neovascularización coroidea miópica (NVC miópica)

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

Solo deben administrarse dosis adicionales si los resultados visuales y anatómicos indican que la enfermedad persiste. Las recurrencias se tratan como manifestaciones nuevas de la enfermedad.

El programa de monitorización se determinará según criterio médico.

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

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática y/o renal

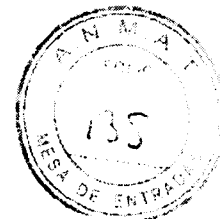
No se han realizado estudios específicos en pacientes con insuficiencia hepática y/o renal con EYLIA®.

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.

Handwritten signature and stamp
IF-2018-06762976-APN-DECBR#ANMAT



Niños y adolescentes:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de EYLIA® en niños y adolescentes. No existe una recomendación de uso específica para EYLIA® en la DMAE húmeda, OVCR, ORVR, EMD y NVC miópica en la población pediátrica.

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.

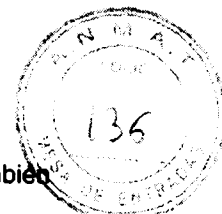
Aflibercept es una proteína de fusión recombinante compuesta de porciones de dominios extracelulares del receptor 1 y 2 del VEGF humano que se fusionan al fragmento Fc de la IgG1 humana.

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

Mecanismo de Acción

El factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A) y el factor de crecimiento placentario (PIGF) son miembros de la familia del VEGF de factores angiogénicos que pueden actuar como potentes factores mitogénicos, quimiotácticos y de permeabilidad vascular para las células endoteliales. El VEGF actúa por vía de dos receptores de las tirosinquinasa, VEGFR-1 y VEGFR-2, presentes en la superficie de las células endoteliales. El PIGF 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

IF-2018-06762976-APN-DECBR#ANMAT



permeabilidad vascular. El PIGF 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 PIGF 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 PIGF-2 humano es 0,36 pM. La KD de unión al PIGF-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.

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.

IF-2018-06762976-APN-DECBR#ANMAT



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 100 y 76 respectivamente 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

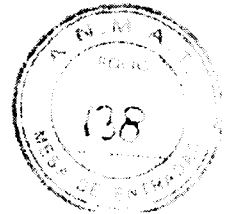
Resultados de eficacia	COPERNICUS					
	24 semanas		52 semanas		100 semanas	
	Control (N = 73)	EYLIA 2 mg cada 4 semanas (N = 114)	Control ^{C)} (N = 73)	EYLIA 2 mg (N = 114)	Control ^{C,D)} (N = 73)	EYLIA ^{D)} 2 mg (n = 112)
Cambio medio en el espesor de la retina desde el inicio	-145	-457	-382	-413	-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

REVISOR
SILVIA
[Handwritten signature]

IF-2018-06762976-APN-DECBR#ANMAT



- 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 $\leq 20/200$)
- 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.
- 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.

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

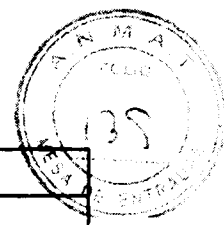
En ORVR, la isquemia retiniana tiene lugar, produce la señal y liberación de VEGF que a su vez desestabiliza las uniones estrechas entre las células endoteliales y promueve su proliferación. La sobre regulación de VEGF está asociada con la ruptura de la barrera hemato-retiniana y este incremento de la permeabilidad vascular resulta en edema retinal, estimulación del crecimiento de las células endoteliales y neovascularización.

En pacientes tratados con EYLIA® (una inyección cada mes durante seis meses), no hubo una respuesta consistente, rápida y robusta en la morfología (espesor central de la retina [ECR] según la evaluación de OCT). Hubo una mejora significativa a nivel estadístico en el grupo de EYLIA® 2 mg en comparación con el grupo control a la semana 24 (-280 micrones frente a -128 micrones). A la semana 24, el intervalo de dosis se extendió a cada 2 meses y los resultados anatómicos se mantuvieron.

El espesor de la retina en OCT en la semana 24 en comparación con el valor basal fue una variable secundaria de eficacia en el estudio VIBRANT. Esta disminución del valor basal se mantuvo hasta la semana 52 a favor de EYLIA®.

Tabla 2: Parámetro farmacodinámico en la semana 24 y en la semana 52 (análisis completo con LOCF) en el estudio VIBRANT

IF-2018-06762976-APN-DECBR#ANMAT



Resultados de eficacia	VIBRANT			
	24 Semanas		52 Semanas	
	EYLIA 2 mg cada 4 semanas (N = 91)	Control activo (Laser) (N = 90)	EYLIA 2mg cada 8 semanas ^{B)} (N=91)	Control activo ^{C)} (N=90)
Cambio medio en el espesor de la retina desde el inicio	-280	-128	-284	-249
Diferencia en MC media ^{A)} (IC del 95%) Valor p	-149 (-180, -117) p < 0.0001		-30 (-55,-4) p=0,0218	

A) EYLIA® administra 2 mg cada 4 semanas hasta la semana 24.

El tratamiento con láser administrado en el día 1.

La última observación realizada (LOCF por sus siglas en inglés) se utilizó para imputar los datos faltantes. La diferencia fue: grupo EYLIA® menos grupo de láser. La estimación puntual, el intervalo de confianza del 95% (IC), y el valor-p se basaron en un modelo de análisis de la covarianza (ANCOVA) con medición basal como covariable y el grupo de tratamiento, la región y la mejor agudeza visual corregida basal (MAVC ≤ 20/200 y MAVC > 20/200) como factores fijos.

B) Desde la semana 24 del intervalo de tratamiento, en el grupo de tratamiento con EYLIA® fue extendido para todos los sujetos desde 4 semanas a 8 semanas por 48 semanas.

C) Comenzando en la semana 24, los sujetos en el grupo control con láser pudieron recibir tratamiento de rescate con EYLIA®, si alcanzaron al menos un criterio pre-específico de elegibilidad. Un total de 67 sujetos de este grupo recibieron el tratamiento de rescate con EYLIA®. El régimen definido para el rescate con EYLIA® fue de tres veces con EYLIA® 2 mg cada 4 semanas, seguidas de inyecciones cada 8 semanas.

Edema macular diabético (EMD)

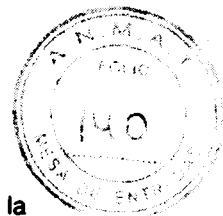
El edema macular diabético se caracteriza por el aumento de la permeabilidad vascular y daño de los capilares retinianos, lo cual puede llevar a la pérdida de la agudeza visual.

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 100 fue estadísticamente significativo a favor de EYLIA®.

Neovascularización coroidea miópica (NVC miópica)

La neovascularización coroidea miópica (NVC miópica) es una causa frecuente de pérdida de la visión en adultos con miopía patológica. Como consecuencia de las rupturas de la membrana de Bruch, se desarrolla la NVC miópica como mecanismo de cicatrización de

IF-2018-06762976-APN-DECBR#ANMAT



heridas y al mismo tiempo, esta representa el evento más amenazante para la visión en la miopía patológica.

En pacientes tratados con EYLIA® en el estudio MYRROR (una inyección administrada al inicio de la terapia, inyección adicional administrada en caso de persistencia o recurrencia de la enfermedad) el espesor retiniano evaluado por OCT disminuyó poco después del inicio del tratamiento y el tamaño medio de las lesiones de NVC se redujo. El cambio medio en el ERC desde el valor basal hasta la semana 24 fue estadísticamente significativo a favor de EYLIA®.

Tabla 4: Parámetro farmacodinámico en la semana 24 y semana 48 en el estudio MYRROR (grupo total para análisis con LOCF ^{A)})

Resultados de eficacia	MYRROR			
	24 semanas		48 semanas	
	EYLIA 2 mg ^{B)} (N = 90)	Inyección Simulada (N= 31)	EYLIA 2 mg ^{C)} (N = 90)	Inyección Simulada/ EYLIA 2 mg ^{D)} (N = 31)
Cambio medio en el espesor retinal central con respecto al valor basal	-79	-4	-83	-57
Diferencia en la media de MC ^{E,F,G,H)} (IC del 95%) Valor de p	-78 (-109, -47) p < 0.0001		-29 (-60; 2) P = 0.0650	

- A) LOCF: Última observación realizada
- B) EYLIA® 2 mg administrado al inicio y, potencialmente, cada 4 semanas en caso de persistencia o recurrencia de la enfermedad.
- C) EYLIA® 2mg administrado desde la semana 24 a la semana 44 potencialmente cada 4 semanas en caso de enfermedad persistente o recurrente.
- D) Inyección obligatoria de EYLIA® 2 mg en la semana 24 y posteriormente potencialmente cada 4 semanas en caso de enfermedad persistente o recurrente hasta la semana 44.
- E) La diferencia es EYLIA® 2 mg menos la aplicación simulada en la semana 24. La diferencia es EYLIA® 2mg menos la aplicación simulada / EYLIA® 2mg en la semana 48.
- F) Media de MC: Media de mínimos cuadrados derivada de un modelo ANCOVA.
- G) IC: Intervalo de confianza.
- H) Diferencia media de MC e IC del 95% basados en un modelo ANCOVA con grupo de tratamiento y país (designaciones de países) como efectos fijos y MAVC basal como covariable.

Eficacia clínica

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

IF-2018-06762976-APN-DECBR#ANMAT



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.

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.

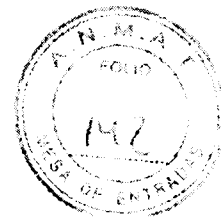
En el estudio VIEW1, en la semana 52, el 95.1% de pacientes del grupo de tratamiento EYLIA® 2 mg cada 8 semanas, el 95.1% de pacientes en el grupo de tratamiento EYLIA® 2 mg cada 4 semanas y el 95.9% de pacientes en el grupo de tratamiento EYLIA® 0.5 mg cada 4 semanas mantuvieron la visión, en comparación 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 5: Resultados de eficacia en la semana 52 (análisis primario) y semana 96; datos combinados de los estudios VIEW 1 y VIEW2

IF-2018-06762976-APN-DECBR#ANMAT



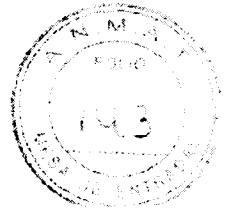
Resultado de eficacia	EYLIA		Ranibizumab	
	2 mg cada 8 semanas^{E)}		0.5 mg cada 4 semanas	
	(N= 607)		(N = 595)	
	52 Semanas	96 Semanas	52 Semanas	96 Semanas
Número medio de inyecciones desde el inicio	7.6	11.2	12.3	16.5
Número medio de inyecciones durante el segundo año (Semana 52 a 96)		4,2		4,7
Proporción 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

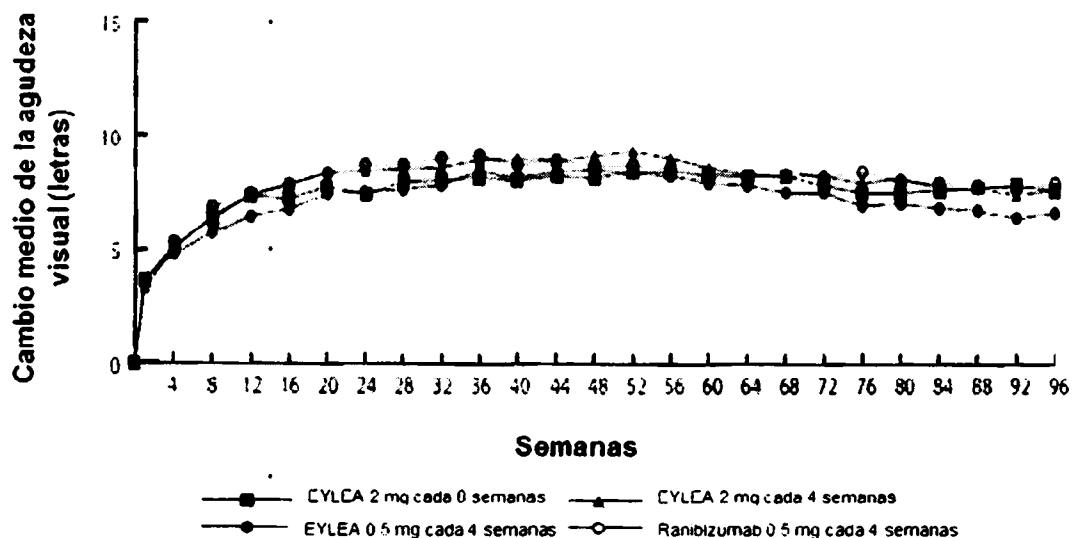
MC: Media de mínimos cuadrados derivada del análisis de la covarianza (ANCOVA)

IF-2018-06762976-APN-DECBR#ANMAT



- 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®.
- 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.

IF-2018-06762976-APN-DECBR#ANMAT



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.

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.

SF

IF-2018-06762976-APN-DECBR#ANMAT

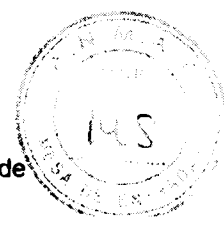
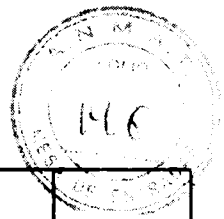


Tabla 6: Resultados de eficacia en la semana 24, la semana 52 y la semana 76/100 (Grupo de análisis completo con LOCF^C) en COPERNICUS y GALILEO

Resultados de eficacia	COPERNICUS					
	24 Semanas		52 Semanas		100 Semanas	
	Control (N = 73)	EYLIA 2 mg cada 4 semanas (N = 114)	Control ^E (N = 73)	EYLIA 2 mg (N = 114)	Control ^{E,F} (N = 73)	EYLIA ^F 2 mg (N = 114)
Proporción de pacientes que obtuvieron al menos 15 letras en el MAVC ^C desde el valor basal	12%	56%	30%	55%	23.3%	49.1%
Diferencia ponderada ^{A,B,E,F} (IC del 95%) valor de p		44.8% (33.0, 56.6) p < 0.0001		25.9% (11.8, 40.1) p = 0.0006		26.7% (13.1, 40.3) p = 0.0003
Cambio medio en el MAVC medido por el puntaje de letras ETDRS ^C desde el valor basal (DE)	-4.0 (18.0)	17.3 (12.8)	3.8 (17.1)	16.2 (17.4)	1.5 (17.7)	13.0 (17.7)
Diferencia en MC ^{A,C,D,E,F} (IC del 95%) valor de p		21.7 (17.4, 26.0) p < 0.0001		12.7 (7.7, 17.7) p < 0.0001		11.8 (6.7, 17.10) p < 0.0001

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 ^G (N = 68)	EYLIA ^G 2 mg (N = 103)
Proporción de pacientes que obtuvieron al menos	22%	60%	32%	60%	29.4%	57.3%

IF-2018-06762976-APN-DECBR#ANMAT

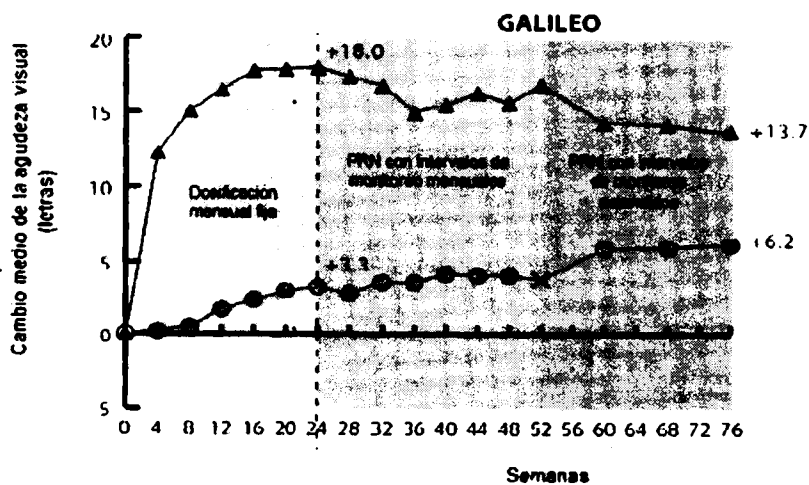
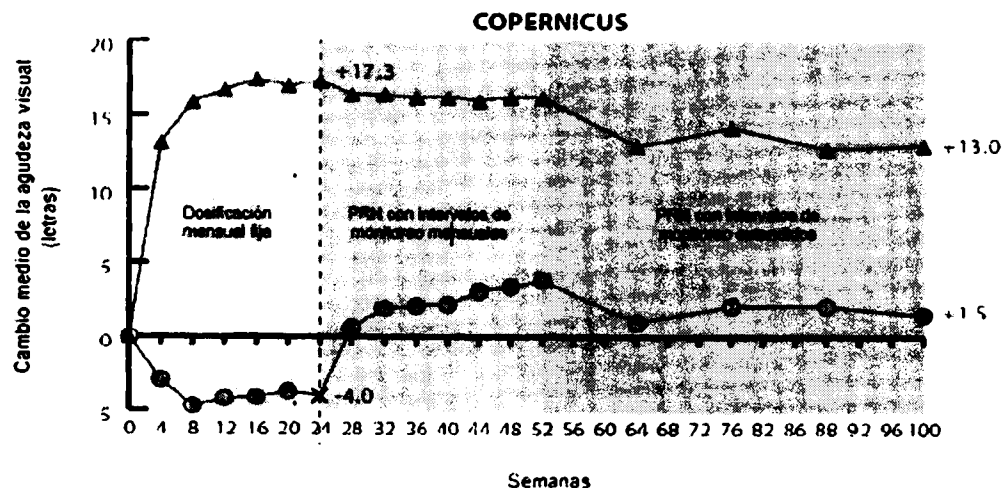


15 letras en el MAVC ^{C)} desde el valor basal						
Diferencia ponderada ^{A,B,E,G)} (IC 95%)		38.3% (24.4, 52.1)		27.9% (13.0, 42.7)		28.0% (13.3, 42.6)
Valor p		p < 0.0001		p = 0.0004		p=0.0004
Cambio medio en el MAVC medido por el puntaje de letras ETDRS ^{C)} desde el valor basal (DE)	3.3 (14.1)	18.0 (12.2)	3.8 (18.1)	16.9 (14.8)	6.2 (17.7)	13.7 (17.8)
Diferencia en MC media ^{A,C,D,E,G)} (IC 95%)		14.7 (10.8, 18.7)		13.2 (8.2, 18.2)		7.6 (2.1, 13.1)
Valor p		p < 0.0001		p < 0.0001		p=0.0070

- A) La diferencia es EYLIA® 2 mg cada 4 semanas menos el control
- 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 ≤ 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 ≤ 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)

IF-2018-06762976-APN-DECBR#ANMAT



▲ EYLEA 2 mg ● Grupo control

X Indica el cambio del grupo de control al tratamiento con PRN con EYLEA 2 mg

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).

3852
210

IF-2018-06762976-APN-DECBR#ANMAT



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

La seguridad y eficacia de EYLIA® se evaluaron en un estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, con control activo, en pacientes con edema macular secundario a ORVR que incluía Hemi-oclusión venosa retiniana. Un total de 181 pacientes fueron tratados y evaluados en eficacia (91 con EYLIA®) en el estudio VIBRANT. En el estudio, los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una relación de 1:1 a 2 mg EYLIA® administrado cada 4 semanas (2Q4) con un total de 6 inyecciones o la fotocoagulación con láser que se administraba al inicio del estudio (grupo de control de láser). Los pacientes en el grupo de control con láser podían recibir una fotocoagulación con láser adicional (llamado "tratamiento láser de rescate") a partir de la semana 12 si cumplían, al menos, con un criterio de tratamiento de rescate especificado en forma previa. El intervalo mínimo entre los tratamientos de fotocoagulación fue de 12 semanas. Luego de la semana 24, los pacientes del grupo EYLIA® recibieron 2 mg cada 8 semanas, hasta la semana 28, y los pacientes del grupo control podían recibir tratamiento con EYLIA® 2 mg, si cumplían, al menos, con un criterio de rescate especificado en forma previa. El tratamiento de rescate de EYLIA® consistía en un régimen fijo con una administración de EYLIA® 2 mg cada 4 semanas (2Q4) por 3 intervalos de tratamiento seguida de inyecciones intravítreas cada 8 semanas, hasta la semana 48.

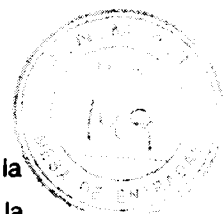
Las edades de los pacientes oscilaron desde 42 hasta 94 años, con una media de 65 años.

En el estudio VIBRANT, el criterio de evaluación primario de eficacia fue la proporción de pacientes que lograron al menos 15 letras en la MAVC en la semana 24 en comparación con el valor basal. En la semana 24, el grupo EYLIA® fue superior al grupo control con láser para el objetivo primario.

Los cambios en la agudeza visual a las semana 24 en comparación con el valor basal fue una variable de eficacia secundaria en el estudio VIBRANT. La diferencia entre los grupos fue significativa estadísticamente a favor de EYLIA®. El curso de la mejora visual fue rápido y se alcanzó la mejora máxima en la semana 12, con una estabilización posterior del efecto en la agudeza visual y el espesor retinal central hasta la semana 24.

Los resultados visuales y anatómicos se mantuvieron con la administración de EYLIA® 2 mg cada 8 semanas a partir de la semana 24 en el grupo de tratamiento de EYLIA®.

IF-2018-06762976-APN-DECBR#ANMAT



En el grupo de láser, 67 pacientes recibieron tratamiento de rescate con EYLIA® a partir de la semana 24. En este grupo de tratamiento, la agudeza visual mejoró en unas 5 letras desde la semana 24 hasta la semana 52.

Los resultados detallados del análisis del estudio VIBRANT se muestran en la tabla y la figura a continuación.

Tabla 7. Resultados de eficacia en la semana 24 y semana 52 (Análisis completo de LOCF) en el estudio VIBRANT

Resultados de eficacia	VIBRANT			
	Semana 24		Semana 52	
	EYLIA 2 mg cada 4 semanas (N = 91)	Control activo (Laser) (N= 90)	EYLIA 2 mg cada 8 semanas (N=91) ^{D)}	Control activo ^{E)} (N=90)
Proporción de pacientes que han obtenido por lo menos 15 letras en MAVC respecto a los valores basales (%)	52.7%	26.7%	57.1%	41.1%
Diferencia ponderada ^{A B} (%) (IC del 95%) Valor p	26.6% (13.0 – 40.1) p = 0.0003		16.2% (2.0, 30.5) p=0.0296	
Cambio en la MAVC media, medida por el puntaje de letras ETDRS desde el inicio (SD)	17.0 (11.9)	6.9 (12.9)	17.1 (13.1)	12.2 (11.9)
Diferencia en la media LS ^{A C} (IC del 95%) Valor p	10.5 (7.1 – 14.0) p<0.0001		5.2 (1.7, 8.7) p=0.0035	

A) La diferencia es EYLIA® 2mg mensualmente menos el control laser

B) La diferencia y el 95% CI está calculada usando el modelo ponderado Mantel-Haenzel ajustado a la región (Norte américa vs Japón) y las categorías de los valores basales de MAVC (>20/200 y <20/200).

C) La diferencia media de LS y el 95% CI basado en el modelo de ANCOVA con el grupo de tratamiento en la categoría de los valores basales MAVC (>20/200 y <20/200) y la región (Norte américa vs Japón) como efectos fijos y la línea basal BCVA como covariable.

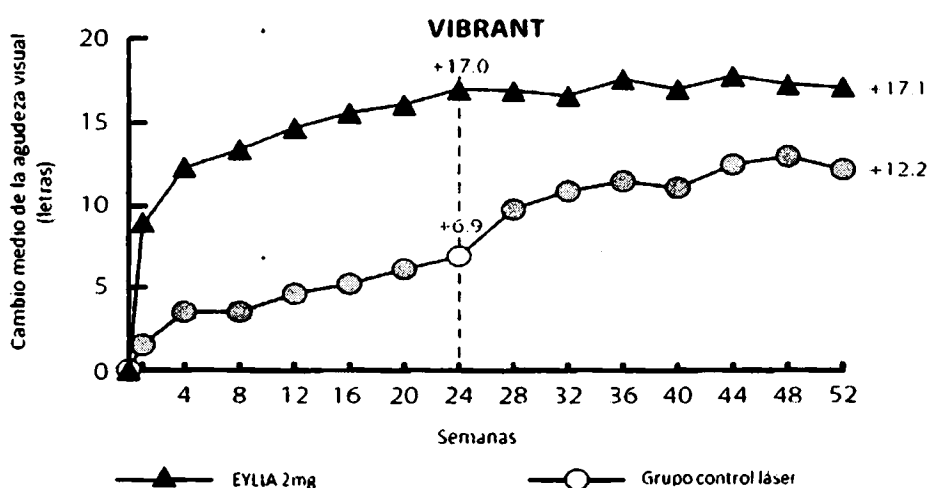
D) Desde la semana 24 el intervalo de tratamiento en el grupo de tratamiento con EYLIA® se extendió para todos los sujetos de 4 semanas a 8 semanas, hasta la semana 48.

IF-2018-06762976-APN-DECBR#ANMAT



E) A partir de la semana 24, los sujetos del grupo de láser podían recibir tratamiento de rescate con EYLIA® si cumplían con al menos un criterio de elegibilidad especificado en forma previa. Un total de 67 sujetos pertenecientes a este grupo recibieron el tratamiento de rescate de EYLIA®. El régimen fijo para el rescate de EYLIA® constaba de tres aplicaciones de 2 mg de EYLIA® cada 4 semanas, seguidas de inyecciones cada 8 semanas.

Figura 3. Cambio medio en la MAVC medida por ETDRS desde el inicio hasta la semana 52 en el Estudio VIBRANT (Análisis completo, LOCF)



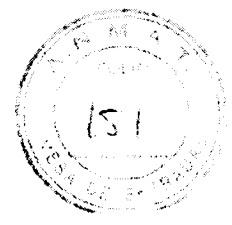
La porción de pacientes perfundidos en el grupo EYLIA® al inicio fue de 60,4% (n=55). En la semana 24, esta proporción aumentó a 80,2% (n=65) y se mantuvo a la semana 52 (77,9%, n=67). La proporción de pacientes perfundidos que comenzaron con una fotocoagulación láser en rejilla fue del 68,9% (n=62) en el punto basal. La proporción de pacientes perfundidos para el momento de la evaluación en la semana 24 en el grupo láser fue de 67,1% (n=55). Los pacientes del grupo de láser fueron elegibles para el tratamiento de rescate con EYLIA® a partir de la semana 24, según el criterio especificado en forma previa. En la semana 52, el 78,0% (n=64) se perfundió en ese tiempo.

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

Los efectos del tratamiento en subgrupos evaluables (por ejemplo, edad, sexo y estado de la perfusión basal de la retina) en el estudio fueron en general consistentes con los resultados en la población general.

Pacientes geriátricos

IF-2018-06762976-APN-DECBR#ANMAT



En el estudio ORVR, aproximadamente el 58% (53/91) de los pacientes asignados al azar al tratamiento con EYLIA® eran 65 años de edad o más, y aproximadamente el 23% (21/91) fueron 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®.

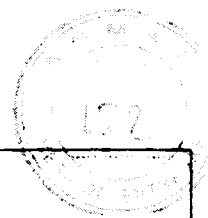
Las edades de los pacientes oscilaban entre los 23 y los 87 años con un promedio de 63 años. En ambos estudios, el criterio de valoración primaria de eficacia fue el cambio medio desde el valor basal de la MAVC en la semana 52 medido por el puntaje de letras ETDRS. Se demostró que tanto el grupo de EYLIA® 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. Este beneficio se mantuvo hasta la semana 100.

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

Tabla 8: Resultados de eficacia en la semana 52 y la semana 100 (grupo total para análisis con TUOD) en los estudios VIVID^{EMD} y VISTA^{EMD}

Resultados de eficacia	VIVID ^{EMD}					
	52 semanas			100 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 = 135)	EYLIA 2 mg cada 4 semanas (N = 136)	Control activo (láser) (N = 132)
Cambio medio en la MAVC	10.7	10.5	1.2	9.4	11.4	0.7

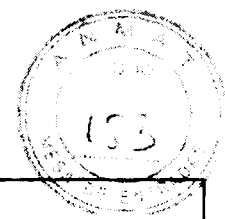
IF-2018-06762976-APN-DECBR#ANMAT



Resultados de eficacia	VIVID ^{EMD}					
	52 semanas			100 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 = 135)	EYLIA 2 mg cada 4 semanas (N = 136)	Control activo (láser) (N = 132)
medido en la MAVC por el puntaje de letras ETDRS ^e desde el valor basal						
Diferencia en la media de MC ^{b, c, e} (IC del 97.5%)	9.1 (6.4, 11.8)	9.3 (6.5, 12.0)		8.2 (5.2, 11.3)	10.7 (7.6, 13.8)	
Proporción de pacientes que obtuvieron al menos 15 letras en la MAVC ^e desde el valor basal	33%	32%	9%	31.1%	38.2%	12.1%
Diferencia ajustada ^{d, c, e} (IC del 97.5%)	24% (13.5, 34.9)	23% (12.6, 33.9)		19% (8.0, 29.9)	26.1% (14.8, 37.5)	

Resultados de eficacia	VISTA ^{EMD}					
	52 semanas			100 semanas		
	EYLIA 2 mg cada 8 semanas ^a (N = 151)	EYLIA 2 mg cada 4 semanas (N = 154)	Control activo (láser) (N = 154)	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 en la	10.7	12.5	0.2	11.1	11.5	0.9

IF-2018-06762976-APN-DECBR#ANMAT



Resultados de eficacia	VISTA ^{EMD}					
	52 semanas			100 semanas		
	EYLIA 2 mg cada 8 semanas ^a (N = 151)	EYLIA 2 mg cada 4 semanas (N = 154)	Control activo (láser) (N = 154)	EYLIA 2 mg cada 8 semanas ^a (N = 151)	EYLIA 2 mg cada 4 semanas (N = 154)	Control activo (láser) (N = 154)
MAVC por el puntaje de letras ETDRS ^e desde el valor basal						
Diferencia en la media de MC ^{b, c, e} (IC del 97.5%)	10.45 (7.7, 13.2)	12.19 (9.4, 15.0)		10.01 (7.0, 13.3)	10.6 (7.1, 14.2)	
Proporción de pacientes que obtuvieron al menos 15 letras en la MAVC ^e desde el valor basal	31%	42%	8%	33.1%	38.3%	13%
Diferencia ajustada ^{d, c, e} (IC del 97.5%)	23% (13.5, 33.1)	34% (24.1, 44.4)		20.1% (9.6, 30.6)	25.8% (15.1, 36.6)	

^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

IF-2018-06762976-APN-DECBR#ANMAT

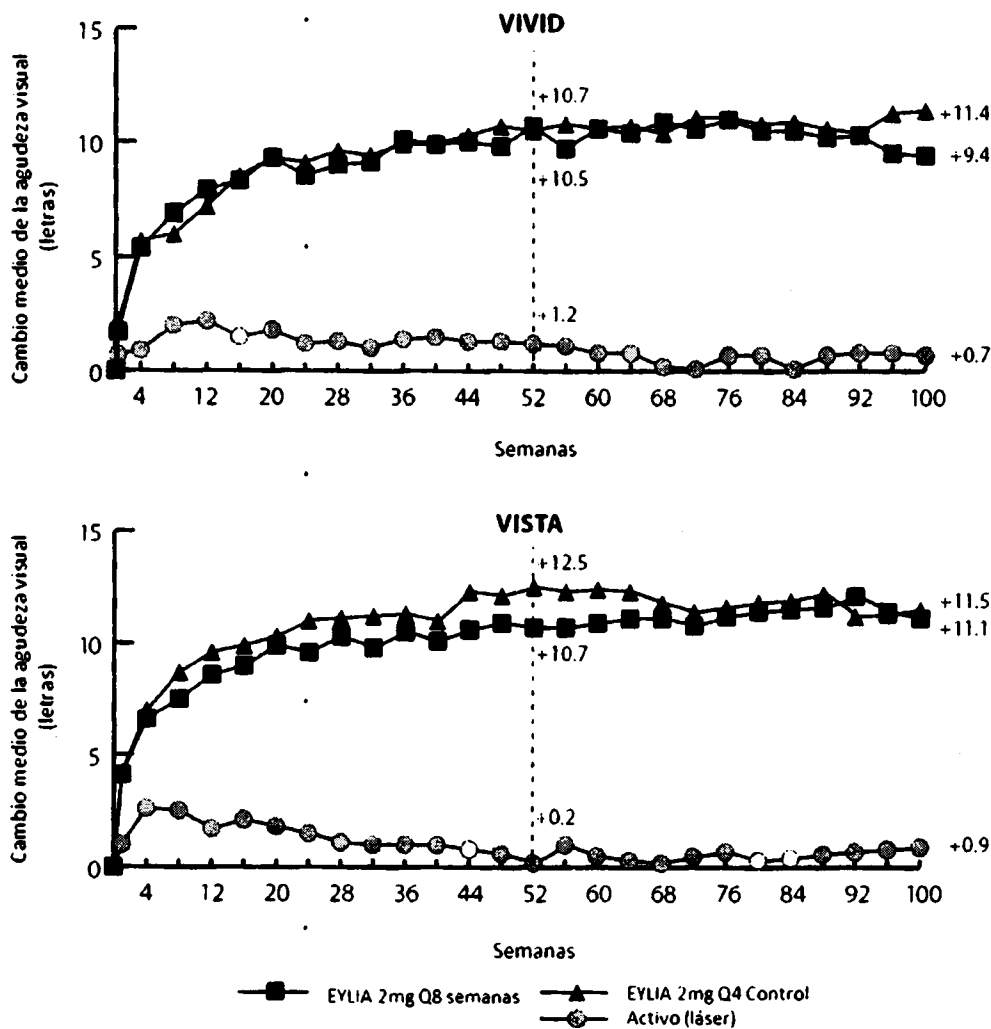


DRSS: Escala de severidad de la retinopatía diabética

IC: Intervalo de confianza

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

Figura 4: Cambio medio en la MAVC medido por el puntaje de letras ETDRS desde el valor basal hasta la semana 100 en los estudios VIVID^{EMD} y VISTA^{EMD}



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 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}, 217 (70.7%) pacientes de EYLIA® recibieron inyecciones bilaterales de EYLIA® hasta la semana 100; en el estudio VIVID^{EMD}, 97 (35.8%) pacientes de EYLIA® recibieron un tratamiento anti-VEGF diferente en el ojo contralateral. Un ensayo comparativo independiente (DRCR.net Protocol T) utilizó una pauta posológica basada en criterios estrictos de retratamiento según OCT y visión. En el grupo de tratamiento con aflibercept (n = 224) en la semana 52, esta pauta de tratamiento dio lugar a pacientes que recibían una media de 9,2 inyecciones, similar al número de dosis administradas en el grupo de EYLIA® 2Q8 en VIVID^{DME} y VISTA^{DME}, mientras que la eficacia global en el grupo de tratamiento con aflibercept en el Protocol T fue comparable al grupo de EYLIA® 2Q8 en VIVID^{DME} y VISTA^{DME}. En el Protocol T se observó una ganancia media de 13,3 letras, con el 42% de pacientes que ganaron al menos 15 letras de visión desde el valor basal. Los perfiles de seguridad ocular y sistémica (incluidos los ATA) fueron similares a VIVID^{DME} y VISTA^{DME}.

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.

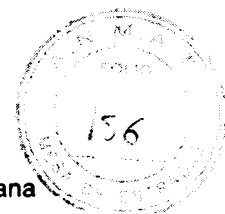
Neovascularización coroidea miópica (NVC miópica)

La seguridad y eficacia de EYLIA® se evaluaron en un estudio aleatorizado, multicéntrico, con doble enmascaramiento, controlado con inyección simulada en pacientes con neovascularización coroidea miópica (NVC miópica). Un total de 121 pacientes fueron tratados y evaluables para eficacia (90 con EYLIA®). Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 3:1 a recibir 2 mg de EYLIA® administrados una vez al inicio del estudio (con una inyección adicional administrada en caso de persistencia o recurrencia de la enfermedad) o al grupo de control, que recibió inyecciones simuladas. En total era posible administrar 6 inyecciones hasta la evaluación del criterio de valoración primario en la semana 24.

Después de los primeros 6 meses, los pacientes aleatorizados inicialmente al tratamiento simulado eran elegibles para recibir la primera dosis de EYLIA® en la semana 24. Después de eso, los pacientes de ese grupo de simulación previo y también los pacientes del grupo aleatorizado inicialmente al tratamiento activo seguían siendo elegibles para recibir inyecciones adicionales en caso de persistencia o recurrencia de la enfermedad.

Las edades de los pacientes oscilaban entre los 27 y los 83 con un promedio de 58 años.

IF-2018-06762976-APN-DECBR#ANMAT



El criterio de valoración primario de eficacia fue el cambio en la agudeza visual en la semana 24 comparada con el valor basal.

El criterio de valoración secundario confirmatorio de la eficacia fue la proporción de pacientes que obtuvieron al menos 15 letras en la MAVC en la semana 24 en comparación con el valor basal.

La diferencia entre los grupos de tratamiento fue estadísticamente significativa a favor de EYLIA® para las variables primaria y secundaria confirmatoria en la semana 24. Las diferencias para ambos criterios de evaluación se mantuvieron hasta la semana 48.

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

Tabla 9: Resultados de eficacia en la semana 24 (análisis primario) y en la semana 48 en el estudio MYRROR (Grupo total para análisis con LOCF^{A)})

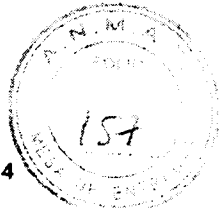
Resultados de eficacia	MYRROR			
	24 semanas		48 semanas	
	EYLIA 2 mg ^{B)} (N = 90)	Inyección Simulada (N = 31)	EYLIA 2 mg ^{C)} (N = 90)	Inyección Simulada / EYLIA 2 mg ^{D)} (N = 31)
Cambio medio en el puntaje de las letras en MAVC medido por ETDRS desde el valor basal (DE) ^{E)}	12.1 (8.3)	-2.0 (9.7)	13.5 (8.8)	3.9 (14.3)
Diferencia en la media de MC ^{F, G, H, I)} (IC del 95%) Valor de p	14.1 (10.8, 17.4) p < 0.0001		9.5 (5.4, 13.7) p < 0.0001	
Proporción de pacientes que obtuvieron al menos 15 letras en MAVC ^{E)} desde el valor basal	38.9%	9.7%	50.0%	29.0%
Diferencia ponderada ^{F, H, J)} (IC del 95%) Valor de p	29.2% (14.4, 44.0) p = 0.0001		21.0% (1.9, 40.1) p = 0.0308	

A) LOCF: Última observación realizada

B) EYLIA® 2 mg administrado al inicio y, potencialmente, cada 4 semanas en caso de persistencia o recurrencia de la enfermedad.

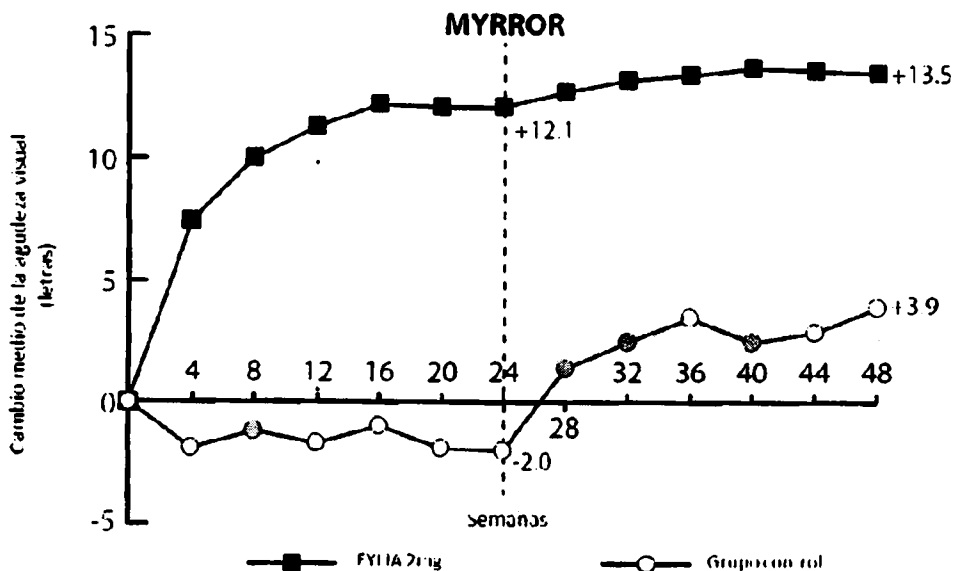
C) EYLIA® 2mg administrado desde la semana 24 hasta la semana 44, potencialmente, cada 4 semanas en caso de persistencia de la enfermedad o la repetición.

IF/2018/06762976-APN-DECBR#ANMAT



- D) Inyección obligatoria de EYLIA® 2mg en la semana 24, a partir de entonces, potencialmente, cada 4 semanas en caso de persistencia de la enfermedad o la repetición hasta la semana 44.
- E) MAVC: Mejor agudeza visual corregida
ETDRS: Estudio de tratamiento precoz de la retinopatía diabética
DE: Desviación estándar
- F) La diferencia es EYLIA® 2 mg menos el tratamiento simulado a la semana 24 y EYLIA® 2mg menos la simulación EYLIA® 2mg a la semana 48.
- G) Media MC: Media de mínimos cuadrados derivada de un modelo ANCOVA.
- H) IC: Intervalo de confianza.
- I) Diferencia media de MC e IC del 95% basados en un modelo ANCOVA con grupo de tratamiento y país (designaciones de países) como efectos fijos y MAVC basal como covariable.
- J) La diferencia y el IC del 95% se calculan usando la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) ajustada por país (designaciones de países)

Figura 5: Cambio medio desde el valor basal hasta la semana 48 en la agudeza visual por grupo de tratamiento en el estudio MYRROR (Grupo total para análisis, LOCF)



Los efectos del tratamiento en todos los subgrupos evaluables fueron, en general, congruentes con los resultados de la población general.

Pacientes geriátricos

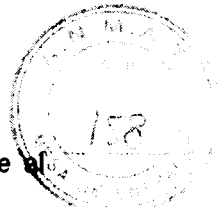
En el estudio de NVC miópica, aproximadamente el 36% (33/91) de los pacientes aleatorizados al tratamiento con EYLIA® tenía 65 años de edad o más y aproximadamente el 10% (9/91) tenía 75 años de edad o más.

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

IF-2018-06762976-APN-DECBR#ANMAT



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 ($C_{\text{máx}}$ sistémica) fueron bajas, con una media de aproximadamente 0,02 $\mu\text{g/mL}$ (rango: 0 a 0,054 $\mu\text{g/mL}$) 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 $\mu\text{g/mL}$ y regresaron al valor basal cuando los niveles cayeron aproximadamente 1 $\mu\text{g/mL}$. 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, ORVR, EMD o NVC miópica con $C_{\text{máx}}$ media de aflibercept libre en plasma en un rango de 0,03 a 0,05 $\mu\text{g/mL}$ en valores individuales que no exceden 0,14 $\mu\text{g/mL}$. A partir de entonces, las concentraciones plasmáticas de aflibercept libre disminuyeron a valores por debajo o cerca del 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.

IF-2018-06762976-APN-DECBR#ANMAT



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

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

Se observaron resultados similares en pacientes con NVC miópica en el estudio MYRROR.

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 embrifetal 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 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.

RECEIVED
EYLIA
SILVIA

IF-2018-06762976-APN-DECBR#ANMAT



- 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.

Inmunogenicidad

Dado que se trata de una proteína terapéutica, hay un potencial de inmunogenicidad con EYLIA®.

Se debe instruir a los pacientes sobre la necesidad de notificar cualquier signo o síntoma de inflamación intraocular, por ejemplo: dolor, fotofobia o enrojecimiento, ya que puede ser un signo clínico atribuible a hipersensibilidad.

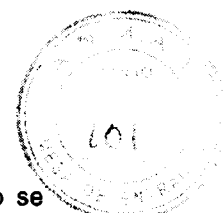
Efectos sistémicos

Se han notificado acontecimientos adversos sistémicos, incluyendo hemorragias no oculares y acontecimientos tromboembólicos arteriales tras la inyección intravítrea de inhibidores del VEGF, existiendo un riesgo teórico de que puedan relacionarse con la inhibición del VEGF. Los datos sobre seguridad del tratamiento de pacientes con OVCR, ORVR, EMD o NVC miópica con antecedentes de ictus, de ataques isquémicos transitorios o de infarto de miocardio en los últimos 6 meses son limitados. Se debe tener precaución cuando se traten tales pacientes.

Otros

Al igual que ocurre con otros tratamientos dirigidos contra el VEGF intravítreos para la DMAE, OVCR, ORVR, EMD y NVC miópica son pertinentes las siguientes afirmaciones:

- No se ha estudiado sistemáticamente la seguridad y eficacia del tratamiento de EYLIA® aplicado en los dos ojos a la vez. Si se realiza el tratamiento bilateral a la vez, se podría producir un incremento de la exposición sistémica que podría aumentar el riesgo de acontecimientos adversos sistémicos.
- Uso concomitante con otros anti-VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular): No hay datos disponibles del uso concomitante de EYLIA® con otros medicamentos anti VEGF (sistémicos u oculares)
- Entre los factores de riesgo asociados con el desarrollo de un desgarro del epitelio pigmentario de la retina tras la terapia con anti-VEGF para la DMAE exudativa, se incluye el



desprendimiento amplio y/o importante del epitelio pigmentario de la retina. Cuando se inicie el tratamiento con EYLIA® se debe tener la precaución en pacientes con estos factores de riesgo de desarrollar desgarros del epitelio pigmentario de la retina.

- El tratamiento se debe aplazar en pacientes con desprendimiento de retina regmatógenos o con agujeros maculares en estadio 3 o 4.
- En caso de rotura retiniana, se debe aplazar la dosis y el tratamiento no se debe reanudar hasta que se haya reparado la rotura.
- La dosis se debe aplazar y el tratamiento no se debe reanudar antes del siguiente tratamiento programado en caso de:
 - Una disminución en la agudeza visual mejor corregida (AVMC) de ≥ 30 letras comparado con la última evaluación de la agudeza visual.
 - Una hemorragia subretiniana que afecte al centro de la fóvea o si el tamaño es de ≥ 50 % del área total de la lesión.
- La dosis se debe aplazar en los 28 días previos o posteriores a una cirugía intraocular planificada o realizada.
- No se debe usar EYLIA® durante el embarazo salvo que el beneficio esperado supere el riesgo potencial para el feto.
- Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos 3 meses después de la última inyección intravítrea de aflibercept.
- La experiencia en el tratamiento de pacientes con OVCR y ORVR crónica isquémica es limitada. No se recomienda el tratamiento en pacientes que presenten signos clínicos de pérdida irreversible de la función visual isquémica.

Poblaciones con datos limitados

Solo existe experiencia limitada en el tratamiento de sujetos con EMD debido a diabetes de tipo I, de pacientes diabéticos con una hemoglobina glicosilada (HbA1c) superior al 12 % o con retinopatía diabética proliferativa.

EYLIA® no ha sido estudiado en pacientes con infecciones sistémicas activas ni en pacientes con enfermedades oculares concurrentes, tales como desprendimiento de retina o agujero macular. Tampoco existe experiencia en el tratamiento con EYLIA® de pacientes diabéticos con hipertensión no controlada. El médico debe tener en cuenta esta falta de información a la hora de tratar a dichos pacientes.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

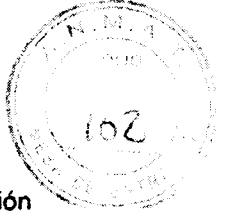
No se han realizado estudios formales de interacción de medicamentos con EYLIA®.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

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

IF-2018-06762976-APN-DECBR#ANMAT



Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva después de la administración sistémica (ver sección "Datos preclínicos sobre seguridad").

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 3.102 pacientes tratados con EYLIA® constituyeron la población de seguridad en los ocho estudios de fase III. Entre estos, 2.501 pacientes fueron tratados con la dosis recomendada de 2 mg.

Se han presentado eventos adversos serios relacionados con el procedimiento de inyección en menos de 1 en 1.900 inyecciones intravítreas con EYLIA® e incluyeron ceguera, endoftalmitis, desprendimiento de la retina, cataratas traumáticas, hemorragia vítrea, cataratas, desprendimiento vítreo, y aumento de la presión intraocular.

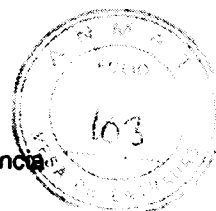
Los eventos adversos observados más frecuentemente (en al menos 5% de los pacientes tratados con EYLIA®) fueron hemorragia conjuntival (25%), reducción de la agudeza visual (11%), dolor ocular (10%), cataratas (8%), aumento de la presión intraocular (8%), desprendimiento vítreo (7%) y moscas volantes (7%).

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 descriptos a continuación incluyen todas las reacciones adversas (serias y no serias) de los ocho estudios de fase III de las indicaciones DMAE húmeda, OVCR, ORVR, EMD y NVC miópica con una posibilidad razonable de causalidad con el procedimiento de inyección o con el medicamento.

IF-2018-06762976-APN-DECBR#ANMAT



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

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 10: 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	Agudeza visual disminuida, Hemorragia conjuntival, Dolor ocular	Desgarro del epitelio pigmentario retiniano*, Desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano*, Degeneración retinal, Hemorragia vítrea, Cataratas, Catarata cortical, Cataratas nucleares, Cataratas subcapsulares, Erosión corneal, Abrasión corneal, Aumento de la presión intraocular, Visión borrosa, Moscas volantes, Desprendimiento vítreo,	Endoftalmitis**, Desprendimiento retiniano, Desgarro retiniano, Iritis, Uveítis, Iridociclitis, Opacidades lenticulares, Edema corneal, Defecto del epitelio corneal, Irritación en el lugar de inyección, Sensación anormal en los ojos, Irritación en el párpado, Turbidez del humor acuoso de la cámara anterior	Ceguera, Vitritis, Cataratas traumáticas, Hipopión

[Handwritten signature]

IF-2018-06762976-APN-DECBR#ANMAT



		Dolor en el lugar de la inyección, Sensación de cuerpo extraño en los ojos, Aumento del lagrimeo, 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.

*** Durante el periodo post-comercialización, las notificaciones de hipersensibilidad incluyeron erupción, prurito, urticaria y casos aislados de reacciones anafilácticas/anafilactoides graves.

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, incluidos ictus e infarto de miocardio.

Se observó una tasa de incidencia baja de eventos tromboembólicos arteriales en los ensayos clínicos con EYLIA® en pacientes con DMAE, EMD, OVCR, ORVR y NVC miópica. No se observaron diferencias notables entre los grupos tratados con aflibercept y los respectivos grupos comparadores en todas las indicaciones.

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.

[Handwritten signature]

IF-2018-06762976-APN-DECBR#ANMAT



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 – Tel.: (011) 4962-6666.

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

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

DATOS FARMACÉUTICOS

Incompatibilidades

EYLIA® no debe mezclarse con otros medicamentos.

INSTRUCCIONES DE USO/MANIPULACIÓN

El vial es de un solo uso.

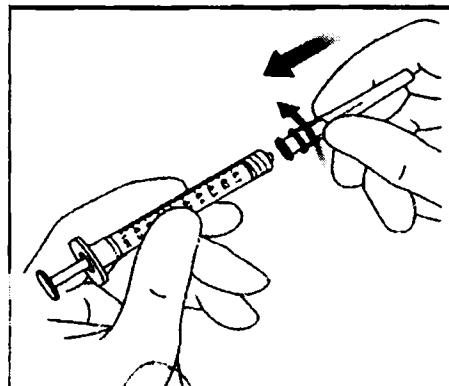
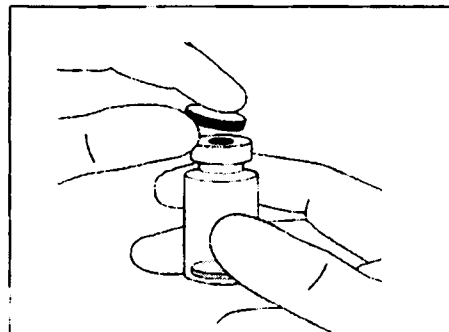
Antes de la administración, inspeccione visualmente la solución inyectable. No use el vial si son visibles partículas, turbidez o descoloración.

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

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

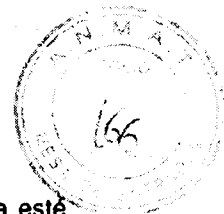
Viales:

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



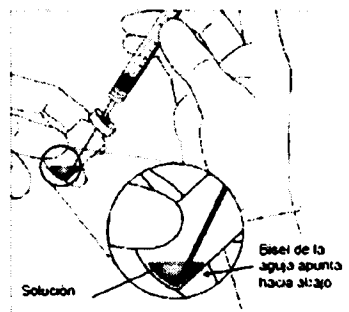
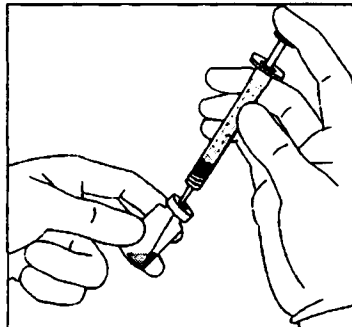
[Firma manuscrita]

IF-2018-06762976-APN-DECBR#ANMAT



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.

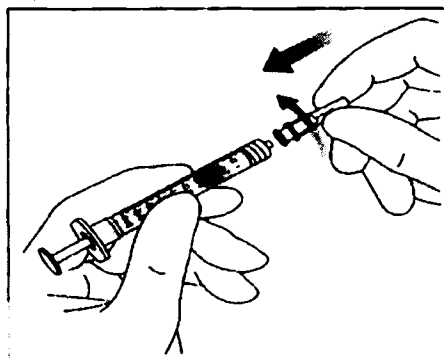


5. Asegurarse de que el vástago del émbolo se ha retirado suficientemente cuando vacíe el vial para vaciar completamente la aguja con filtro.

6. Quitar la aguja con filtro y desecharla adecuadamente.

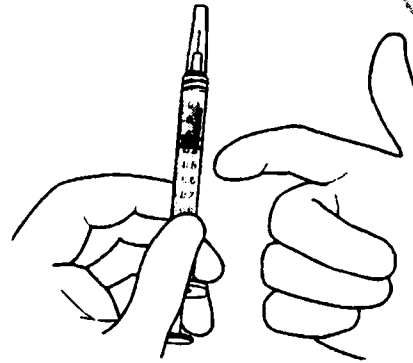
Nota: la aguja con filtro **no** debe utilizarse para la inyección intravítrea.

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

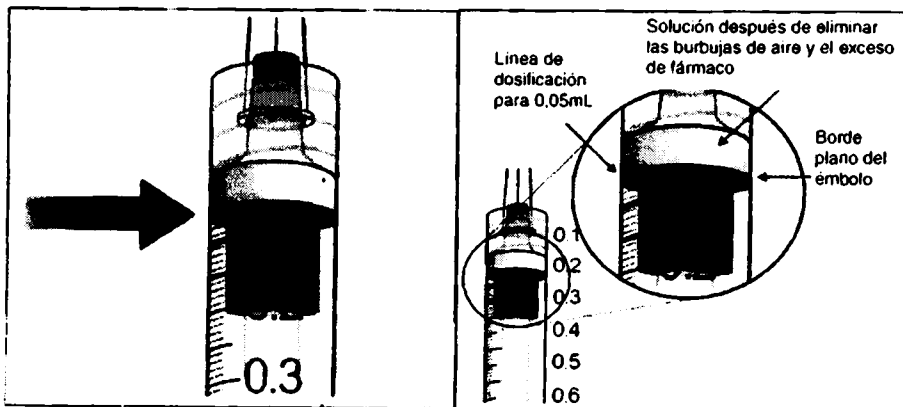


8. Sujetar la jeringa con la aguja hacia arriba, comprobar que no hay burbujas en la jeringa. Si hay burbujas, golpear suavemente la jeringa con los dedos hasta que las burbujas se desplacen a la parte superior.

IF-2018-06762976-APN-DECBR#ANMAT



9. 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.



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.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-06762976-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 14 de Febrero de 2018

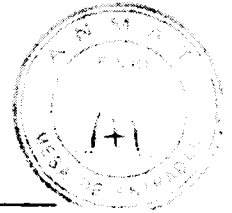
Referencia: PROSPECTO 1110-1527-17-1

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 37 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117504
Date: 2018.02.14 09:21:48 -0300

Patricia Ines Aprea
Jefe I
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117504
Date: 2018.02.14 09:21:49 -0300



Proyecto de Información al Paciente

EYLIA®

AFLIBERCEPT 40 mg/mL

Solución para inyección intravítrea

Venta Bajo Receta Archivada

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar el tratamiento con EYLIA® debido a que contiene información importante para usted.

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. LO QUE DEBE SABER ANTES DE QUE LE ADMINISTREN EYLIA®
3. ¿CÓMO SE LE ADMINISTRARÁ EYLIA®?
4. POSIBLES EVENTOS ADVERSOS
5. CONSERVACIÓN DE EYLIA®
6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

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).
- Edema macular secundario a la oclusión de la rama de la vena de la retina (ORVR)
- Edema macular diabético (EMD)
- Neovascularización coroidea miópica (NVC miópica)

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

BAZIL S.A.
SIC 11.11.11.11
SIC 11.11.11.11

IF-2018-06762940-APN-DECBR#ANMAT



pacientes con DMAE húmeda y NVC miópica, 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 causa la exudación de fluidos en la retina y, en consecuencia, causa la inflamación de la mácula (la porción de la retina responsable de la visión de detalle), lo que se denomina edema macular. Cuando la mácula se inflama con fluido, la visión central se vuelve borrosa.

En los pacientes con ORVR, una o más ramas del vaso sanguíneo principal que transporta la sangre desde la retina están bloqueadas. Los niveles de VEGF se elevan en respuesta, causando la fuga de fluido en la retina y provocando de este modo el edema macular.

El edema macular diabético es una hinchazón de la retina que ocurre en pacientes con diabetes debido a la fuga de líquido de los vasos sanguíneos en la mácula.

Los pacientes con NVC miópica tienen una forma muy grave de miopía (defecto refractivo), que lleva a que los ojos se agranden en extremo con defectos adicionales como adelgazamiento, fisura y rotura de algunas de las capas en la parte posterior del ojo. Esto desencadena la formación anormal de nuevos vasos sanguíneos que pueden provocar sangrado intraocular y, en definitiva, puede llevar a la pérdida de la visión.

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, la OVCR, el ORVR, el EMD y la NVC miópica.

2. LO QUE DEBE SABER 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).

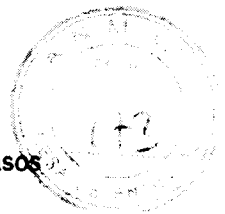
Advertencias y precauciones con EYLIA®

Hable con su médico antes que le administren EYLIA®:

- Si tiene glaucoma.
- Si tiene antecedentes de ver flashes de luces o moscas flotantes y si incrementan repentinamente el tamaño y número de moscas flotantes.
- Si se realizó o planea realizarse una cirugía en su ojo la semana previa o las cuatro siguientes.

RICA...
S...
AP...
[Handwritten signature]

IF-2018-06762940-APN-DECBR#ANMAT



- Si tiene una forma severa de OVCR, el ORVR (OVCR, el ORVR isquémico), en esos casos el tratamiento con EYLIA® no es recomendado.

Además, es importante que sepa que:

- La seguridad y eficacia de EYLIA® cuando se administra en ambos ojos al mismo tiempo no ha sido estudiado, y si es usado de esta forma puede producir un mayor riesgo de experimentar efectos secundarios.
- 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 desarrolla una infección o inflamación dentro del ojo (endoftalmitis) u otras complicaciones, puede experimentar 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.
- Su médico revisará si presenta otro factor de riesgo que pueda incrementar la posibilidad de desgarro o desprendimiento de uno de las capas de atrás del ojo (desgarro o desprendimiento retiniano, y desgarro o desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina), en esos casos EYLIA® deberá ser administrado con precaución.
- EYLIA® no debe ser utilizado durante el embarazo a menos que el beneficio potencial supere los riesgos potenciales para el feto.
- Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo durante el tratamiento y por al menos tres meses después de la última inyección de EYLIA®.

Cuando se inyectan inhibidores de VEGF, sustancias similares a las que contiene EYLIA®, dentro del cuerpo y no sólo en los ojos, hay un riesgo potencial de coágulos sanguíneos que bloquean los vasos sanguíneos (eventos tromboembólicos arteriales) que pueden conducir a un ataque cardíaco o accidente cerebro vascular. Hay un riesgo teórico de estos eventos luego de la inyección de EYLIA® en el ojo. Hay información limitada de la seguridad en el tratamiento de pacientes con OVCR, el ORVR, el EMD y la NVC miópica que hayan tenido un accidente cerebro-vascular o un mini accidente cerebro-vascular (ataque isquémico transitorio) o un ataque al corazón en los últimos 6 meses. Si algo de esto le aplica a usted, deberá recibir EYLIA® con precaución.

Hay experiencia limitada en el tratamiento de:

- Pacientes con EMD en personas con diabetes tipo I
- Personas diabéticas con una media de azúcar en sangre muy alta (HbA1c mayor a 12%)
- Personas diabéticas con una enfermedad en el ojo causada por diabetes, llamada retinopatía proliferativa diabética



No hay experiencia en el tratamiento de:

- Pacientes con infecciones agudas
- Pacientes con otras condiciones en los ojos, como desprendimiento de la retina o un hueco en la mácula
- Personas diabéticas con hipertensión arterial no controlada

Si algo de lo anteriormente mencionado le aplica a usted, su médico debe tener en cuenta esta falta de información a la hora de tratarlo con EYLIA®.

Uso en niños y adolescentes

No se ha establecido la seguridad y eficacia de EYLIA® en niños y adolescentes menores de 18 años. No existe una recomendación de uso específica para EYLIA® en la DMAE húmeda, OVCR, ORVR, EMD y NVC miópica en la población pediátrica.

Otros medicamentos y EYLIA®

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

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 y uso de máquinas

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

No conduzca ni utilice máquinas mientras persistan estos síntomas.

Información importante sobre algunos de los componentes de EYLIA®

Este medicamento tiene pequeñas trazas de sodio y puede considerarse "exento de sodio".

IF-2018-06762940-APN-DECBR#ANMAT



3. ¿CÓMO SE LE ADMINISTRARÁ EYLIA®?

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.

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.

Tras los primeros 12 meses de tratamiento con EYLIA®, el intervalo entre tratamientos puede ampliarse en función de la exploración realizada por su médico. No es necesario que su médico le visite entre inyecciones, a menos que su médico considere lo contrario o usted experimente algún problema.

-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 (cada 4 semanas) y le realizarán evaluaciones todos los meses (cada 4 semanas) hasta que su médico considere que su condición se ha mantenido estable. Pueden requerirse tres o más inyecciones. El intervalo entre dos inyecciones no debe ser menor a un mes (4 semanas).

Luego de este periodo de tratamiento mensual (cada 4 semanas) inicial, el tratamiento se debe continuar y el intervalo se puede extender en función de la opinión del médico respecto de su condición.

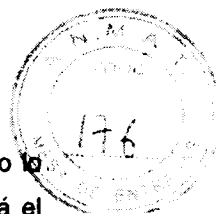
Generalmente, su médico lo examinará durante las visitas de inyección. Si los intervalos de tratamiento son mayores a un mes, su médico puede decidir examinarlo más seguido. Es posible que deba pedir citas adicionales para que su médico lo examine entre inyecciones. En función de su respuesta al tratamiento, su médico decidirá el programa de seguimiento y tratamiento.

- Si usted es un paciente con edema macular secundario a oclusión de rama de la vena de la retina, será tratado con EYLIA® una vez al mes (cada 4 semanas) y le realizarán evaluaciones todos los meses (cada 4 semanas) hasta que su médico considere que su condición se ha mantenido estable. Pueden requerirse tres o más inyecciones cada mes. El intervalo entre dos inyecciones no debe ser inferior a un mes (4 semanas).

Luego de este periodo de tratamiento mensual (cada 4 semanas) inicial, el tratamiento se debe continuar y el intervalo se puede extender en función de la opinión del médico respecto a su condición.

Generalmente, su médico lo examinará durante las visitas para la administración de la inyección. Si los intervalos de tratamiento son mayores a un mes, su médico puede decidir

IF-2018-06762940-APN-DECBR#ANMAT



examinarlo más seguido. Es posible que deba pedir citas adicionales para que su médico lo examine entre inyecciones. En función de su respuesta al tratamiento, su médico decidirá el programa de seguimiento y tratamiento.

- Si usted es un paciente con edema macular diabético, se lo tratará con EYLIA® una vez al mes durante las primeras 5 dosis consecutivas, seguido por una inyección cada 2 meses a partir de ese momento. A menos que experimente algún problema o que su médico le indique algo diferente, no necesita ver a su médico entre las inyecciones.

Luego de los primeros 12 meses del tratamiento con EYLIA®, el intervalo de tratamiento puede extenderse basado en la examinación médica. Su doctor decidirá el esquema de seguimiento de las examinaciones.

Su médico podrá decidir la interrupción del tratamiento con EYLIA® si comprueba que usted no se beneficia del tratamiento continuado.

- Si usted es un paciente con neovascularización coroidea miópica, se lo tratará con una única inyección de EYLIA® al comienzo de su terapia. Recibirá inyecciones adicionales solamente si durante el examen su médico encuentra que su enfermedad aún persiste. Si su enfermedad se resuelve, su tratamiento terminará. En caso de que su enfermedad recurra, se la tratará como una enfermedad de reciente comienzo. El intervalo entre dos inyecciones no debe ser menor a un mes.

Si se olvida una dosis de EYLIA®

Pida una nueva cita para una exploración e inyección.

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.

Si le administran más EYLIA® del que debería

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 – Tel.: (011) 4962-6666.

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

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

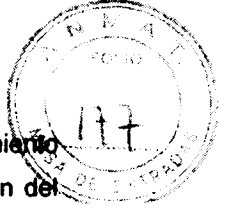
4. POSIBLES EVENTOS ADVERSOS

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

Pueden ocurrir reacciones alérgicas (hipersensibilidad). Pueden ser serias y requerir que contacte a su médico inmediatamente.

[Handwritten signature]

IF-2018-06762940-APN-DECBR#ANMAT



Cuando se aplica EYLIA® pueden haber algunos eventos adversos debidos al procedimiento de inyección. Algunos de estos pueden ser graves e incluir infección seria o inflamación del interior del ojo (endoftalmitis), disminución de la agudeza visual (por desprendimiento o desgarro de retina), opacidad del cristalino debido a lesión (catarata traumática), opacidad del cristalino debido a otras razones (catarata), desprendimiento de la sustancia gelatinosa dentro del ojo de la retina (desprendimiento vítreo), y aumento de la presión dentro del ojo (aumento de la presión intraocular). Estos efectos adversos serios sucedieron en menos de 1 de cada 1.900 inyecciones en los estudios clínicos.

Si experimenta una repentina disminución de la visión, o un aumento en el dolor y enrojecimiento del ojo luego de su inyección, contacte inmediatamente a su médico.

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.

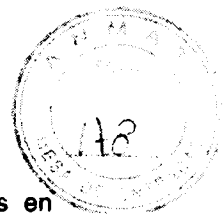
Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 paciente de cada 10):

- Deterioro de la vista
- Sangre en el ojo causado por sangrado de pequeños vasos sanguíneos en las capas externas del ojo (hemorragia conjuntival)
- Dolor ocular

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):

- Desprendimiento o desgarro de una de las capas en la parte posterior del ojo, resultando en flashes de luz con moscas flotantes algunas veces progresando a la pérdida de la visión (desgarro del epitelio pigmentario de la retina*, desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina, desgarro/desprendimiento retinal)
- Degeneración de la retina (que causa alteraciones de la visión)
- Sangrado en el ojo (hemorragia vítrea)
- Ciertas formas de opacidad del cristalino (catarata)
- Daño de la capa anterior del globo ocular (córnea)
- Incrementando la presión ocular
- Manchas que se mueven en la visión (moscas volantes)
- Desprendimiento de la sustancia gelatinosa dentro del ojo de la retina (desprendimiento vítreo)
- 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)

IF-2018-06762940-APN-DECBR#ANMAT



- 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 (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):

- Reacciones alérgicas (hipersensibilidad) **
- Seria infección o inflamación dentro del ojo (endoftalmitis)
- Inflamación del iris del ojo o de otras partes del ojo (iritis, uveítis, iridociclitis, células flotantes en la cámara anterior)
- Sensación anormal del ojo
- Irritación del párpado
- Hinchazón en la capa frontal del ojo (córnea)
- ** Se notificaron reacciones alérgicas como erupción, picor (prurito), ronchas (urticaria) y algunos casos de reacciones alérgicas (anafilácticas/anafilactoides) graves.

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

- Opacidad del cristalino debido a lesión (catarata traumática),
- Inflamación de la sustancia similar a un gel que se encuentra en el interior del ojo
- Pus en el ojo (hipopión)
- Ceguera

El uso sistémico de inhibidores del VEGF, sustancias similares a las contenidas en EYLIA®, está relacionado potencialmente con riesgo de coágulos de sangre que bloquean los vasos sanguíneos (eventos tromboembólicos arteriales), lo que puede ocasionar 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 de la vista y alcance 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.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Contenido de EYLIA®

IF-2018-06762940-APN-DECBR#ANMAT



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 estéril, incolora a amarillo pálido acuosa, para la inyección intravítrea, que es isoosmótica (propiedades similares al interior del ojo).

EYLIA® se suministra como monodosis en un vial.

Titular de la autorización de comercialización y fabricante

Titular: Bayer 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.

CCPI 10 + BEC12084

Fecha de la última revisión:

IF-2018-06762940-APN-DECBR#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-06762940-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 14 de Febrero de 2018

Referencia: INF. PACIENTE 1110-1527-17-1

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.02.14 09:21:39 -0300

Patricia Ines Aprea
Jefe I
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.02.14 09:21:39 -0300