



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

DISPOSICIÓN Nº

5 6 7 3

BUENOS AIRES, 23 MAY 2016

VISTO el Expediente Nº 1-47-0000-15826-15-1 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 proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente por nueva indicación, para la Especialidad Medicinal denominada EYLIA/ AFLIBERCEPT, Forma farmacéutica: SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN INTRAVITREA, autorizada por Certificado Nº 57.114.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición Nº 6077/97.

Que lo presentado se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16463, decreto 150/92 Y la Disposición Nº 5904/96.

Que a foja 379 A 380 y 381-382 de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obran los informes técnicos de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos y la Dirección de Evaluación



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

DISPOSICIÓN Nº

5 6 7 3

y Control de Biológicos y Radiofármacos, respectivamente.

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

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorícense los nuevos rótulos, prospectos e información para el paciente, para la nueva indicación, presentados para la Especialidad Medicinal denominada EYLIA/ AFLIBERCEPT, Forma farmacéutica: SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN INTRAVITREA, autorizada por Certificado Nº 57.114, propiedad de la firma BAYER S.A., cuyos textos constan a fojas 270 -271, 319-320 y 368-369 para rótulos; 232 A 269, 281 a 318 y 330 a 367 para prospectos y a fojas 272 a 280, 321 a 329 y 370 a378 para información para el paciente; desglosándose los correspondientes a fojas 270-271; 232 a 269 y 272 a 280, respectivamente.

ARTÍCULO 2º.- Acéptese el texto del Anexo de la Autorización de Modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente Disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 57.114 en los términos de la Disposición 6077/97.

ARTICULO 3º- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición



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

DISPOSICIÓN N°

5 6 7 3

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

EXPEDIENTE N° 1-47-0000-15826-15-1

DISPOSICIÓN N°

5 6 7 3

*Ce*  
*C*

DR. ROBERTO LEIDE  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.



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

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizo mediante Disposición **5.673** a los efectos de su anexo en el certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 57.114 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BAYER S.A., del producto inscripto en el Registro de Especialidades medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial/ Genérico/s: EYLIA/ AFLIBERCEPT.

Forma farmacéutica: SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN INTRAVITREA.

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

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-001477-12-1

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
RÓTULOS, PROSPECTOS E INFORMACION PARA EL PACIENTE	Anexo de Disposición 8100/15	Rótulos a fojas 270-271, 319-320, 368-369, desglosándose las fs.270-271. Prospectos a fojas 232 a 269, 281 a 318 y 330 a 367, desglosándose las fs 232 a 269. Información para el paciente a fojas 272 a 280, 321 a 329 y 370 a 378, desglosándose las fs 272 a 280

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



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

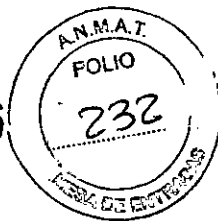
Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BAYER S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 57.114 en la Ciudad de Buenos Aires, a los.....del mes de.....**23 MAY 2016**

Expediente N° 1-47-0000-15826-15-1

DISPOSICION N° **5 6 7 3**

**DR. ROBERTO LEDESMA**  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.

5 6 7 3  
23 MAY 2016



## 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)

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

VALENTINA WILBERGER  
FARMACEUTICA  
APODERADA

MS

BAYER S.A.  
RICARDO M. TORRES 3652  
VIA S. J. CASAPU  
CALLE 1000 A. BOGOTÁ  
MÉDICO



El tratamiento con EYLIA® se inicia con una inyección mensual durante tres meses consecutivos, seguida por una inyección cada 2 meses. No hay requerimiento alguno de monitoreo entre las inyecciones.

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

5673

**-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).

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

VALEA S.A.  
VALEA WILBERGER  
FARMACEUTICA  
SAPODERADA

M

BAYER S.A.  
RICARDO GUTIERREZ 3652  
VERÓNICA CASARO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA



- Edema macular diabético (EMD)

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

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

Tras los primeros 12 meses de tratamiento con Eylia, el intervalo entre tratamientos puede ampliarse en función de los resultados visuales y/o anatómicos. El programa de monitorización se determinará según criterio médico.

5673

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.

*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 exudativa, CRVO, ORVR, EMD y NVC miópica en la población pediátrica.

VALERIA WILBERGER  
FARMACEUTICA  
APODERADA

MB

RAMIREZ S. A. U.  
RICALDO GONZALEZ 3652  
VALERONIA C. BARO  
COMISIÓN TÉCNICA  
MÉTRICA PROFESIONAL 13116





### 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).

5 6 7 3

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 endoftalmitis (p. ej., dolor ocular, enrojecimiento ocular, fotofobia, visión borrosa).

Cada vial debe utilizarse únicamente para el tratamiento de un único ojo.  
Después de la inyección, cualquier producto no utilizado debe desecharse.

### 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 permeabilidad vascular. El PIGF puede sinergizar con el VEGF-A en estos procesos y también

VALENTINA WILBECKER  
FARMACEUTICA  
APODERADA

BAYER S.A.  
VIA COMERCIAL 3032  
CALLE 1000A, BOCA RONCA  
MATRICULA PROFESIONAL 13118



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 VEGF-A humano es 0,36 pM. La KD de unión al PIGF-2 humano es 39 pM.

5673

**Efectos Farmacodinámicos**

**Degeneracion 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

VALERIA WILBERTSON  
FARMACEUTICA  
APODERADA

M

RICARDO ALVARADO 3652  
VICENTE NAVARRO  
COMITÉ TÉCNICO  
MÉTRICA Y PROYECCIÓN 13115

El engrosamiento retiniano en el OCT en la semana 24 en comparación con el valor basal fue una variable de eficacia secundaria tanto en el estudio COPERNICUS como en el GALILEO. En ambos estudios, el cambio medio en el espesor retiniano desde el valor basal hasta la semana 24 fue estadísticamente significativo favoreciendo a EYLIA.

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

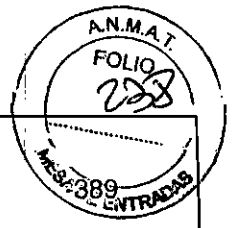
5673

Resultados de eficacia	COPERNICUS					
	24 semanas		52 semanas		100 semanas	
	Control (N = 73)	EYLIA 2 mg cada 4 semanas (N = 114)	Control <sup>C)</sup> (N = 73)	EYLIA 2 mg (N = 114)	Control <sup>C,D)</sup> (N = 73)	EYLIA <sup>D)</sup> 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 <sup>A,B,C,D)</sup> (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 <sup>E)</sup> (N = 68)	EYLIA <sup>E)</sup> 2 mg (N = 103)

V. WILBERGER  
FARMACEUTICA  
APODERADA

BAYER S.A.  
RICARDO GUTIERREZ 3652  
VERONICA CASARO  
CO-DIRECTORA TECNICA  
MATRICULA PROFESIONAL 1311\*



Cambio medio en el espesor de la retina desde el inicio	-169	-449	-219	-424	-306	
Diferencia en MC media <sup>A,B,C,E</sup> (IC 95%)		-239 (-286, -193)		-167 (-217, -118)		-44 (-99, 10)
Valor p		p < 0.0001		p < 0.0001		5 6 7 3 p=0.1122

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

VALERIA WILBERGER  
FARMACEUTICA  
APODERADA

M

BAYER S.A.  
RICARDO GUTIERREZ 3652  
VERONICA CASARDO  
CO-DIRECTORA TECNICA  
MATRICULA PROFESIONAL 13115

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

5673

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 52 fue estadísticamente significativo a favor de EYLIA.

**Tabla 3: Parámetros farmacodinámicos en la semana 52 (grupo total para análisis con LOCF) en los estudios VIVID<sup>EMD</sup> y VISTA<sup>EMD</sup>**


  
 VALERIA WILBERGER  
 FARMACEUTICA  
 APODERADA

*M*

BAYER S.A.  
 RICARDO GUTIERREZ 3652  
 VERÓNICA CASANO  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 NUTRICIÓN PROBLEMA 13115

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

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

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

VALENTINA G. WILBERGER  
FARMACEUTICA  
AFODERADA

BAYER S.A.  
RICARDO GUTIERREZ 3652  
VERÓNICA CASARO  
COORDINADORA TÉCNICA  
MATRICULA PROFESIONAL 13119

Tabla 4: Parámetro farmacodinámico en la semana 24 y semana 48 en el estudio MYRROR (grupo total para análisis con LOCF<sup>A)</sup>)

Resultados de eficacia	MYRROR			
	24 semanas		48 semanas	
	EYLIA 2 mg <sup>B)</sup> (N = 90)	Inyección Simulada (N= 31)	EYLIA 2 mg <sup>C)</sup> (N = 90)	Inyección Simulada/ EYLIA 2 mg <sup>D)</sup> (N = 31)
Cambio medio en el espesor retinal central con respecto al valor basal	-79	-4	-83	-57
Diferencia en la media de MC <sup>E,F,G,H)</sup> (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)

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

VALERIA WILBERGER  
FARMACEUTICA  
APODERADA

M

BAYER  
RICARDO GUTIERREZ 3652  
VERÓNICA JAVARO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA PROFESIONAL 13119

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.

5673

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

<u>Resultado de eficacia</u>	<u>EYLIA</u>		<u>Ranibizumab</u>	
	<u>2 mg cada 8 semanas<sup>E)</sup></u> <u>(N= 607)</u>		<u>0.5 mg cada 4 semanas</u>	
	52 Semanas	96 Semanas	52 Semanas	96 Semanas
Número medio de inyecciones desde el inicio	7.6	11.2	12.3	16.5

VALENTINA WILBERGER  
FARMACEUTICA  
APODERADA

MB

RICARDO GUTIERREZ 3652  
VERÓNICA CASARO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRÍCULA PROFESIONAL 13119





567

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 <sup>A</sup> )(grupo por protocolo)	95.33% <sup>B)</sup>	92.42%	94.42% <sup>B)</sup>	91.60%
Diferencia <sup>C)</sup> (IC del 95%) <sup>D)</sup>	0.9% (-1.7, 3.5) <sup>F)</sup>	0.8% (-2.3, 3.8) <sup>F)</sup>		
Cambio medio en la MAVC medida por la puntuación de letras del ETDRS <sup>A)</sup> desde el valor basal	8.40	7.62	8.74	7.89
Diferencia en el cambio medio de MC <sup>A)</sup> (letras de ETDRS) <sup>C)</sup> (IC del 95%) <sup>D)</sup>	-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 <sup>C)</sup> (IC del 95%) <sup>D)</sup>	-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)

VALENTINA WILBERGER  
FARMACEUTICA  
AFODERADA

MB

BANER S.A.  
RICARDO RO. P. 3652  
VERONICA CASIRO  
CO. INGENIERIA TECNICA  
MATRÍCULA PROFESIONAL 13118

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.

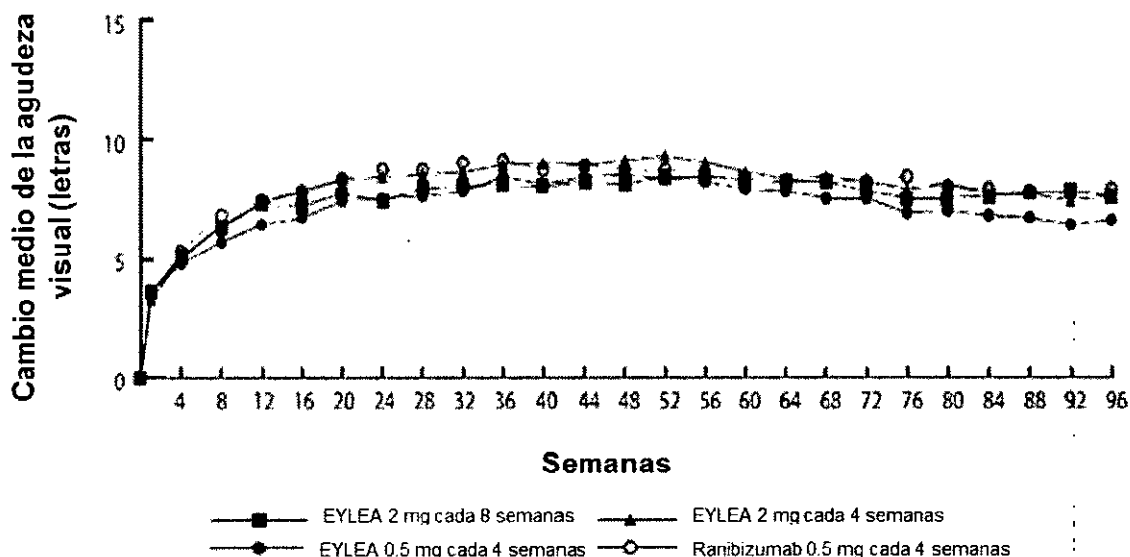
5 6 7 3

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).

VALENTINA WILBERGER  
FARMACEUTICA  
APODERADA

M

REPUBLICA DE VENEZUELA  
VICERRECTORIA DE INVESTIGACION  
CC-BIOFARMACIA  
INSTITUTO NACIONAL DEL OJO



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

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

5673

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

VALERIA WILBEFGER  
FARMACÉUTICA  
APODERADA

PLB\_Eylia\_CCDS8

RICARDO GUTIERREZ 7652  
VERÓNICA CALABRO

MATRÍCULA PROFESIONAL 13 Página 14 de 49

M

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.

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

567 -

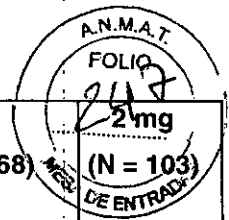
Resultados de eficacia	COPERNICUS					
	24 Semanas		52 Semanas		100 Semanas	
	Control (N = 73)	EYLIA 2 mg cada 4 semanas (N = 114)	Control <sup>E</sup> (N = 73)	EYLIA 2 mg (N = 114)	Control <sup>E,F</sup> (N = 73)	EYLIA <sup>F</sup> 2 mg (N = 114)
Proporción de pacientes que obtuvieron al menos 15 letras en el MAVC <sup>C</sup> desde el valor basal	12%	56%	30%	55%	23.3%	49.1%
Diferencia ponderada <sup>A,B,E,F</sup> (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 <sup>C</sup> desde el valor basal (DE)	-4.0 (18.0)	17.3 (12.8)	3.8 (17.1)	16.2 (17.4)	15 (17.7)	13.0 (17.7)
Diferencia en MC <sup>A,C,D,E,F</sup> (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	EYLIA	Control	EYLIA	Control <sup>G</sup>	EYLIA <sup>G</sup>

VALENERIA WILBERGER  
FARMACEUTICA  
APODERADA

BAYER S.A.  
RICARDO GUTIERREZ 1042  
VALLEJO DE LA TRINIDAD  
CO-DIRECTORA TECNICA  
MATRICULADA PROFESIONAL 13119

M



	(N = 68)	2 mg cada 4 semanas (N = 103)	(N = 68)	2 mg (N = 103)	(N = 68)	(N = 103)
Proporción de pacientes que obtuvieron al menos 15 letras en el MAVC <sup>C)</sup> desde el valor basal	22%	60%	32%	60%	29.4%	57.3%
Diferencia ponderada <sup>A,B,E,G)</sup> (IC 95%) Valor p		38.3% (24.4, 52.1) p < 0.0001		27.9% (13.0, 42.7) p = 0.0004		28.0% (13.3, 42.6) p=0.0004
Cambio medio en el MAVC medido por el puntaje de letras ETDRS <sup>C)</sup> 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 <sup>A,C,D,E,G)</sup> (IC 95%) Valor p		14.7 (10.8, 18.7) p < 0.0001		13.2 (8.2, 18.2) p < 0.0001		7.6 (2.1, 13.1) p=0.0070

567

- 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.

VALENTINA WILBERG  
FARMACEUTICA  
APODERADA

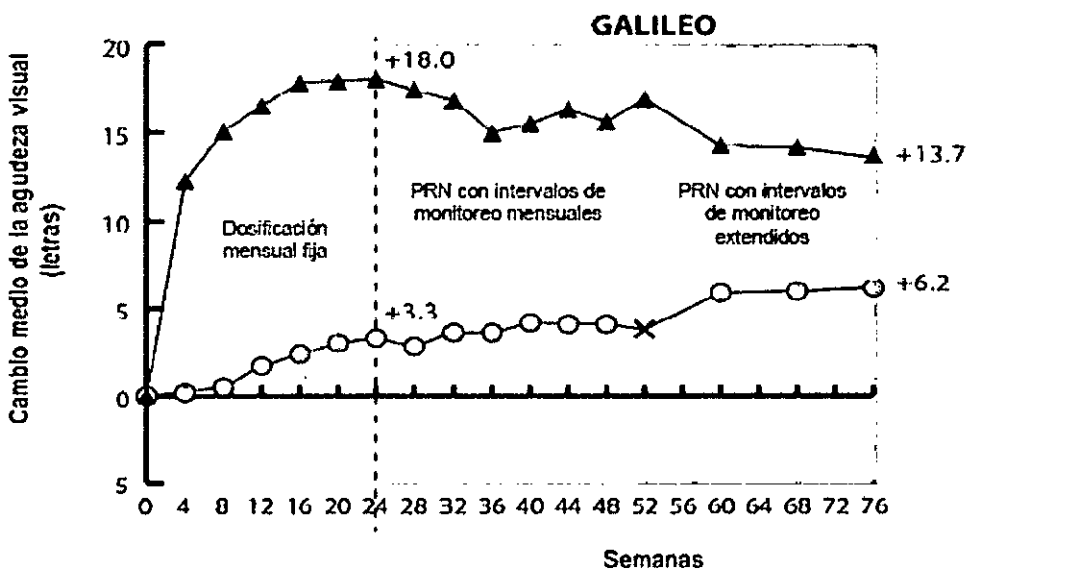
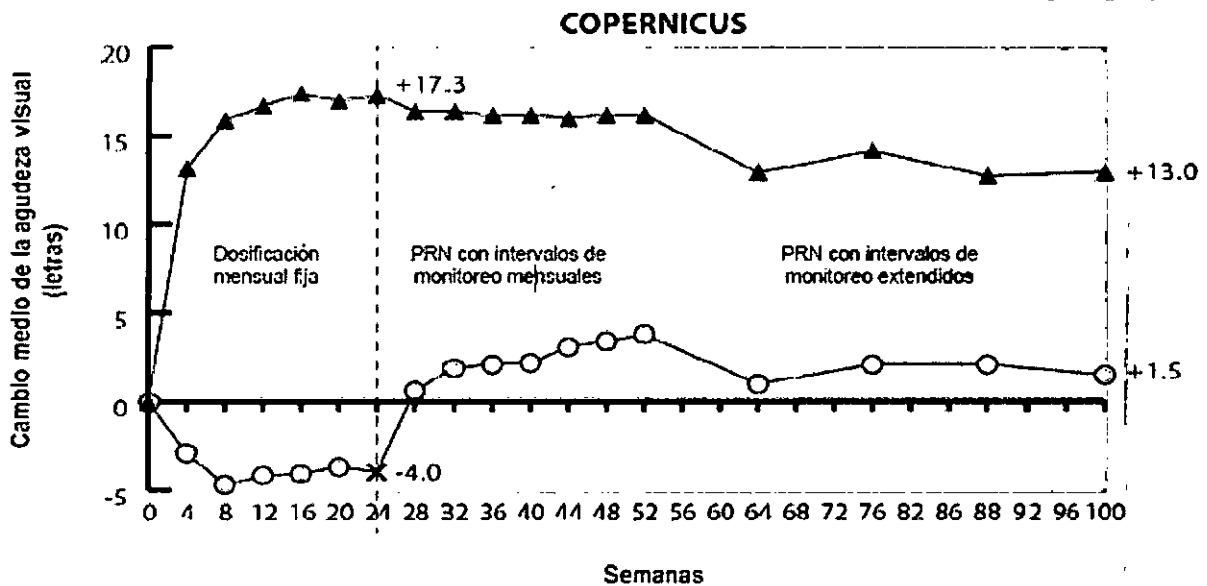
BAYER S.A.  
NICOLÁS GUTIERREZ 3652  
VERÓNICA CASARO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRÍCULA PROFESIONAL 13115

13

- 9) 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)

5673



▲ EYLEA 2 mg      ● Grupo control

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

6  
VALENTIA WILBERGER  
FARMACEUTICA  
APODERADA

BAYER S.A.  
RICARDO GUTIERREZ 5552  
VERONICA C/JARO  
COORDINADORA TECNICA  
MATRICULA PROFESION N° 13114



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).

5673

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)**

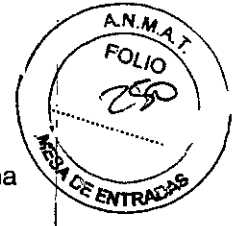
La seguridad y eficacia de EYLIA se evaluaron en un estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, con control activo, en pacientes con edema macular secundario a ORVR que incluía Hemi-oclusión venosa retiniana. Un total de 181 pacientes fueron tratados y evaluados en eficacia (91 con EYLIA) en el 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

6  
VALERIA WILBERT GER  
FARMACEUTICA  
APODERADA

M



5673

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.

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) <sup>D)</sup>	Control activo <sup>E)</sup> (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 <sup>AB</sup> (%) (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 <sup>AC</sup> (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 láser.

VALENTIA WILBERGER  
FARMACEUTICA  
APODERADO

VERONICA CASURO  
COORDINADORA TECNICA

ND



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.

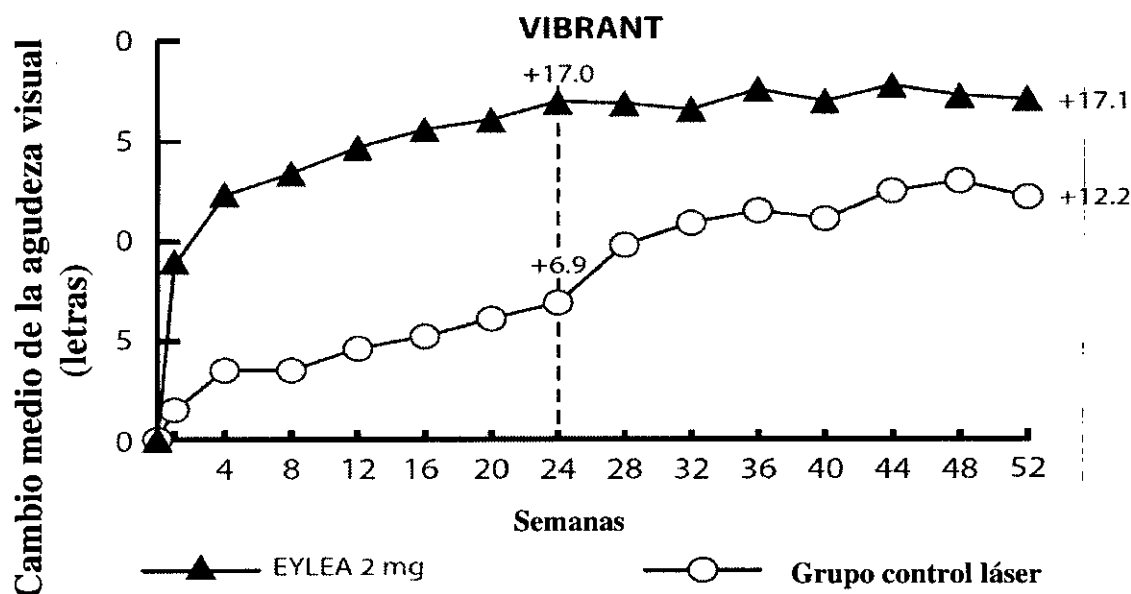
D) Desde la semana 24 el intervalo de tratamiento en el grupo de tratamiento con EYLIA se extendió para todos los sujetos de 4 semanas a 8 semanas, hasta la semana 48.

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.

567

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

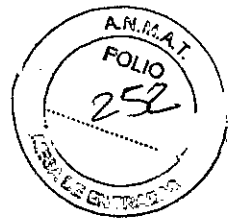


La porción de pacientes perfundidos en el grupo EYLIA al inicio fue de 60,4% (n=55). En la semana 24, esta proporción aumentó a 80,2% (n=65) y se mantuvo a la semana 52 (77,9%, n=67). La proporción de pacientes perfundidos que comenzaron con una fotocoagulación láser en rejilla fue del 68,9% (n=62) en 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

VALENTINA WILBERGER  
FARMACEUTICA  
APODERADA

RICARDO GONZALEZ  
MEDIKA

MD



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.

567

### ***Pacientes geriátricos***

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<sup>EMD</sup> y VISTA<sup>EMD</sup>). 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<sup>EMD</sup> y VISTA<sup>EMD</sup>.

### **Tabla 8: Resultados de eficacia en la semana 52 (grupo total para análisis con LOCF) en los estudios VIVID<sup>EMD</sup> y VISTA<sup>EMD</sup>**

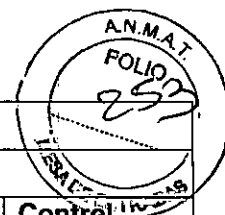
VALENTINA WILBERGER  
FARMACEUTICA  
A PODERES

FLB\_Eylia\_CCDS8

REYER S.A.  
RICARDO GILLESPIE 2052  
MEDICINA LLANERO  
CALLE VICTORIA TORRES  
CARRIZO DE INDIO, GUAYAMA, P.R.

Página 21 de 49

MB



Resultados de eficacia	VIVID <sup>EMD</sup>			VISTA <sup>EMD</sup>		
	52 semanas			52 semanas		
	EYLIA 2 mg cada 8 semanas <sup>a</sup> (N = 135)	EYLIA 2 mg cada 4 semanas (N = 136)	Control activo (láser) (N = 132)	EYLIA 2 mg cada 8 semanas <sup>a</sup> (N = 151)	EYLIA 2 mg cada 4 semanas (N = 154)	Control activo (láser) (N = 154)
Cambio medio en la MAVC medido por el puntaje de letras ETDRS <sup>e</sup> desde el valor basal (DE)	10.7	10.5	1.2	10.7	12.5	0.2
Diferencia en la media de MC <sup>b, c, e</sup> (IC del 97.5%)	9.1 (6.3, 11.8)	9.3 (6.5, 12.0)		10.45 (7.73, 13.17)	12.19 (9.35, 15.04)	
Proporción de pacientes que obtuvieron al menos 15 letras en la MAVC <sup>e</sup> desde el valor basal	33%	32%	9%	31%	42%	8%
Diferencia ajustada <sup>d, c, e</sup> (IC del 97.5%)	24% (13.5, 34.9)	23% (12.6, 33.9)		23% (13.5, 33.1)	34% (24.1, 44.4)	

<sup>A</sup> Después del inicio del tratamiento con 5 inyecciones mensuales.

<sup>B</sup> 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<sup>EMD</sup> y los antecedentes de IM o ACV como un factor en VISTA<sup>EMD</sup>.

<sup>C</sup> La diferencia es el grupo de EYLIA menos el grupo de control activo (láser).

VALENTINA WILBERGER  
FARMACEUTICA  
APODERADA

RICARDO A. VILLALBA  
COORDINADOR CLINICO  
MATRICULA PROFESIONAL 13118

MS



Ⓓ 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<sup>EMD</sup> y los antecedentes médicos de IM o ACV en VISTA<sup>EMD</sup>

Ⓔ MAVC: Mejor agudeza visual corregida.

ETDRS: Estudio de tratamiento precoz de la retinopatía diabética

LOCF: Última observación realizada

DE: Desviación estándar

MC: Media de mínimos cuadrados derivada de ANCOVA

DRSS: Escala de severidad de la retinopatía diabética

IC: Intervalo de confianza

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

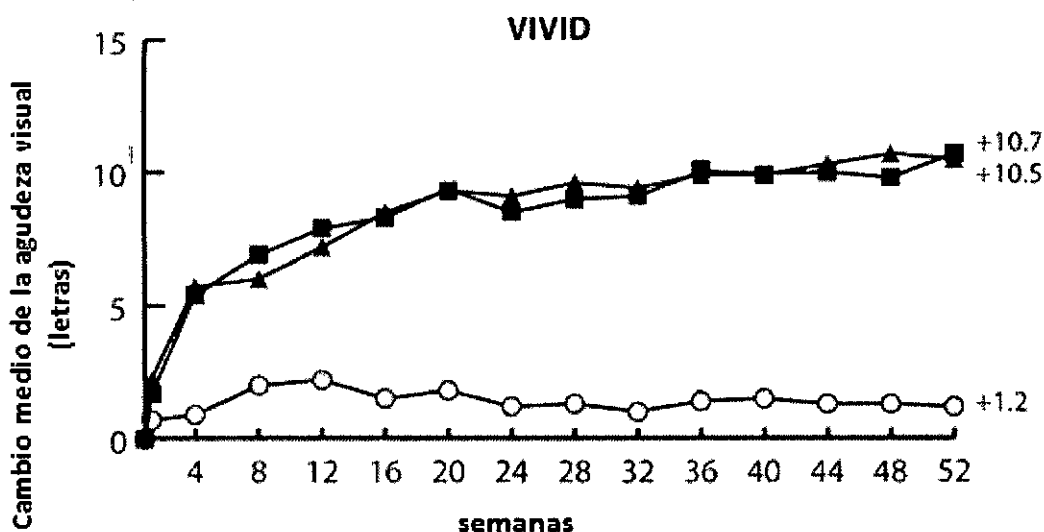
5673

**Figura 4: Cambio medio en la MAVC medido por el puntaje de letras ETDRS desde el valor basal hasta la semana 52 en los estudios VIVID<sup>EMD</sup> y VISTA<sup>EMD</sup>**

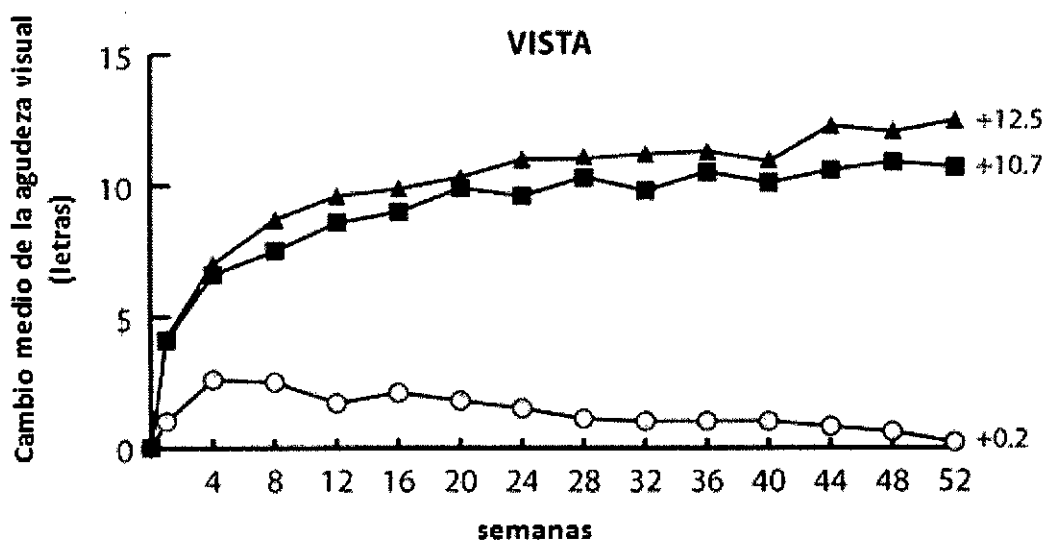
6  
VALEA WILBERGER  
FARMACEUTICA  
APODERADA

RICARDO VILARDO 2062  
VERÓNICA CASARÓ  
CO-ORDINADORA TÉCNICA  
DISTRITO DE PRODUCCIÓN 13116

AB



5673



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

En la semana 52, 33.3% y 33.8% de los pacientes del grupo 2 cada 4 semanas, 27.7% y 29.1% de los pacientes del grupo 2 cada 8 semanas y 7.5% y 14.3% de los pacientes del grupo de control con láser de los estudios VIVID<sup>EMD</sup> y VISTA<sup>EMD</sup>, respectivamente, experimentaron una mejora en la severidad de la retinopatía diabética, medida por una mejora  $\geq 2$  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.

VALERIA WILBERGER  
FARMACEUTICA  
APODERADA

RICA... 3652  
VERONICA CASARO  
COD... TECNICA  
MATRICULA PROFESIONAL 13119

NS

567

En los estudios VIVID<sup>EMD</sup> y VISTA<sup>EMD</sup>, 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<sup>EMD</sup>, 198 (64.5%) pacientes de EYLIA recibieron inyecciones bilaterales de EYLIA; en el estudio VIVID<sup>EMD</sup>, 70 (26%) pacientes de EYLIA recibieron un tratamiento anti-VEGF diferente en el ojo contralateral.

**Pacientes geriátricos**

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

**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 122 pacientes fueron tratados y evaluables para eficacia (91 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.

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

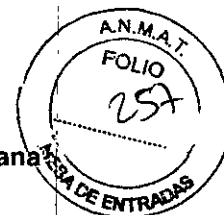
El criterio de valoración secundario confirmatorio de la eficacia fue la proporción de pacientes que obtuvieron al menos 15 letras en la MAVC en la semana 24 en comparación con el valor basal.

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.

VALERIA WILBERGER  
FARMACEUTICA  
APODERADA

M3

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<sup>A)</sup>)**

Resultados de eficacia	MYRROR			
	24 semanas		48 semanas	
	EYLIA 2 mg <sup>B)</sup> (N = 90)	Inyección Simulada (N = 31)	EYLIA 2 mg <sup>C)</sup> (N = 90)	Inyección Simulada EYLIA 2 mg <sup>D)</sup> (N = 31)
Cambio medio en el puntaje de las letras en MAVC medido por ETDRS desde el valor basal (DE) <sup>E)</sup>	12.1 (8.3)	-2.0 (9.7)	13.5 (8.8)	3.9 (14.3)
Diferencia en la media de MC <sup>F, G, H, I)</sup> (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 <sup>E)</sup> desde el valor basal	38.9%	9.7%	50.0%	29.0%
Diferencia ponderada <sup>F, H, J)</sup> (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
- 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)

5673

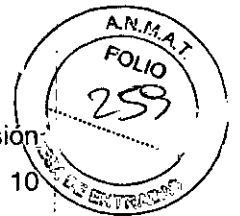
VALERIA WILBERGER  
FARMACEUTICA  
APODERADA

M

BAYER S.A.  
RICARDO GUTIERREZ 3652  
VERONICA GILBERTO  
COORDINADORA TECNICA  
MATRICULA PROFESIONAL 13119







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 µg/mL y regresaron al valor basal cuando los niveles cayeron aproximadamente 1 µg/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.

56713

Estos resultados farmacocinéticos fueron consistentes en subestudios farmacocinéticos en pacientes con OVCR, ORVR, EMD o NVC miópica con C<sub>máx</sub> media de aflibercept libre en plasma en un rango de 0,03 a 0,05 µg/mL en valores individuales que no exceden 0,14 µg/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.

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.

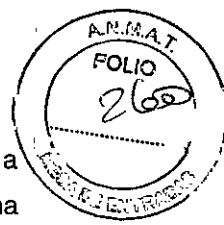
*Pacientes con insuficiencia hepática*

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

VALENTINA WILBERGER  
FARMACEUTICA  
APODERADA

NB

BATTEL S.A.  
RICARDO VALLEJUNEZ 3652  
VALDIVIA, CHILE  
CORPORACIÓN TECNICA  
MATRÍCULA PROFESIONAL 13719



1567

### DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

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

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

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

Se demostró un efecto de Aflibercept en el desarrollo intrauterino en estudios de desarrollo embriofetal en conejas gestantes con administración intravenosa (3 a 60 mg/kg) así como con administración subcutánea (0,1 a 1 mg/kg). El NOAEL materno fue a la dosis de 3 mg/kg o 1 mg/kg, respectivamente. No se identificó un NOAEL de desarrollo. A la dosis de 0,1 mg/kg, las exposiciones sistémicas basadas en la  $C_{máx}$  y el AUC acumulada de aflibercept libre eran aproximadamente 17 y 10 veces mayores, respectivamente, cuando se compararon con los valores correspondientes observados en humanos después de una dosis intravítrea de 2 mg.

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

### CONTRAINDICACIONES

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

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

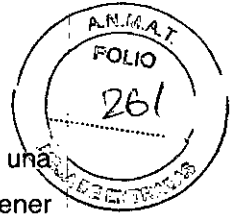
#### Endoftalmitis

Las inyecciones intravítreas, incluyendo las de EYLIA®, se han asociado a endoftalmitis (ver sección "Eventos adversos"). Siempre que se administre EYLIA® se debe emplear técnica de inyección aséptica adecuada. Se debe instruir a los pacientes para que informen inmediatamente cualquier síntoma sugestivo de endoftalmitis y deben tratarse adecuadamente.

VALERIA WILBERGER  
FARMACEUTICA  
APODERADA

MB

RICARDO...  
CO...  
15446



**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.

5 6 7 3

**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 o EMD 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:

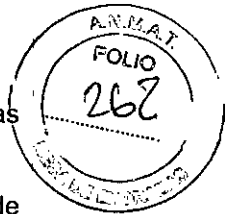
- No se ha estudiado sistemáticamente la seguridad y eficacia del tratamiento de Eylia aplicado en los dos ojos a la vez. Si se realiza el tratamiento bilateral a la vez, se podría producir un incremento de la exposición sistémica que podría aumentar el riesgo de acontecimientos adversos sistémicos.
- 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:

VALERIA WILBERGER  
FARMACEUTICA  
APODERADA

RICARDO... 3652  
Y...  
C...

MB



- Una disminución en la agudeza visual mejor corregida (AVMC) de  $\geq 30$  letras comparado con la última evaluación de la agudeza visual.
  - Una hemorragia subretiniana que afecte al centro de la fovea o si el tamaño es de  $\geq 50$  % 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.

5673

**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*

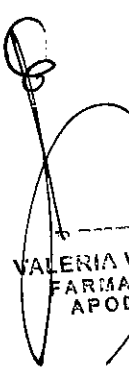
No se dispone de datos sobre el uso de aflibercept en mujeres embarazadas.

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®.

  
 VALERIA WILBERGER  
 FARMACÉUTICA  
 APODERADA

RICHARD... 3652  
 VALERIA WILBERGER  
 FARMACÉUTICA APODERADA

NB



**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®.

5 6 7 3

**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 3.073 pacientes tratados con EYLIA® constituyeron la población de seguridad en los siete estudios de fase III. Entre estos, 2.472 pacientes fueron tratados con la dosis recomendada de 2 mg.

Se han presentado eventos adversos serios relacionados con el procedimiento de inyección en menos de 1 en 2.200 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 (24%), reducción de la agudeza visual (10%), dolor ocular (10%), cataratas (6%), aumento de la presión intraocular (7%), desprendimiento vítreo (7%) y moscas volantes (6%).

En los estudios de DMAE húmeda, estas reacciones adversas se presentaron con una incidencia similar en el grupo de tratamiento con ranibizumab.

Lista tabulada de reacciones adversas

Los datos de seguridad descritos a continuación incluyen todas las reacciones adversas (serias y no serias) de los siete 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.

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  $< 1/1000$ ).

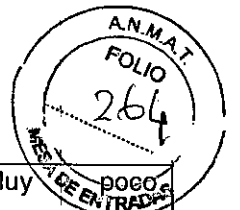
En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas al fármaco se presentan en orden decreciente de seriedad.

**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)**

VALENTINA WILBERGER  
FARMACEUTICA  
APODERADA

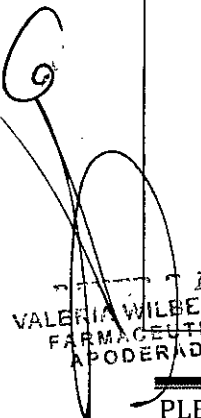
RICARDO GILBERTO Z 3052  
VERONICA CASARO  
CO-OPERATIVA TECNICA

NB



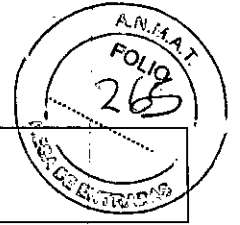
Clase de órgano o sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Muy pocas veces frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad***	
Trastornos oculares	Agudeza visual disminuida, Hemorragia conjuntival, Dolor ocular	Desgarro del epitelio pigmentario retiniano*, Desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano*, Degeneración retinal, Hemorragia vítrea, Cataratas, Cataratas nucleares, Cataratas subcapsulares, Erosión corneal, Abrasión corneal, Aumento de la presión intraocular, Visión borrosa, Moscas volantes, Desprendimiento vítreo, Dolor en el lugar de la inyección, Sensación de cuerpo extraño en los ojos, Aumento del lagrimeo, Edema palpebral, Hemorragia en el lugar de la inyección, Queratitis punteada Hiperemia	Endoftalmitis**, Desprendimiento retiniano, Desgarro retiniano, Iritis, Iridociclitis, Cataratas corticales, 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, Uveítis, Vitritis, Cataratas traumáticas, Hipopión

5673

  
 VALERIA WILBERGER  
 FARMACEUTICA  
 APODERADA

BAYER S.A.  
 RICHARDO SA CAJARI  
 VE... S.A. FARMACEUTICA





		conjuntival, Hiperemia ocular	
--	--	----------------------------------	--

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

\*\* Endoftalmitis de cultivo positivo y cultivo negativo

\*\*\* Incluyendo reacciones alérgicas

5673

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

**Descripción de las reacciones adversas seleccionadas**

Eventos tromboembólicos arteriales

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

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

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

La incidencia de los ETA según APTC en los estudios de ORVR (VIBRANT) durante las primeras 52 semanas de duración del estudio fue el 0% (0 de 91) de los pacientes tratados con EYLIA en comparación con el 2,2% (2 de cada 92) en el grupo de control.

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

La incidencia de los ETA según APTC en el estudio de NVC miópica (MYRROR) en la duración del estudio de 48 semanas fue de 1.1% (1 de 91) en el grupo de pacientes tratados con EYLIA en comparación con el 0% (0 de 31) de pacientes del grupo de control.

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)*

VALENTIA WILBERGER  
FARMACEUTICA  
APODEADA

*(Handwritten initials)*

DAVIDE S.A.  
NICHOLOTTI S.P.A. 3052  
FARMACIA GEMELLI  
CORSO VENEZIA 13000  
MANTOVA (MANT) 46100

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:

5 6 7 3

En Argentina:

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

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

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

### DATOS FARMACÉUTICOS

#### Incompatibilidades

EYLIA® no debe mezclarse con otros medicamentos.

### INSTRUCCIONES DE USO/MANIPULACIÓN

El vial es de un solo uso.

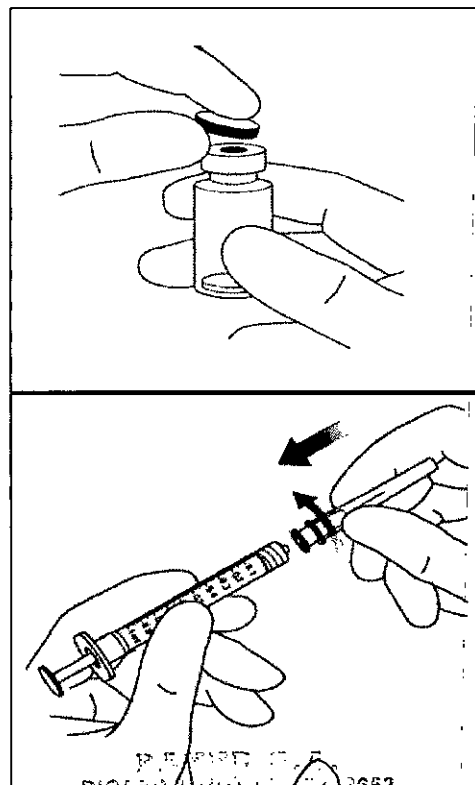
Antes de la administración, inspeccione visualmente la solución inyectable. No use el vial si son visibles partículas, turbidez o descoloración.

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.



VALERIA WILBERGER  
FARMACÉUTICA  
APODERADA

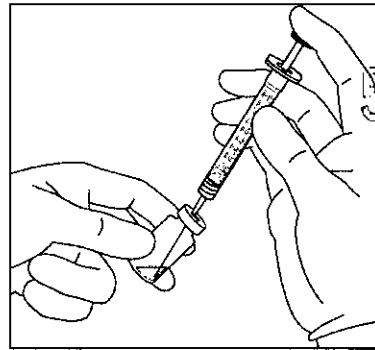
NB

RICARDO GUTIÉRREZ  
VERONICA VILLO  
COORD. TOXICOLÓGICA  
MATRÍCULA PROFESIONAL 13119

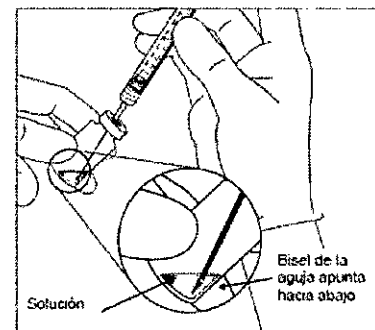


3. Introducir la aguja con filtro en el centro del tapón del vial hasta que la aguja esté totalmente introducida en el vial y la punta contacte el fondo o el extremo inferior del vial.

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.



673

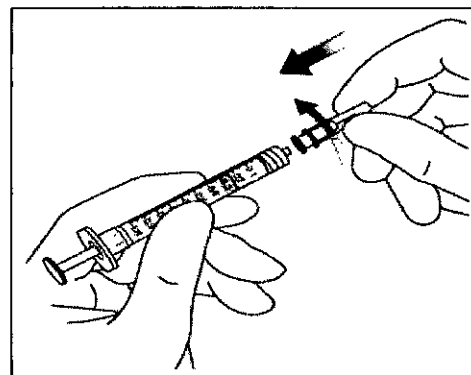


5. Asegurarse de que el vástago del émbolo se ha retirado suficientemente cuando vacíe el vial para vaciar completamente la aguja con filtro.

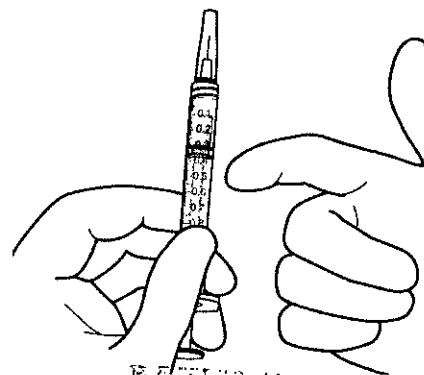
6. Quitar la aguja con filtro y desecharla adecuadamente.

**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.



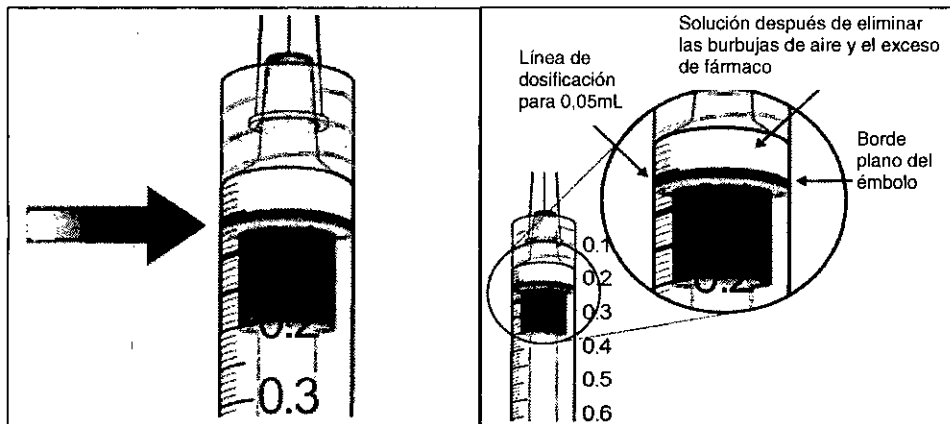
VALENTINA A. WILBERGER FARMACEUTICA APODERADA

NB

RICARDO... 3652... 19119

A.N.M.A.T.  
FOLIO  
268  
SECRETARÍA DE ENTRADAS

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.



5 6 7 3

## PRESENTACIÓN

### Viales:

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

**No todas las presentaciones se comercializan en todos los países.**

## PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

No congelar.

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

## Fabricante

### Vial:

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

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

Acondicionado por: Bayer Pharma AG, Berlín, Alemania.

Bajo licencia de: Bayer Pharma AG, Alemania.

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

### Importado y distribuido:

#### En Argentina por:

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

Munro, Prov. de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

6  
VALERIA WILBERGER  
FARMACÉUTICA  
APOC...

PLB\_Eylia\_CCDS8

B

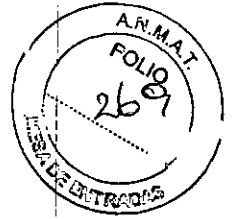
BAYER S.A.  
RICARDO GUTIÉRREZ 3652  
VERÓNICA CASARO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRÍCULA PROFESIONAL 13115

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado No. 57114

Venta bajo receta archivada.

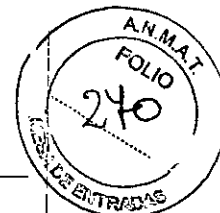
CCDS 8



5673

V.A.  
VALENTINA WILBEFGER  
FARMACEUTICA  
APODERADA

MB



## Proyecto de Rótulo

EYLIA®

Aflibercept 40 mg/mL

Solución para inyección intravítrea

5 6 7 3

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.

### Fabricante

Vial:

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

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

BAYER S.A.  
RICARDO GUTIERREZ 2652  
VALERIA WILBERGER  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRÍCULA PROFESIONAL 13118

6  
VALERIA WILBERGER  
FARMACÉUTICA  
APCDE

PLB\_Eylia\_CCDS8

NB

Acondicionado por: Bayer Pharma AG, Berlín, Alemania.

Bajo licencia de: Bayer Pharma AG, Alemania.

**Importado y distribuido:**

**En Argentina por:**

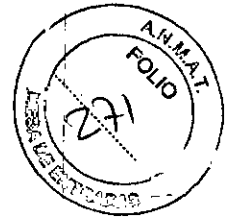
Bayer S.A., Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD)

Munro, Prov. de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado No. 57114



5 6 7 5

6  
VALEXIA WILBERGER  
FARMACEUTICA  
APODERADA

BAYER S.A.  
RICARDO GUTIERREZ 3652  
VERÓNICA CASARO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MÉDICO PROFESIONISTA 14148

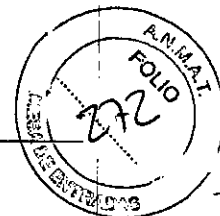
M

## Proyecto de Información al Paciente

EYLIA®

Aflibercept 40 mg/mL

Solución para inyección intravítrea



5673

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, PIGF). En

RICA-DO SUDESTE 2652  
VENECIA 20140  
C.A. FARMACIA TECNICA  
MATRICULA PROFESIONAL 15418

VALERIA WILBERGER  
FARMACIA TECNICA

PLB\_Eylia\_CCDS8



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.

5673

En los pacientes con ORVR, una o más ramas del vaso sanguíneo principal que transporta la sangre desde la retina está bloqueada. 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. La mácula es una porción de la retina responsable de la visión de detalle. Cuando la mácula se inflama con fluido, la visión central se vuelve borrosa.

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 periorcular)

**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.
- 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:

VALERIA WILBERGER  
FARMACEUTICA  
APODERADA

BAYER S.A.  
RICARDO MURDUEZ 7002  
VERONICA CASAPPO  
CONTRIBUCION TECNICA  
MATRICULA PROFESIONAL 13118

MB

- 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 (endofthalmitis) 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 pueden tener un efecto anticonceptivo durante el tratamiento y por al menos tres meses después de la última inyección de EYLIA.

5 5 7 31

Cuando se inyectan inhibidores de VEGF, sustancias similares a las que contiene EYLIA, dentro del cuerpo y no solo 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

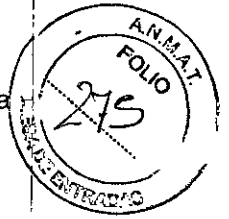
No hay experiencia en el tratamiento de:

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

VALENTIA WILBERGER  
FARMACEUTICA  
APODERADA

RICARDO GUEBARA  
VERONICA CABARO  
COMUNICACION TECNICA  
MATRICULA PROFESIONAL 13119





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 exudativa, CRVO, ORVR, EMD y NVC miópica en la población pediátrica.

5 6 7 3

**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".

**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

VALENTIN S.A.  
VALERIA WILBERGER  
FARMACEUTICA  
APODERADA

BAYER S.A.  
RICARDO RITTEL Z 0552  
VERÓNICA CÁDARO  
CO-DIRECCIÓN TÉCNICA

MB

infección. Su médico también le administrará un anestésico local para reducir o prevenir cualquier dolor que pudiera tener con la inyección.



5 6 7 8

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 los resultados visuales y/o anatómicos. En ese caso, el programa de monitorización se determinará según criterio médico y puede ser más frecuente que el programa de administración de las inyecciones.

-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.

- 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.

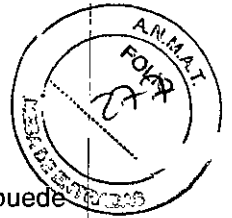
Generalmente, su médico lo examinará durante las visitas para la administración de la inyección. Si los intervalos de tratamiento son mayores a un mes, su médico puede decidir examinarlo más seguido. Es posible que deba pedir citas adicionales para que su médico lo examine entre inyecciones.

- 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.

Handwritten signature and stamp: VALERIA WILBERGER FARMACEUTICA APODERADA

Stamp: RICA... 2652... COLOMBIA... FARMACIA

Handwritten mark: MB



5 6 7 3

Su médico podrá decidir tratarlo con EYLIA con una frecuencia de hasta una vez al mes. 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.- 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.. Su doctor decidirá el esquema de seguimiento de las examinaciones.

Su médico podrá decidir tratarlo con EYLIA con una frecuencia de hasta una vez al 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: (011) 4962-6666.

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

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (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.

Cuando se aplica EYLIA pueden haber algunos eventos adversos debidos al procedimiento de inyección. Algunos de estos pueden ser graves e incluir ceguera, infección seria o inflamación del interior del ojo (endoftalmitis), desprendimiento o desgarro de la capa sensible a la luz en la parte de atrás del ojo (desprendimiento o desgarro de retina), sangrado del ojo (hemorragia vítrea), opacidad del cristalino (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 2.200 inyecciones en los estudios clínicos.

Handwritten signature/initials.

VALERIA WILBERGER  
FARMACEUTICA  
APODERADA

RICARDO SUTERREZ 3652  
VERONICA CASARO  
CANDIDATO PARA TECNICA  
MATRICULA PROFESIONAL 13118

Handwritten initials MB



**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.

5673

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

- deterioro de la vista
- ojo inyectado en sangre 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)
- ciertas formas de opacidad del cristalino (catarata, catarata cortical, catarata nuclear, catarata subcapsular)
- 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)
- dolor en el lugar de la inyección
- sensación de tener algo en el ojo (sensación de cuerpo extraño en los ojos)
- aumento de la producción de lágrimas (aumento del lagrimeo)
- hinchazón del párpado (edema de párpados)
- sangrado en el sitio de la inyección (hemorragia en el sitio de la inyección)
- enrojecimiento del ojo (hiperemia conjuntival, hiperemia ocular)
- degeneración de la retina (causando disturbios en la visión)
- sangrado en el ojo (hemorragia vítrea)
- sensación que algo se mueve en el ojo

\*) Condiciones que se sabe que están asociadas con la DMAE húmeda; observadas en pacientes con DMAE húmeda únicamente.

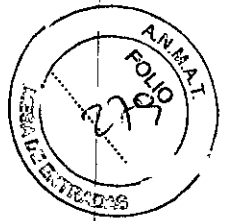
**Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):**

- seria infección o inflamación dentro del ojo (endofalmitis)

6  
VALERIA WILHELM  
FARMACEUTA  
APODERADA

RICARDO GONZALEZ  
VERONICA GONZALEZ  
COORDINADORA TECNICA  
MATRICULA PROFESIONAL 18116

MB



- reacciones alérgicas (hipersensibilidad)
- inflamación del iris del ojo (iritis)
- sensación anormal del ojo
- irritación del párpado
- hinchazón en la capa frontal del ojo (córnea)

5673

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

- opacidad del cristalino debido a lesión (catarata traumática),
- inflamación de cierta parte del ojo (vitritis)
- pus en el ojo (hipopión)
- ceguera
- inflamación de ciertas partes del ojo (uveítis),

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

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

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

**5. CONSERVACIÓN DE EYLIA®**

- Mantener fuera 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®**

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

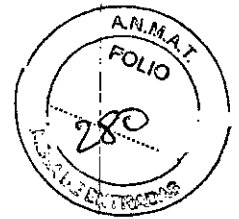
Fosfato de dihidrógeno sódico, monohidrato

VALERIO WILSON ROSA  
FARMACÉUTICA  
APODERADA

RAYED S.A.  
RICARDO GUTIÉRREZ 22 3652  
VERÓNICA G. SAO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MÉTRICULA PROFESIONAL 13118

M3

Fosfato de hidrógeno disódico, heptahidrato  
Cloruro de sodio  
Sacarosa  
Agua para inyección



5673

**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 Pharma AG, Alemania.

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

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

Importado y distribuido:

En Argentina por:

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

Munro, Prov. de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado No. 57114

Venta bajo receta archivada.

CCPI 8

Fecha de la última revisión:

VALERIA WILBERGER  
FARMACÉUTICA  
APODERADA

BAYER S.A.  
RICARDO GUTIÉRREZ 3652  
VERÓNICA CASARO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRÍCULA PROFESIONAL 13119