



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN Nº 6893

BUENOS AIRES, 26 SEP 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-012668-13-1 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 prospectos para la Especialidad Medicinal denominada EYLIA/ AFLIBERCEPT, Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE, USO INTRAVITREO, autorizado por el Certificado Nº 57114.

Que el proyecto presentado se encuadra entro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº 5904/96.

Que a fojas 1366 de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obra informe técnico de evaluación favorable del Departamento de Productos Biológicos del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 1271/13.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN Nº **6893**

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase los nuevos prospectos para la especialidad medicinal denominada EYLIA/ AFLIBERCEPT, Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE, USO INTRAVITREO, autorizada por el Certificado Nº 57114, propiedad de la firma BAYER S.A., cuyos textos constan a fojas 378 a 400, 401 a 423, 424 a 446; desglosándose los correspondientes a fojas 378 a 400.

ARTÍCULO 2º.- Sustituyase en el Anexo de la Disposición autorizante ANMAT Nº 2488/13 los prospectos autorizados por las fojas 378 a 400 aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

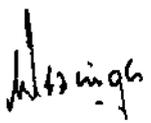
ARTÍCULO 3º.- Acéptese el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 57114 en los términos de la Disposición 6077/97.

ARTICULO 4º.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexo, gírese al Departamento de Registro a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-012668-13-1

DISPOSICIÓN Nº

6893


Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **6893** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 57114 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: SOLUCION INYECTABLE, USO INTRAVITREO

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2488/13

Tramitado por expediente N° 1-0047-0000-01477-12-1

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
PROSPECTOS	Anexo de Disposición N° 2488/13	Prospectos: 378 a 400, 401 a 423, 424 a 446, desglosándose los correspondientes a fojas 378 a 400

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

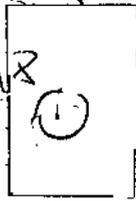
Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BAYER S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 57114 en la Ciudad de Buenos Aires, a los.....del mes de.....
26 SEP 2014

Expediente N° 1-0047-0000-012668-13-1

DISPOSICION N°

6893

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Proyecto de Prospecto

EYLIA®

Aflibercept 40 mg/mL

Solución para inyección intravítrea

6893

Venta Bajo Receta Archivada

COMPOSICIÓN

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

Excipientes: fosfato monobásico de sodio monohidrato 0,800 mg; fosfato dibásico de sodio heptahidrato 1,126 mg; cloruro de sodio 2,338 mg; sacarosa 50 mg; polisorbato 20 0,300 mg; agua para inyectables, c.s.

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

FORMA FARMACÉUTICA

Solución para inyección intravítrea.

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

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).

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

EYLIA® es para inyección intravítrea.

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

Pauta posológica

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

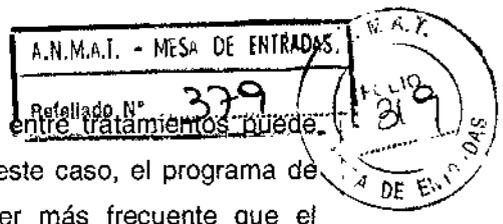
El volumen de inyección de EYLIA® es de 50 µL (equivalentes a 2 mg de aflibercept).

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

CF

SF
SILVIA FABRIZIO
APODERADA
BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EH)

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



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.

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

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

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

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

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

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

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.

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/o esterilizado estéril (o equivalente).

ch

SILVIA FABRIZIO
PROFESORADA

VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL N° 17...



Handwritten signature and the number '6893'.

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

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

Mecanismo de Acción

El factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A) y el factor de crecimiento placentario (PlGF) son miembros de la familia del VEGF de factores angiogénicos que pueden actuar como potentes factores mitogénicos, quimiotácticos y de permeabilidad vascular para las células endoteliales. El VEGF actúa por vía de dos receptores de las tirosinquinazas, VEGFR-1 y VEGFR-2, presentes en la superficie de las células endoteliales. El PlGF se une sólo a VEGFR-1, que también está presente en la superficie de los leucocitos. La excesiva activación de estos receptores por VEGF-A puede ocasionar neovascularización patológica y excesiva permeabilidad vascular. El PlGF puede sinergizar con el VEGF-A en estos procesos y también es conocido por promover la infiltración de leucocitos y la inflamación vascular.

Efectos Farmacodinámicos

Handwritten initials 'BY'.

Handwritten signature and stamp: EYLIA FABRIZIO APODERADA BAYER S.A.

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez/3652 - (B1605END) Mt
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL N°



6893

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 EYLEA (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 EYLEA 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 TCO (de -149 y -139 micrones para los grupos estudiados de EYLEA 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 EYLEA (una inyección cada mes durante seis meses), hubo una respuesta coherente, rápida y robusta en la morfología (engrosamiento retinal central [ERC] como lo evaluó la TCO). Las mejoras en la ERC media se mantuvieron hasta la semana 24.

El engrosamiento retiniano en la TCO 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 EYLEA.

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

SILVIA FABRIZIO
APCORDERADA
BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD)

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

Resultados de eficacia	COPERNICUS					
	24 semanas		52 semanas		100 semanas	
	Control (n = 73)	EYLEA 2 mg cada 4 semanas (n = 114)	Control ^{C)} (n = 73)	EYLEA 2 mg (n = 114)	Control ^{C,D)} (n = 65)	EYLEA ^{D)} 2 mg (n = 112)
Cambio medio en el espesor de la retina desde el inicio	-145	-457	-382	-413	-343	-390
Diferencia en MC media ^{A,B,C,D)} (IC 95%)		-312 (-389, -234)		-28 (-121, 64)		-45 (-142, 53)
Valor p		p < 0.0001		p = 0.5460		p = 0.3661

Resultados de eficacia	GALILEO					
	24 semanas		52 semanas		76 semanas	
	Control (n = 67)	EYLEA 2 mg cada 4 semanas (n = 103)	Control (n = 67)	EYLEA 2 mg (n = 103)	Control ^{E)} (n = 67)	EYLEA ^{E)} 2 mg (n = 103)
Cambio medio en el espesor de la retina desde el inicio	-169	-449	-219	-424	-306	-389
Diferencia en MC media ^{A,B,C,E)} (IC 95%)		-239 (-286, -193)		-167 (-217, -118)		-44 (-99, 10)
Valor p		p < 0.0001		p < 0.0001		p = 0.1122

- A) La diferencia es EYLEA 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 $\leq 20/200$)
- C) En el estudio COPERNICUS, los pacientes del grupo de control podían recibir EYLEA según fuera necesario con una frecuencia de hasta cada 4 semanas durante la semana 24 a la semana 52.
- D) En el estudio COPERNICUS, los pacientes tanto del grupo de control como del grupo de EYLEA 2 mg recibieron EYLEA 2 mg según fue necesario con una frecuencia de hasta cada 4 semanas a partir de la semana 52 hasta la semana 96.
- E) En el estudio GALILEO, los pacientes tanto del grupo de control como del grupo de EYLEA 2 mg recibieron EYLEA 2 mg según fue necesario cada 8 semanas a partir de la semana 52 hasta la semana 68.

Eficacia clínica

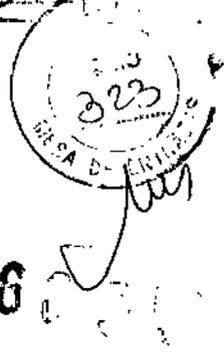
Degeneración macular asociada a la edad (DMAE húmeda) neovascular (húmeda)

La eficacia y seguridad de EYLEA se evaluaron en dos estudios aleatorizados, multicéntricos, con doble enmascaramiento, controlados con principio activo en pacientes con DMAE húmeda.

En total de 2412 pacientes fueron tratados y evaluables para eficacia (1817 en COPERNICUS y 595 en GALILEO).

SAVIA
PODERADA
BAYER S.A.
R. Gutiérrez 383

Ricardo Gutiérrez 3852 - (B1605EH) M.
PERÓNICA CASARÓ
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL N°



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

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

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

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

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

En el estudio VIEW1, en la semana 52, el 95.1% de pacientes del grupo de tratamiento EYLEA 2 mg cada 8 semanas, el 95.1% de pacientes en el grupo de tratamiento EYLEA 2 mg cada 4 semanas y el 95.9% de pacientes en el grupo de tratamiento EYLEA 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 EYLEA 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 EYLEA 2 mg cada 8 semanas, el 95.6% de pacientes en el grupo de tratamiento EYLEA 2 mg cada 4 semanas y el 96.3% de pacientes en el grupo de tratamiento EYLEA 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 EYLEA se demostró equivalencia clínica y no inferioridad con el grupo ranibizumab 0.5 mg cada 4 semanas.

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

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

As

SF

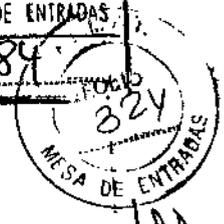
SILVIA FABRIZIO

APODERADO

PLB_Eylia_CCDS05y06.com PDF V.C.B.M

R. Gutiérrez 3662 - (51605EHD)

BAYER S.A.
 Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) M.
VERÓNICA CASARO
 FARMACÉUTICA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MATRÍCULA PROFESIONAL



6893

<u>Resultado de eficacia</u>	<u>EYLEA</u>		<u>Ranibizumab</u>	
	<u>2 mg cada 8 semanas^{E)}</u> <u>(n = 607)</u>	<u>96</u> <u>Semanas</u>	<u>0.5 mg cada 4 semanas</u> <u>(n = 595)</u>	<u>96</u> <u>Semanas</u>
<u>Número medio de inyecciones</u>	<u>7.6</u>	<u>11.2</u>	<u>12.3</u>	<u>16.5</u>
<u>Proporción de pacientes que mantuvieron la agudeza visual (< 15 letras de pérdida de MAVC^{A)})(grupo por protocolo)</u>	<u>95.33%^{B)}</u>	<u>92.42%</u>	<u>94.42%^{B)}</u>	<u>91.60%</u>
<u>Diferencia^{C)}</u> <u>(IC del 95%)^{D)}</u>	<u>0.9%</u> <u>(-1.7,</u> <u>3.5)^{F)}</u>	<u>0.8%</u> <u>(-2.3,</u> <u>3.8)^{F)}</u>		
<u>Cambio medio en la MAVC medida por la puntuación de letras del ETDRS^{A)} desde el valor basal</u>	<u>8.40</u>	<u>7.62</u>	<u>8.74</u>	<u>7.89</u>
<u>Diferencia en el cambio medio de MC^{A)} (letras de ETDRS)^{C)}(IC del 95%)^{D)}</u>	<u>-0.32</u> <u>(-1.87,</u> <u>1.23)</u>	<u>-0.25</u> <u>(-1.98,</u> <u>1.49)</u>		
<u>Proporción de pacientes que ganaron al menos 15 letras de visión desde el valor basal</u>	<u>30.97%</u>	<u>33.44%</u>	<u>32.44%</u>	<u>31.60%</u>
<u>Diferencia^{C)}</u> <u>(IC del 95%)^{D)}</u>	<u>-1.5%</u> <u>(-6.8, 3.8)</u>	<u>1.8%</u> <u>(-3.5, 7.1)</u>		

CV

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) M...
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA

6893
[Handwritten signature]

A) MAVC: Mejor agudeza visual corregida

ETDRS: Estudio de tratamiento precoz de la retinopatía diabética

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

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

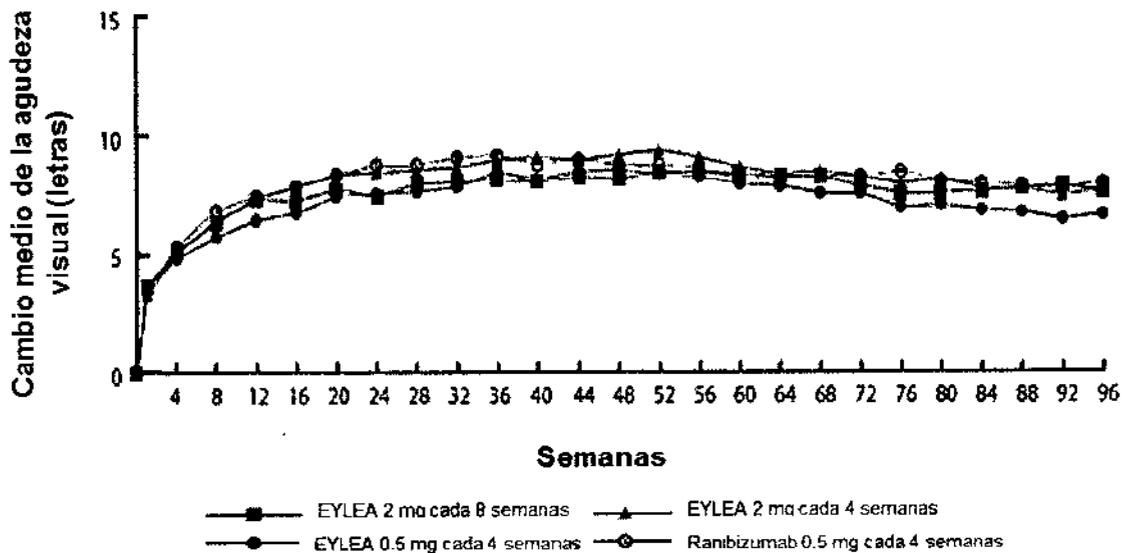
C) La diferencia es el valor del grupo EYLEA menos el valor del grupo ranibizumab. Un valor positivo favorece a EYLEA.

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 EYLEA 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 EYLEA 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

[Handwritten signature]
 SILVIA FABRIZIO
 PLB_Eylia_CCDS05y06 con CRMO DM S.A.
 R. Gutiérrez 3652 - (01605EHD)

BAKER S.A.
 Ricardo Gutiérrez 3652 - (01605EHD) M.L.
 VERÓNICA CASARO
 FARMACEUTICA
 MATRICULA PROFESIONAL N° 122
 Página 8

publicados, que corresponde a una ganancia de 15 letras en la mejor agudeza visual corregida (MAVC).

No se encontraron diferencias clínicamente significativas entre EYLEA 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 EYLEA 2 mg cada 8 semanas recibieron un promedio de 11.2 dosis y los pacientes en el grupo de ranibizumab recibieron un promedio de 16.5 dosis.

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

Pacientes geriátricos

En los estudios clínicos de DMAE húmeda, aproximadamente el 89% (1616/1817) de los pacientes aleatorizados a tratamiento con EYLEA 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 EYLEA 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 EYLEA) 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 EYLEA 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).

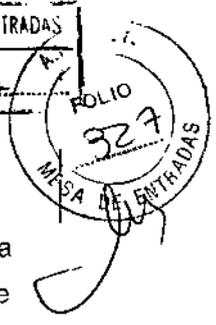
Las edades de los pacientes oscilaban entre los 22 y 89 años con un promedio de 64 años.

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.

a

SILVIA FABRIZIO



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

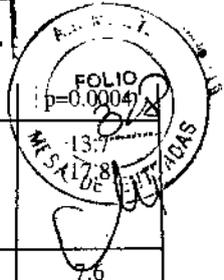
En la Tabla y la Figura a continuación se muestran los resultados detallados de los análisis de ambos estudios.

Tabla 3: Resultados de eficacia en la semana 24, la semana 52 y la semana 76/100 (Grupo de análisis completo con LOCF^(C)) en COPERNICUS y GALILEO

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

Resultados de eficacia	GALILEO					
	24 semanas		52 semanas		76 semanas	
	Control (n = 68)	EYLEA 2 mg cada 4 semanas (n = 103)	Control (n = 68)	EYLEA 2 mg (n = 103)	Control ^(G) (n = 68)	EYLEA ^(G) 2 mg (n = 103)
Proporción de pacientes que obtuvieron al menos 15 letras en el MAVC ^(C) desde el valor basal	22%	60%	32%	60%	29.4%	57.3%
Diferencia ponderada ^(A,B,E,G) (IC 95%)		38.3% (24.4, 52.1)		27.9% (13.0, 42.7)		28.0% (13.3, 42.6)

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



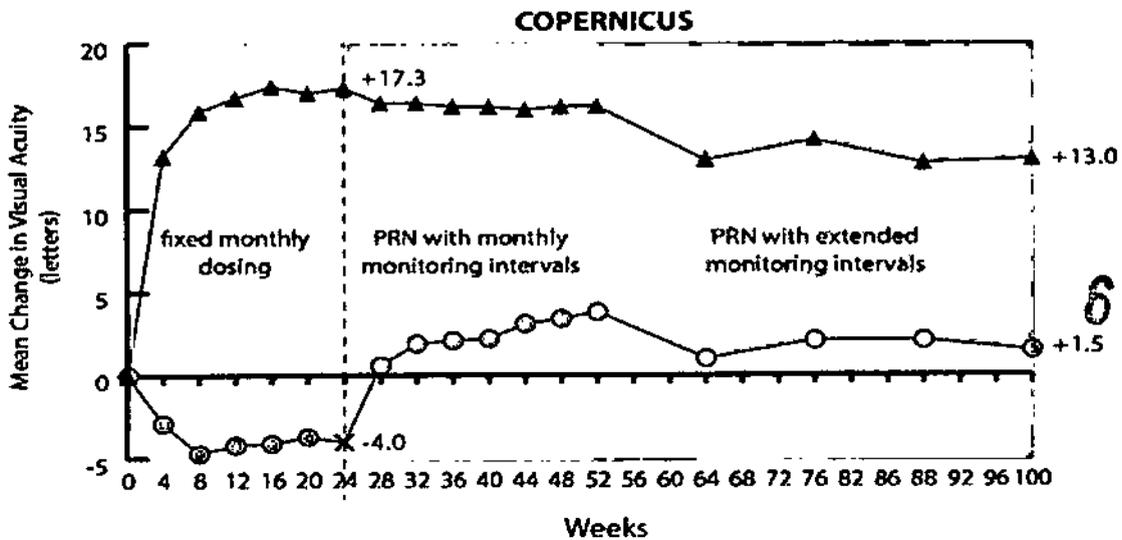
6893

- A) La diferencia es EYLEA 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 EYLEA según fuera necesario con una frecuencia de hasta cada 4 semanas durante la semana 24 hasta la semana 52
- F) En el estudio COPERNICUS, los pacientes tanto del grupo de control como del grupo de EYLEA 2 mg recibieron EYLEA 2 mg según fue necesario con una frecuencia de hasta cada 4 semanas a partir de la semana 52 hasta la semana 96
- G) En el estudio GALILEO, los pacientes tanto del grupo de control como del grupo de EYLEA 2 mg recibieron EYLEA 2 mg según fue necesario cada 8 semanas a partir de la semana 52 hasta la semana 68

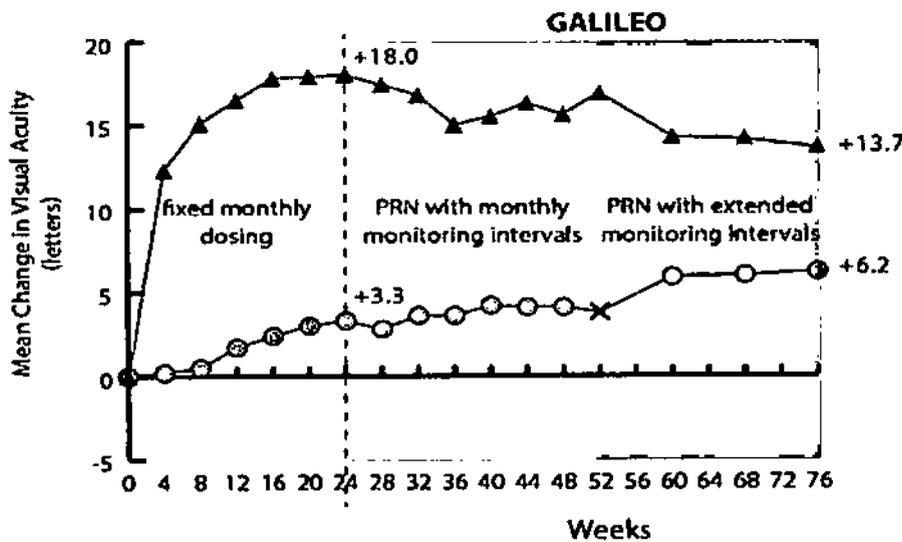
Figura 2: Cambio medio en la agudeza visual desde el valor basal hasta la semana 76/100 por grupo de tratamiento para los estudios COPERNICUS y GALILEO (Grupo de análisis completo, LOCF)

SILVIA MAURIZIO
 AZOBERADA
 BAYER S.A.

BAYER S.A.
 Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Mui
 VERÓNICA CASARO
 FARMACÉUTICA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA



6893



▲ EYLEA 2mg ● Control Group

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

La proporción de pacientes perfundidos del grupo Eylea 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 Eylea 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, Eylea 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).

SF
SILVIA FABRIZIO
APROBADA
DIRECCIÓN S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHU)

Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) M.D.
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 1111

Los efectos del tratamiento en todos los subgrupos evaluables (por ejemplo, edad, sexo, agudeza visual basal, estado de perfusión retiniana, duración de OVCR) 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 EYLEA tenía 65 años de edad o más, y aproximadamente el 18% (38/217) tenía 75 años de edad o más.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción / Distribución

Aflibercept es absorbido lentamente desde el ojo en la circulación sistémica después de la administración intravítrea y se observa predominantemente en la circulación sistémica como un complejo estable, inactivo con VEGF; sin embargo, sólo "aflibercept libre" puede unirse al VEGF endógeno.

En un subestudio farmacocinético con muestreo frecuente en pacientes con DMAE, las concentraciones plasmáticas máximas de aflibercept libre ($C_{máx}$ sistémica) fueron bajas, con una media de aproximadamente 0,02 $\mu\text{g/mL}$ (rango: 0 a 0,054 $\mu\text{g/mL}$) en 1 a 3 días después de una inyección intravítrea de 2 mg, y no eran detectables dos semanas después de la administración en casi todos los pacientes. Aflibercept no se acumula en el plasma cuando se administra de forma intravítrea cada 4 semanas.

La concentración plasmática máxima media de aflibercept libre es aproximadamente 50 a 500 veces inferior a la concentración de aflibercept requerida para inhibir la actividad biológica del VEGF sistémico un 50% en modelos animales en donde se observaron cambios en la presión arterial luego de que niveles circulantes de aflibercept libre alcanzaron aproximadamente 10 $\mu\text{g/mL}$ y regresaron al valor basal cuando los niveles cayeron aproximadamente 1 $\mu\text{g/mL}$. Se estima que después de la administración intravítrea de 2 mg a pacientes, la concentración media plasmática máxima de aflibercept libre es más de 100 veces menor que la concentración de aflibercept requerida para la unión semimáxima a VEGF sistémico en un estudio de voluntarios sanos. Por tanto, son improbables los efectos farmacodinámicos sistémicos como cambios en la presión arterial.

Estos resultados farmacocinéticos se confirmaron en un subestudio farmacocinético en pacientes con OVCR ($C_{máx}$ media de aflibercept libre en plasma 0,046 $\mu\text{g/mL}$ (rango: 0 a 0,081 $\mu\text{g/mL}$); concentraciones no detectables alcanzadas en 1 semana).

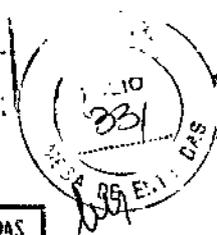
Eliminación

SHANN FABRIZIO
APODERADA
BAYER S.A.

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Md.
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL N° 10

A.N.M.A.T. - MESA DE ENTRADAS

Refollado N° 331



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.

A.N.M.A.T. - MESA DE ENTRADAS

Refollado N° 391

DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

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

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

Se demostró un efecto de Aflibercept en el desarrollo intrauterino en estudios de desarrollo embrionofetal 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 $C_{m\acute{a}x}$ 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.

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Endoftalmitis

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

Aumento de la presión intraocular

Se han observado aumentos de la presión intraocular en los 60 minutos siguientes a una inyección intravítrea, incluida EYLIA® (ver sección "Eventos adversos"). Se ha de tener precaución especial en los pacientes con glaucoma mal controlado. Por lo tanto, en todos los casos se deberá realizar un seguimiento y tratamiento adecuados tanto de la presión intraocular como de la perfusión de la cabeza del nervio óptico.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

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

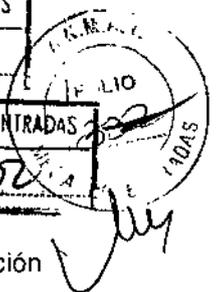
BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD)
VERÓNICA GARCÍA
FARMACIA
CD. DIRECTOR
MATRÍCULA PROFESIONAL N°

A.N.M.A.T. - MESA DE ENTRADAS

Refoliado N° 402

A.N.M.A.T. - MESA DE ENTRADAS

Refoliado N° 392



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®.

Lactancia

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

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

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR O UTILIZAR MÁQUINAS

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

EVENTOS ADVERSOS

Un total de 2141 pacientes tratados con EYLIA® constituyeron la población de seguridad en los cuatro estudios de fase III. Entre estos, 1540 pacientes fueron tratados con la dosis recomendada de 2 mg.

DMAE húmeda

Un total de 1824 pacientes constituyeron la población de seguridad en los dos ensayos clínicos de fase III con hasta 96 semanas de exposición a EYLIA®, de los cuales 1223 pacientes fueron tratados con la dosis de 2 mg.

Se han presentado eventos adversos serios relacionados con el procedimiento de inyección en menos de 1 inyección intravítrea de cada 1000 con EYLIA® e incluyeron endoftalmitis, catarata traumática y aumento transitorio de la presión intraocular (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

Los eventos adversos más frecuentes (en al menos el 5% de los pacientes tratados con EYLIA®) fueron hemorragia conjuntival, dolor ocular, cataratas, desprendimiento vítreo,

SILVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYER S.A.

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) M.

VERÓNICA CASARO
FARMACEUTICA
C.O. DIRECTORA TÉCNICA

MATRÍCULA PROFESIONAL N° 5

moscas volantes y aumento de la presión intraocular. Estas reacciones adversas se presentaron con una incidencia similar en el grupo de tratamiento con ranibizumab.

A.N.M.A.I. - MESA DE ENTRADAS
 FOLIO 228
 A.N.M.A.I. - MESA DE ENTRADAS
 Refoliado N° 393

Edema macular secundario a OVCR

Un total de 317 pacientes tratados con al menos una dosis de EYLIA® constituyeron la población de seguridad en los dos estudios de fase III con una exposición de hasta 100 semanas.

Las reacciones adversas graves relacionadas con el procedimiento de la inyección ocurrieron en 3 de 2728 inyecciones intravítreas con EYLIA® e incluyeron endoftalmítis (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"), cataratas y desprendimiento vítreo.

Las reacciones adversas más frecuentes (en al menos 5% de los pacientes tratados con EYLIA®) fueron hemorragia conjuntival, aumento de la presión intraocular, dolor ocular, desprendimiento vítreo, moscas volantes, aumento del lagrimeo e hiperemia ocular.

6893

Lista tabulada de reacciones adversas

Datos de seguridad integrados de DMAE húmeda.

Los datos de seguridad descritos a continuación incluyen todas las reacciones adversas (serias y no serias) de los estudios de fase III de DMAE húmeda con una posibilidad razonable de causalidad con el procedimiento de inyección o con el medicamento durante las 96 semanas de duración del estudio.

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

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

Tabla 1: Reacciones adversas al fármaco informadas en estudios de fase III de DMAE húmeda

Clase de órgano o sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Muy poco frecuentes
Trastornos oculares	Hemorragia conjuntival Dolor ocular	Desprendimiento de la retina, Desgarro del epitelio pigmentario retiniano, Desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano, Cataratas, Cataratas	Endoftalmítis*, Desgarro retiniano, Cataratas corticales, Opacidades lenticulares, Defecto del epitelio corneal, Erosión de la córnea, Vitritis, Uveítis, Iritis, Iridociclitis, Turbidez del humor acuoso de la cámara anterior	Hipopión

OR

ISABELLA FABRIZIO APODERADA

BAYER S.A.
 Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605END) Muz.
 VERÓNICA CASARO FARMACÉUTICA CO-DIRECTORA TÉCNICA



A.N.M.A.I. - MESA DE ENTRADAS
 Refoliado N° **394**

6893

	subcapsulares, Cataratas nucleares, Abrasión corneal, Aumento de la presión intraocular, Vista borrosa, Moscas volantes, Edema corneal, 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 inyección, Hiperemia conjuntival, Hiperemia ocular		
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad	

*Endoftalmitis de cultivo positivo y cultivo negativo

Datos de seguridad integrados de DMAE húmeda y edema macular secundario a OVCR

Los datos de seguridad descritos a continuación incluyen todas las reacciones adversas (graves y no graves) de los estudios de fase III de DMAE húmeda y/o OVCR 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 órgano o sistema y frecuencia usando el siguiente criterio:

[Handwritten mark]

SILVIA FERRIZIO
 ABOGADA

BAYER S.A.
 Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1505EH) Mar.
VERÓNICA CASARO
 FARMACÉUTICA



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 $< 1/1000$).

Tabla 2: Reacciones adversas al fármaco informadas en los estudios de fase III de DMAE húmeda y OVCR.

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

6893

SF
SILVIA FABRIZIO
PROFESORA

RAYB S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Mui.
VERÓNICA CASARO
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N°

		A.N.M.A.T. - MESA DE ENTRADAS		
		Refoliado N° 455		
		Hiperemia conjuntival, Hiperemia ocular		

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

** Endoftalmitis de cultivo positivo y cultivo negativo

A.N.M.A.T. - MESA DE ENTRADAS
Refoliado N° 396

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.

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 (COPERNICUS y GALILEO) 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.

Inmunogenicidad

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

SOBREDOSIS

En general, fueron bien toleradas dosis de hasta 4 mg a intervalos mensuales en los ensayos clínicos y de 8 mg en casos aislados de sobredosis.

La sobredosis con aumento del volumen de inyección puede incrementar la presión intraocular. Por tanto, en caso de sobredosis se debe monitorear la presión intraocular y, si se considera necesario por el médico responsable, debe iniciarse tratamiento adecuado.

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

En Argentina:

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



SILVIA FABRIZIO
 CO-DIRECTORA PERSONAL
 MATRICULA PROFESIONAL 19

BAYER S.A.
 Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) M.
VERÓNICA CASAR
 FARMACEUTICA

PLB_Eylia_CCDS05706 con CRVQ DMR S.A.
 R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Muro

A.N.M.A.T. - MESA DE ENTRADAS
Refoliado N° 480

A.N.M.A.T. - MESA DE ENTRADAS
Refoliado N° 393



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.

6893

INSTRUCCIONES DE USO/MANIPULACIÓN

El vial es de un solo uso.

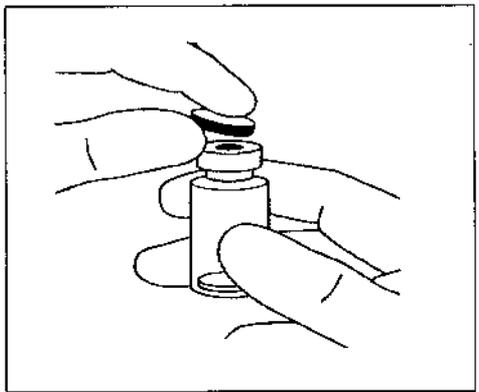
Antes de la administración, inspeccione visualmente la solución inyectable. No use el vial si son visibles partículas, turbidez o descoloración.

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.

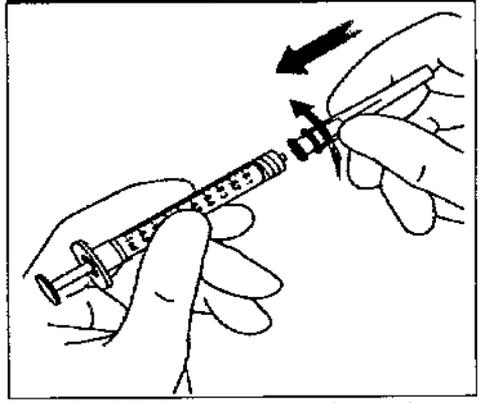
Para la inyección intravítrea se debe usar una aguja hipodérmica de 30 G x 0,5 pulgadas.

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.



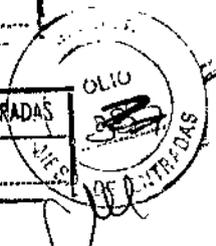
3. Introducir la aguja con filtro en el centro del tapón del vial hasta que la aguja esté totalmente introducida en el vial y la punta contacte el fondo o el extremo inferior del vial.

SF
SILVIA FABRIZIO
APODERADA
BAYER S.A.

P
BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Mu.
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N°
Página 20

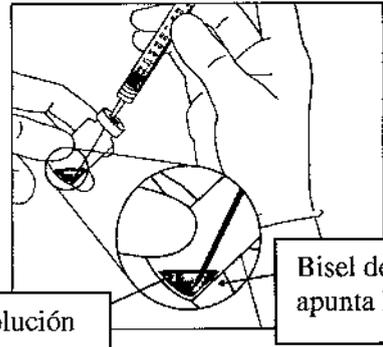
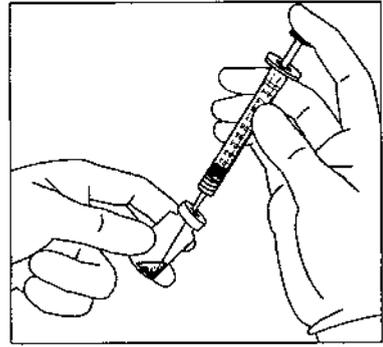
A.N.M.A.T. - MESA DE ENTRADAS
Refeliado N° *[Handwritten]*

A.N.M.A.T. - MESA DE ENTRADAS
Refeliado N° 398



6893

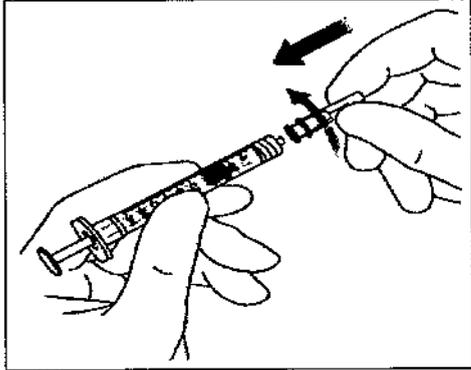
- 4. Usando técnica aséptica, extraer todo el contenido del vial de EYLIA® en la jeringa, manteniendo el vial en una posición vertical, ligeramente inclinado para facilitar la extracción completa. Para que no entre aire, asegurarse de que el bisel de la aguja con filtro esté sumergido en el líquido.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



Solución

Bisel de la aguja apunta hacia abajo

- 5. Asegurarse de que el vástago del émbolo se ha retirado suficientemente cuando vacíe el vial para vaciar completamente la aguja con filtro.
- 6. Quitar la aguja con filtro y desecharla adecuadamente.
Nota: la aguja con filtro **no** debe utilizarse para la inyección intravítrea.
- 7. Usando técnica aséptica, enroscar firmemente una aguja hipodérmica de 30 G x 0,5 pulgadas a la punta de la jeringa Luer-lock.



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

[Handwritten mark]

[Handwritten signature]

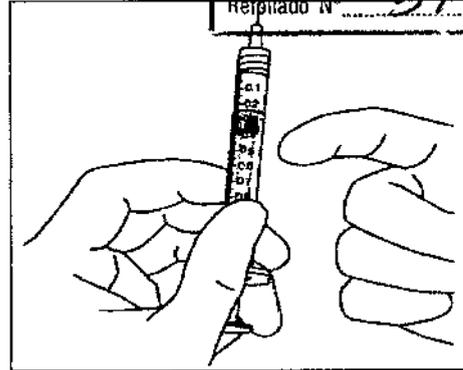
BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (81605EH) Montevideo
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA

A.N.M.A.T. - MESA DE ENTRADAS
 Refoliado N° 432
 A.N.M.A.T. - MESA DE ENTRADAS
 Refoliado N° 399

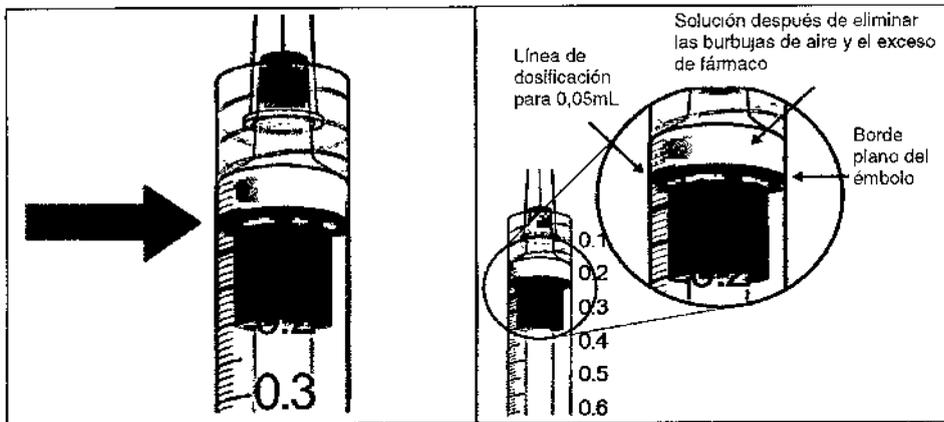


aguja.

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



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



PRESENTACIÓN

Viales:

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

No todas las presentaciones se comercializan en todos los países.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

No congelar.

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

Fabricante

Vial:

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

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

Handwritten initials

Handwritten signature
 SILVIA FABRIZIO
 FARMACÉUTICA

VERÓNICA CASANO
 FARMACÉUTICA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 RICARDO GUTIÉRREZ 3652 - (B1605END)

Acondicionado por: Bayer Pharma AG, Berlín, Alemania.
Bajo licencia de: Bayer Pharma AG, Alemania.

Titular: Bayer Pharma AG, Alemania.

Importado y distribuido:

En Argentina por:

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

Munro, Prov. de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado No. 57114

Venta bajo receta archivada.

CCDS 5 y 6

ch _____

A.N.M.A.T. - MESA DE ENTRADAS
Refoliado N° 409



A.N.M.A.T. - MESA DE ENTRADAS
Refoliado N° 400

6893

SILVA FABRIZIO
APODERADA
BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD)

VERÓNICA CASARDO
BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) N°
VERÓNICA CASARDO
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N°