

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EYLIA SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN INTRAVÍTREA 40 mg/mL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EYLIA SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN INTRAVÍTREA 40 mg/mL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

EYLIA solución para inyección intravítrea 40 mg/mL

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un mililitro de solución para inyección intravítrea contiene 40 mg de aflibercept.

Cada jeringa precargada contiene un volumen de llenado de 165 microlitros de solución para inyección intravítrea que proporciona aproximadamente 90 microlitros de volumen extraíble.

Cada jeringa precargada de dosis única proporciona una cantidad utilizable para dar una dosis única de 50 microlitros que contienen 2 mg de aflibercept.

Cada vial contiene un volumen de llenado de 278 microlitros de solución para inyección intravítrea que proporciona aproximadamente 100 microlitros de volumen extraíble.

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

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, esencialmente "exento de sodio".

Para la lista completa de excipientes, ver la sección "Lista de excipientes".

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para inyección intravítrea.

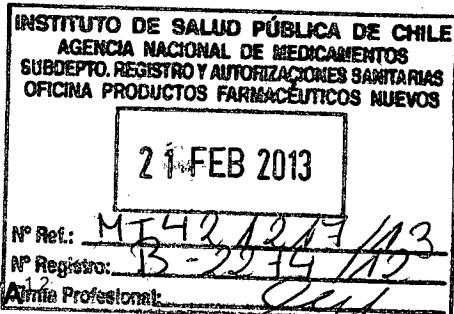
Solución estéril, transparente, incolora a amarilla pálido, isoosmótica, acuosa de pH 6.2.^{3 4 5}

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicación(es)

EYLIA está indicado para el tratamiento de

- la degeneración macular asociada a la edad (AMD húmeda) neovascular (húmeda).^{6 7}



FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

EYLIA SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN INTRAVÍTREA 40 mg/mL

- edema macular posterior a la oclusión de la vena central de la retina (OVCR)⁸

4.2 Posología y forma de administración

EYLIA es para inyección intravítrea.

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

4.2.1 Pauta posológica⁹

4.2.1.1 *Degeneración macular asociada a la edad (AMD húmeda) neovascular (húmeda)*

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

El tratamiento con EYLIA se inicia con una inyección mensual para tres dosis consecutivas, seguida por una inyección cada 2 meses.

~~A largo plazo (luego de los primeros 12 meses de tratamiento), se recomienda que los pacientes continúen con el tratamiento con EYLIA cada 2 meses.~~

Sin embargo, luego de los primeros 12 meses de tratamiento con EYLIA, el intervalo del tratamiento se podría ~~ampliar~~ **extender** hasta cada 3 meses (12 semanas) en base a 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.**

Aunque EYLIA puede administrarse con una frecuencia de una vez al mes, no se ha demostrado una eficacia adicional cuando EYLIA es administrado cada 4 semanas con respecto a la administración cada 8 semanas.

4.2.1.2 *Edema macular posterior a la oclusión de la vena central de la retina (OVCR)*¹⁰

11/12

La dosis recomendada de EYLIA es de 2 mg de ~~aflibercept~~ (equivalente a 50 microlitros), administrada a través de inyección intravítrea una vez al mes ~~durante los primeros 6 meses,~~ seguida por intervalos de tratamiento de 2 meses.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

EYLIA SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN INTRAVÍTREA 40 mg/mL

4.2.2 Información adicional sobre poblaciones especiales

4.2.2.1 *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 con EYLIA en estos pacientes (ver sección "Propiedades farmacodinámicas").^{13 14 15 16}

4.2.2.2 *Pacientes de edad avanzada:*

No es necesaria ninguna consideración especial.^{17 18}

4.2.2.3 *Niños y adolescentes:*

La AMD húmeda no se presenta en niños y adolescentes. Por tanto, la seguridad y eficacia de EYLIA no se ha estudiado en estos grupos de edad.¹⁹

4.2.3 Forma de administración²⁰

Las inyecciones intravítreas deben realizarse conforme a los estándares médicos y las directrices aplicables por un médico cualificado 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 blefaróstató estéril (o equivalente).

Inmediatamente después de la inyección intravítrea, en los pacientes se debe monitorizar una posible elevación de la presión intraocular. La monitorización adecuada puede consistir en un control de la perfusión de la cabeza del nervio óptico o tonometría. En caso necesario, debe haber disponible un equipo estéril para paracentesis.

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

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

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

4.3 Contraindicaciones²¹

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



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EYLIA SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN INTRAVÍTREA 40 mg/mL

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**4.4.1 Endoftalmitis**

Las inyecciones intravítreas, incluyendo las de EYLIA, se han asociado a endoftalmitis (ver sección "Eventos adversos").^{11, 12} Siempre que se administre EYLIA se debe emplear técnica de inyección aséptica adecuada.^{24, 25} Se debe instruir a los pacientes para que informen inmediatamente cualquier síntoma sugestivo de endoftalmitis y deben tratarse adecuadamente.

4.4.2 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").^{26, 29, 30} 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 tratar adecuadamente tanto de la presión intraocular como de la perfusión de la cabeza del nervio óptico.^{27, 28}

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios formales de interacción de medicamentos con EYLIA.³⁴

4.6 Embarazo y lactancia^{31, 32}**4.6.1 Embarazo**

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

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

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

4.6.2 Mujeres en edad fértil

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

EYLIA SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN INTRAVÍTREA 40 mg/mL

4.6.3 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.

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas³⁸

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.

4.8 Eventos adversos

4.8.1 Resumen del perfil de seguridad

Un total de 2099 pacientes tratados con EYLIA constituyeron la población de seguridad en los cuatro estudios de fase III. Entre estos, 1498 pacientes fueron tratados con la dosis recomendada de 2 mg.

4.8.1.1 Población AMD húmeda³⁹

Un total de 1824 pacientes constituyeron la población de seguridad en los dos estudios 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.⁴⁰

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").^{41 42}

Los eventos adversos más frecuentes (en al menos el 5% de los pacientes tratados con EYLIA) fueron hemorragia conjuntival (~~24.7%~~) (26.7%), dolor ocular (~~8.7%~~) (10.3%), desprendimiento vítreo (~~6.0%~~) (8.4%), cataratas (~~6.8%~~) (7.9%), moscas volantes (~~5.9%~~) (7.6%) y aumento de la presión intraocular (~~5.2%~~) (7.2%).⁴³ Estas reacciones adversas se presentaron con una incidencia similar en el grupo de tratamiento con ranibizumab.

4.8.1.2 Población OVCR⁴⁴

Un total de 275 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 52 semanas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EYLIA SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN INTRAVÍTREA 40 mg/mL

Las reacciones adversas graves relacionadas con el procedimiento de la inyección ocurrieron en 2 de 2052 inyecciones intravítreas con EYLIA e incluyeron endoftalmitis (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo") y desprendimiento vítreo.

Las reacciones adversas más frecuentes (en al menos 5% de los pacientes tratados con EYLIA) fueron hemorragia conjuntival (14.2%), aumento de la presión intraocular (13.5%), dolor ocular (13.1%), desprendimiento vítreo (6.5%) y moscas volantes (5.5%).

4.8.2 Lista tabulada de reacciones adversas

4.8.2.1 Datos de seguridad integrados de la población AMD húmeda y OVCR⁴⁵

Los datos de seguridad descritos a continuación incluyen todas las reacciones adversas (serias y no serias) de los estudios de fase III de AMD húmeda y/o OVCR con una posibilidad razonable de causalidad con el procedimiento de inyección o con el medicamento.⁴⁶

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

Muy frecuentes ($\geq 1/10$ pacientes); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$ pacientes); poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$ pacientes), muy poco frecuentes ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$ pacientes).

Tabla 2: Reacciones adversas al fármaco informadas en los estudios de fase III de AMD 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 nucleares, Cataratas subcapsulares, Erosión corneal,	Endoftalmitis**, Desprendimiento retiniano, Desgarro retiniano, Iridociclitis, Cataratas corticales, Opacidades lenticulares, Defecto del epitelio corneal, Turbidez del humor acuoso de	Vitritis Uveítis, Iritis, Hipopión

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EYLIA SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN INTRAVÍTREA 40 mg/mL

		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, Hiperemia conjuntival, Hiperemia ocular	la cámara anterior	
--	--	---	--------------------	--

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

** Endoftalmitis de cultivo positivo y cultivo negativo

Además, 157 pacientes de AMD húmeda fueron tratados durante 44 meses en una extensión a largo plazo de los estudios de fase I y fase II.⁴⁷ El perfil de seguridad fue consistente con el observado en los estudios de fase III de AMD húmeda.^{48 49}

4.8.3 Descripción de las reacciones adversas seleccionadas⁵⁰

4.8.3.1 Eventos tromboembólicos arteriales⁵¹

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 AMD húmeda VIEW1 y VIEW2 durante el primer año las 96 semanas de duración del estudio fue 1.8% (32 de 1824) fue 3.3% (60 de 1824) en el grupo combinado de pacientes tratados con EYLIA, en



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

EYLIA SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN INTRAVÍTREA 40 mg/mL

comparación con 1.5% (9 de 595) 3.2% (19 de 595) en los pacientes tratados con ranibizumab (ver sección "Propiedades farmacodinámicas/Eficacia clínica").^{1,2}

La incidencia de los ETA en los estudios GALILEO y COPERNICUS de OVCR en la duración del estudio de 52 semanas fue 0.4% (1 de 275) pacientes tratados con al menos una dosis de EYLIA en comparación con 2.4% (2 de 85) en el grupo de pacientes que reciben sólo el tratamiento simulado.

4.8.3.2 Inmunogenicidad

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

La inmunogenicidad se evaluó en muestras de suero. Los datos de inmunogenicidad reflejan el porcentaje de pacientes cuyos resultados analíticos se consideraron positivos para anticuerpos contra EYLIA en inmunoensayos y son altamente dependientes de la sensibilidad y especificidad de los ensayos.

En los estudios de fase III de AMD húmeda y OVCR, la incidencia pretratamiento de inmunorreactividad a EYLIA fue 1% a 3% menos que aproximadamente 3% en todos los grupos de tratamiento. Después de la administración de EYLIA durante 52 96 semanas (AMD húmeda), o 52 semanas (OVCR) se detectaron anticuerpos contra EYLIA en un porcentaje similar de pacientes. No hubo diferencias de eficacia o seguridad entre los pacientes con o sin inmunorreactividad tanto en los estudios de AMD húmeda como en los de OVCR.

En general, el riesgo de inmunogenicidad significativa con EYLIA parece ser muy bajo.

4.9 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 monitorizar la presión intraocular y, si se considera necesario por el médico responsable, debe iniciarse tratamiento adecuado.^{5B}

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

EYLIA SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN INTRAVÍTREA 40 mg/mL

Aflibercept es producido en células K1 de ovario de hámster chino (CHO) por tecnología de ADN recombinante.⁶⁰

5.1.1 Mecanismo de acción^{61 62 63}

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.⁶⁴ El VEGF actúa por vía de dos receptores de las tirosininasas, VEGFR-1 y VEGFR-2, presentes en la superficie de las células endoteliales.⁶⁵ El PIGF se une sólo a VEGFR-1, que también está presente en la superficie de los leucocitos.⁶⁶ La excesiva activación de estos receptores por VEGF-A puede ocasionar neovascularización patológica⁶⁷ y excesiva permeabilidad vascular.^{68 69} El PIGF puede sinergizar con el VEGF-A en estos procesos y también es conocido por promover la infiltración de leucocitos y la inflamación vascular.^{70 71 72} 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 pérdida de la visión.^{73 74}

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.^{75 76} La constante de equilibrio de disociación (K_D) de la unión de aflibercept al VEGF-A₁₆₅ humano es 0.5 pM y al VEGF-A₁₂₁ humano es 0.36 pM.^{77 78} La K_D de unión al PIGF-2 humano es 39 pM.^{79 80 81}

En estudios en animales, aflibercept puede prevenir la neovascularización patológica y la exudación vascular en diversos modelos diferentes de enfermedad ocular.^{82 83 84 85} Por ejemplo, la administración intravítrea de aflibercept a monos previno el desarrollo de neovascularización coroidea (NVC) significativa después de lesión por láser y revirtió la exudación vascular por lesiones NVC establecidas.^{86 87 88 89}

5.1.2. Efectos farmacodinámicos

5.1.2.1 Degeneración macular asociada a la edad (AMD húmeda) neovascular (húmeda)

La AMD húmeda se caracteriza por neovascularización coroidal (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.^{90 91}

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.⁹²

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



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EYLIA SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN INTRAVÍTREA 40 mg/mL

dosis modificado guiado por una evaluación de resultados visuales y anatómicos con un intervalo de dosis máximo de 12 semanas, definido por el protocolo.

En el estudio VIEW1 hubo disminuciones medias del grosor de la retina por tomografía de coherencia óptica (TCO) (-123, -121, -130 y -129 micrones en la semana 52 para los grupos estudiados de EYLIA 0.5 mg mensual, 2 mg mensual, 2 mg cada dos meses y ranibizumab 0.5 mg cada mes, respectivamente).⁹⁵ También en el intervalo de 52 semanas, en el estudio VIEW2 hubo disminuciones medias del grosor de la retina por TCO (-130, -157, -149 y -139 micrones para los grupos estudiados de EYLIA 0.5 mg al mes, 2 mg al mes, 2 mg cada dos meses y ranibizumab 0.5 mg cada mes, respectivamente).⁹⁶

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

5.1.2.2 Edema macular posterior a la oclusión de la vena central de la retina (OVCR)⁹⁵
95 97

En la OVCR la isquemia retinal 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 (engrosamiento retinal central [ERC] como lo evaluó la TCO). Las mejoras en la ERC media se mantuvieron hasta la semana 24.

El engrosamiento retinal 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 engrosamiento retinal desde el valor basal hasta la semana 24 fue estadísticamente significativo favoreciendo a EYLIA.

Tabla 3: Parámetro farmacodinámico en la semana 24 y 52 (grupo de análisis completo con LOCF) en los estudios COPERNICUS y GALILEO

Resultados de eficacia	COPERNICUS		GALILEO	
	24 semanas	52 semanas	24 semanas	52 semanas

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EYLIA SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN INTRAVÍTREA 40 mg/mL

	Control (n = 73)	EYLIA 2 mg cada 4 semanas (n = 114)	Control C) (n = 73)	EYLIA 2 mg (n = 114)	Control (n = 67)	EYLIA 2 mg cada 4 semanas (n = 103)	Control (n = 67)	EYLIA 2 mg (n = 103)
Cambio medio en el espesor de la retina desde el inicio	-145	-457	-382	-413	-169	-449	-219	-424
Diferencia en MC media A, B, C) (IC 95%) Valor p		-312 (-389, -234) p < 0.0001		-28 (-121, 64) p = 0.5460		-239 (-286, -193) p < 0.0001		-167 (-217, -118) p < 0.0001

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 and ≤ 20/200)

C) En el estudio COPERNICUS, los pacientes del grupo de control recibieron EYLIA según fue necesario durante la semana 24 a la semana 52.

5.1.3 Eficacia clínica

5.1.3.1 Degeneración macular asociada a la edad (AMD 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 AMD húmeda.⁹⁸

Un total de 2412 pacientes fueron tratados y evaluables para eficacia (1817 con EYLIA) en los dos estudios (VIEW1 y VIEW2).⁹⁹ 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).

¹⁰⁰

Los pacientes tenían edades entre 49 y 99 años, con una media de 76 años.¹⁰¹

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EYLIA SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN INTRAVÍTREA 40 mg/mL

dosis modificado guiado por una evaluación de resultados visuales y anatómicos con un intervalo de dosis máximo de 12 semanas definido por el protocolo.

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

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

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 0.5Q4. 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.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EYLIA SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN INTRAVÍTREA 40 mg/mL

Tabla 4: Resultados de eficacia en la semana 52 (análisis primario) y semana 96; datos combinados de los estudios VIEW 1 y VIEW2^{B)}

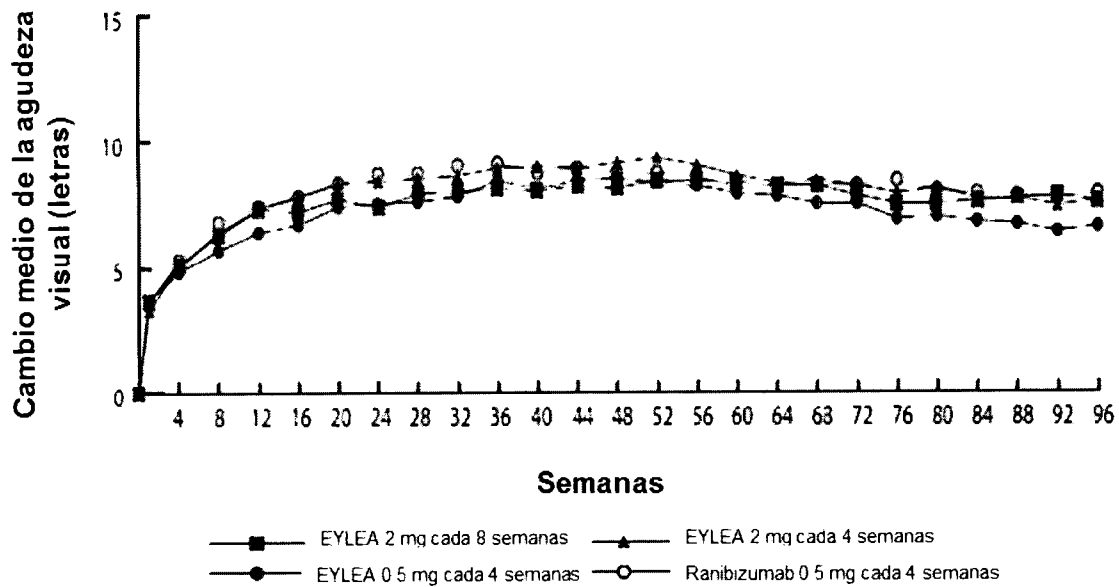
Resultado de eficacia	EYLIA 2 mg cada 8 semanas ^{E)} (n = 607)		EYLIA 2 mg cada 4 semanas (n = 613)		EYLIA 0.5 mg cada 4 semanas (n = 597)		Ranibizumab 0.5 mg cada 4 semanas (n = 595)	
	52 Semana s	96 Semana s	52 Semana s	96 Semana s	52 Semana s	96 Semana s	52 Semana s	96 Semana s
Número medio de inyecciones	7.6	11.2	12.3	16.0	12.2	16.2	12.3	16.5
Proporción de pacientes que mantuvieron la agudeza visual (< 15 letras de pérdida de MAVC ^{A)})(grupo por protocolo)	95.33% ^{B)}	92.42%	95.35% ^{B)}	92.17%	96.10% ^{B)}	91.46%	94.42% ^{B)}	91.60%
Diferencia ^{C)} (IC del 95%) ^{D)}	0.9% (-1.7, 3.5) ^{F)}	0.8% (-2.3, 3.8) ^{F)}	0.9% (-1.7, 3.5) ^{F)}	0.6% (-2.5, 3.6) ^{F)}	1.7% (-0.9, 4.2) ^{F)}	-0.2% (-3.3, 3.0) ^{F)}		
Cambio medio en la MAVC medida por la puntuación de letras del ETDRS ^{A)} desde el valor basal	8.40	7.62	9.26	7.60	8.29	6.59	8.74	7.89
Diferencia en el cambio medio de MC ^{A)} (letras de ETDRS) ^{C)} (IC del 95%) ^{D)}	-0.32 (-1.87, 1.23)	0.25 (-1.98, 1.49)	0.60 (-0.94, 2.14)	-0.20 (-1.93, 1.53)	-0.43 (-1.99, 1.12)	-1.28 (-3.02, 0.46)		
Proporción de pacientes que ganaron al menos 15 letras de visión desde el valor basal	30.97%	33.44%	33.44%	31.16%	29.82%	28.14%	32.44%	31.60%
Diferencia ^{C)}	-1.5%	1.8%	1.0%	-0.4%	-2.7%	-3.5		

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EYLIA SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN INTRAVÍTREA 40 mg/mL

(IC del 95%) ^{D)}	(-6.8, 3.8)	(-3.5, 7.1)	(-4.3, 6.3)	(-5.6, 4.8)	(-7.9, 2.6)	(-8.7, 1.7)		
----------------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------	--	--

- A) MAVC: Mejor agudeza visual corregida
 ETDRS: Estudio de tratamiento precoz de la retinopatía diabética
 MC: Media de mínimos cuadrados derivada de ANCOVA
- B) Grupo de análisis completo (FAS), arrastre de los datos de la última observación (LOCF) para todos los análisis excepto la proporción de pacientes que mantuvieron la agudeza visual en la Semana 52 para el grupo por protocolo (PPS)
- C) La diferencia es el valor del grupo EYLIA menos el valor del grupo ranibizumab. Un valor positivo favorece a EYLIA.
- D) Intervalo de confianza (IC) calculado por aproximación normal
- E) Después de la iniciación del tratamiento con tres dosis al mes
- F) Un intervalo de confianza completamente superior a -10% indica una no inferioridad de EYLIA respecto a ranibizumab

Figura 1: Cambio medio en la agudeza visual desde el valor basal hasta la semana 96 52; 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

EYLIA SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN INTRAVÍTREA 40 mg/mL

eficacia del Cuestionario de Funcionamiento Visual del Instituto Nacional del Ojo (NEI VFQ-25). La magnitud de estos cambios fue similar a la observada en los estudios publicados, que corresponde a una ganancia de 15 letras en la mejor agudeza visual corregida (MAVC).

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

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

Los resultados de eficacia en todos los subgrupos evaluables (por ejemplo, edad, sexo, raza, agudeza visual inicial, tipo de lesión, tamaño de la lesión) en cada estudio y en el análisis combinado fueron congruentes con los resultados en las poblaciones generales.¹¹⁴

Pacientes geriátricos

En los estudios clínicos de AMD 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.^{115 116}

5.1.3.2 Edema macular posterior a la oclusión de la vena central de la retina (OVCR) 117 118 119 120 121

La seguridad y eficacia de EYLIA se evaluaron en dos estudios aleatorizados, multicéntricos, a doble ciego, controlados con simulación en pacientes con edema macular posterior 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 recibían 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.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EYLIA SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN INTRAVÍTEA 40 mg/mL**

La diferencia entre los grupos de tratamiento fue estadísticamente significativa a favor de EYLIA en ambos estudios. Se mantuvo la diferencia estadísticamente significativa hasta la semana 52. En la Tabla y la Figura a continuación se muestran los resultados detallados de los análisis de ambos estudios.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EYLIA SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN INTRAVÍTREA 40 mg/mL

Tabla 5: Resultados de eficacia en la semana 24 y la semana 52 (Grupo de análisis completo con LOCF^{C)} en COPERNICUS y GALILEO

Resultados de eficacia	COPERNICUS				GALILEO			
	24 Semanas		52 Semanas		24 Semanas		52 Semanas	
	Control (n = 73)	EYLIA 2 mg cada 4 semanas (n = 114)	Control ^{E)} (n = 73)	EYLIA 2 mg (n = 114)	Control (n = 68)	EYLIA 2 mg cada 4 semanas (n = 103)	Control (n = 68)	EYLIA 2 mg (n = 103)
Proporción de pacientes que obtuvieron al menos 15 letras en el MAVC ^{C)} desde el inicio	12%	56%	30%	55%	22%	60%	32%	60%
Diferencia ponderada ^{A,B,E)} (IC del 95%) valor de p		44.8% (33.0, 56.6) p < 0.0001		25.9% (11.8, 40.1) p = 0.0006		38.3% (24.4, 52.1) p < 0.0001		27.9% (13.0, 42.7) p = 0.0004
Cambio medio en el MAVC medido por el puntaje de letras ETDRS ^{C)} desde el inicio (DE)	-4.0 (18.0)	17.3 (12.8)	3.8 (17.1)	16.2 (17.4)	3.3 (14.1)	18.0 (12.2)	3.8 (18.1)	16.9 (14.8)
Diferencia en MC ^{A,C,D,E)} (IC del 95%) valor de p		21.7 (17.4, 26.0) p < 0.0001		12.7 (7.7, 17.7) p < 0.0001		14.7 (10.8, 18.7) p < 0.0001		13.2 (8.2, 18.2) p < 0.0001

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EYLIA SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN INTRAVÍTREA 40 mg/mL

COPERNICUS y Europa contra Asia/Pacífico para GALILEO) y la categoría de MAVC inicial ($> 20/200$ y $\leq 20/200$)

C) MAVC: Mejor agudeza visual corregida

ETDRS: Estudio de tratamiento precoz de la retinopatía diabética

LOCF: Última observación arrastrada

DE: Desviación estándar

MC: Media de mínimos cuadrados derivada de ANCOVA

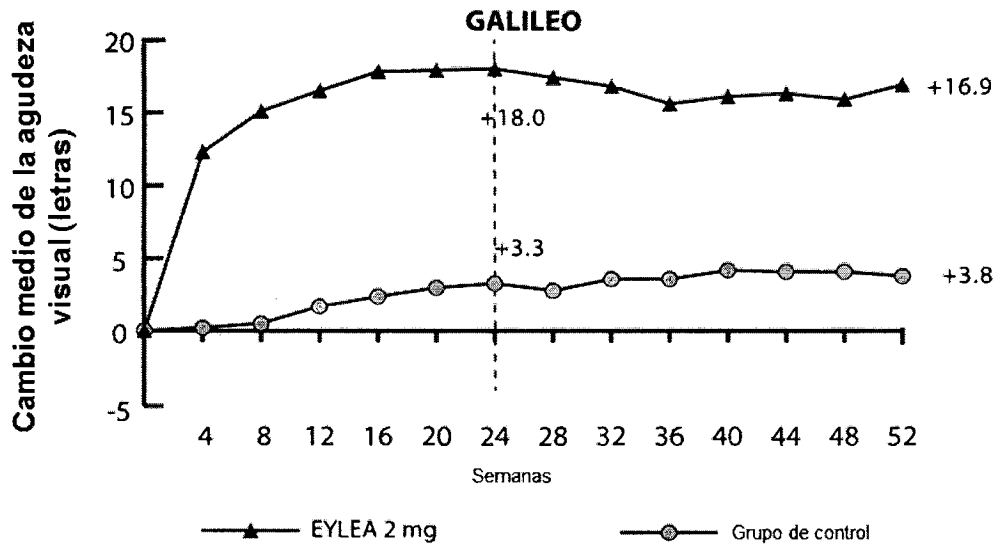
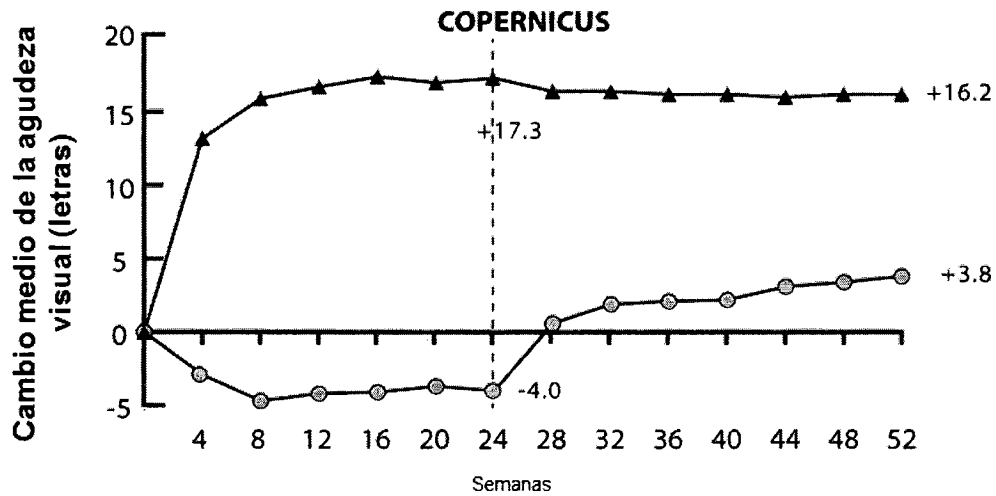
D) La diferencia MC media y el intervalo de confianza derivados del modelo ANCOVA con factores del grupo de tratamiento, región (América contra el resto del mundo para COPERNICUS y Europa contra Asia/Pacífico para GALILEO) y categoría de MAVC inicial ($> 20/200$ y $\leq 20/200$)

E) En el estudio COPERNICUS, los pacientes del grupo de control recibieron EYLIA según fue necesario durante la semana 24 hasta la semana 52

Figura 2: Cambio medio en la agudeza visual desde el valor basal hasta la semana 52 por grupo de tratamiento para los estudios COPERNICUS y GALILEO (Grupo de análisis completo)



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EYLIA SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN INTRAVÍTREA 40 mg/mL



**FOLLETO DE INFORMACION
 AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

EYLIA SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN INTRAVÍTREA 40 mg/mL

Los efectos del tratamiento en todos los subgrupos evaluables (por ejemplo, edad, sexo, raza, agudeza visual basal, estado de perfusión retinal, 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.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

EYLIA se administra directamente en el vítreo para ejercer efectos locales en el ojo.

5.2.1 Absorción / Distribución

Aflibercept es absorbido lentamente desde el ojo en la circulación sistémica después de la administración intravítrea^{122 123} 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.^{124 125}

En un subestudio farmacocinético con muestreo frecuente en pacientes con AMD, las concentraciones plasmáticas máximas de aflibercept libre ($C_{\text{máx}}$ sistémica) fueron bajas, con una media de aproximadamente 0.02 microgramos/mL (rango 0 a 0.054) en 1 a 3 días después de una inyección intravítrea de 2 mg,¹²⁶ y no eran detectables dos semanas después de la administración en casi todos los pacientes.¹²⁷ Aflibercept no se acumula en el plasma cuando se administra de forma intravítrea cada 4 semanas.^{128 129}

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 circulares de aflibercept libre alcanzaron aproximadamente 10 microgramos/mL y regresaron al valor basal cuando los niveles cayeron aproximadamente 1 microgramo/mL.^{130 131 132} 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 (2.91 microgramos/mL) en un estudio de voluntarios sanos.^{133 134 135} Por tanto, son improbables los efectos farmacodinámicos sistémicos como cambios en la presión arterial.^{136 137}

Estos resultados farmacocinéticos se confirmaron en un subestudio farmacocinético en pacientes con OVCR ($C_{\text{máx}}$ media de aflibercept libre en plasma 0.046 microgramos/mL (rango: 0 a 0.081); concentraciones no detectables alcanzadas en 1 semana).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

EYLIA SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN INTRAVÍTREA 40 mg/mL

5.2.2 Eliminación

No se han realizados estudios de metabolismo ya que EYLIA es producto terapéutico basado en proteínas.¹³⁸

El aflibercept libre se une a VEGF para formar un complejo estable e inerte.¹³⁹ Como con otras proteínas grandes, es de esperar que tanto el aflibercept libre como el no libre se eliminen por catabolismo proteolítico.^{140 141 142}

5.2.3 Pacientes con insuficiencia renal:

No se han realizado estudios específicos con EYLIA en pacientes con insuficiencia renal. El análisis farmacocinético de pacientes con AMD húmeda en el estudio VIEW2, de los que el 40% tenía insuficiencia renal (24% leve, 15% moderada y 1% severa),¹⁴³ no reveló diferencias con respecto a las concentraciones plasmáticas de principio activo después de la administración intravítrea cada 4 u 8 semanas.^{144 145}

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Efectos en los estudios preclínicos 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.¹⁴⁶

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.^{147 148} La exposición sistémica basada en la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de aflibercept libre eran 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.^{149 150} 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 $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC, respectivamente.^{151 152}

No se han realizado estudios sobre el potencial mutagénico o carcinogénico de aflibercept.¹⁵³

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 to 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 2900 y 600 17 y 10 veces mayores, respectivamente, cuando se compararon con los valores correspondientes observados en humanos después de una dosis intravítrea de 2 mg.¹⁵⁵



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EYLIA SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN INTRAVÍTEA 40 mg/mL

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_{max} 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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polisorbato 20, Fosfato monobásico de sodio monohidrato, Fosfato dibásico de sodio heptahidrato, Cloruro de sodio, Sacarosa, Agua para inyectables, c.s.

6.2 Incompatibilidades

EYLIA no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3 Precauciones especiales de conservación

Conservar en frigorífico (de 2°C a 8°C / 36°F a 46 °F).

No congelar.

Mantenga la jeringa precargada en su envase blíster y dentro del empaque de cartón externo para protegerla de la luz.

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

6.4 Naturaleza y contenido del envase

Jeringas precargadas:

Cada estuche incluye un envase blíster sellado con un jeringa precargada estéril de vidrio de tipo I que contiene un volumen de llenado de 165 microlitros de solución para inyección intravítrea, sellada con un émbolo y un protector elastoméricos de la punta de la jeringa que forma parte de un sistema de cierre con adaptador *Luer lock*. La jeringa tiene un émbolo prefijado y una placa de sujeción.

Viales:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EYLIA SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN INTRAVÍTEA 40 mg/mL

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

6.5 Instrucciones de uso / manipulación

La jeringa precargada y el vial son de un solo uso.

Antes de la administración, inspeccione visualmente la solución inyectable. No use la jeringa precargada o el vial si son visibles partículas, turbidez o descoloración.^{168 169}

Antes de utilizar, el vial o el envase blíster no abiertos de EYLIA pueden conservarse a temperatura ambiente (25 °C / 77°F) durante 24 horas.^{170 171 172} Después de abrir el vial o el envase blíster, continuar bajo condiciones asépticas.

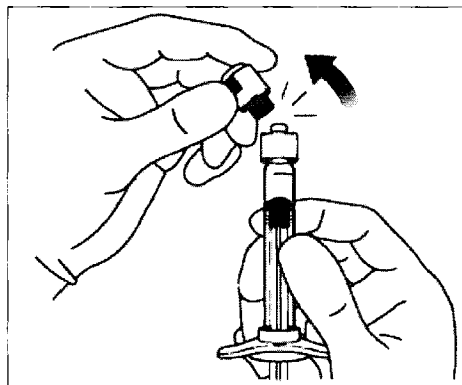
Para la inyección intravítrea se debe usar una aguja hipodérmica de 30 G x 0.5 pulgadas.¹⁷³



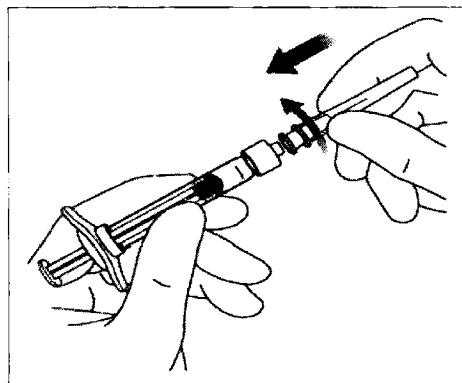
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EYLIA SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN INTRAVÍTREA 40 mg/mL

Jeringa precargada:

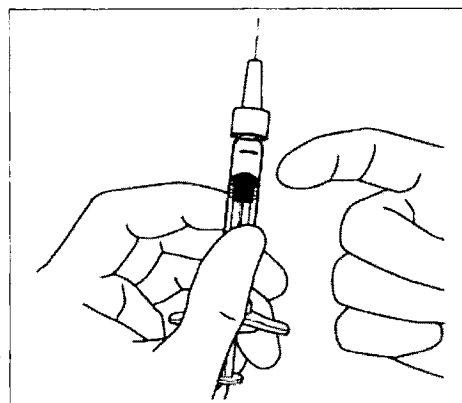
1. Cuando esté listo para administrar EYLIA, abrir el estuche y sacar el envase blíster esterilizado. Despegue con cuidado el envase blíster, asegurando la esterilidad de su contenido. Mantenga la jeringa en la bandeja estéril hasta que usted esté listo para el ensamble.
2. Usando técnica aséptica, saque la jeringa del envase blíster esterilizado.
3. Para quitar el capuchón de la jeringa, sujete la jeringa con una mano mientras que usa la otra mano para agarrar el capuchón de la jeringa con el dedo pulgar e índice. Observación: Quitar (no girar o doblar) el capuchón de la jeringa.



4. Para evitar comprometer la esterilidad del producto, no tire del émbolo.
5. Usando técnica aséptica, enrosque firmemente la aguja hipodérmica en la punta de la jeringa *Luer-Lock*.

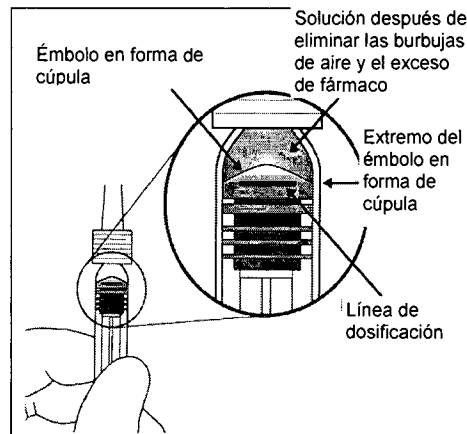
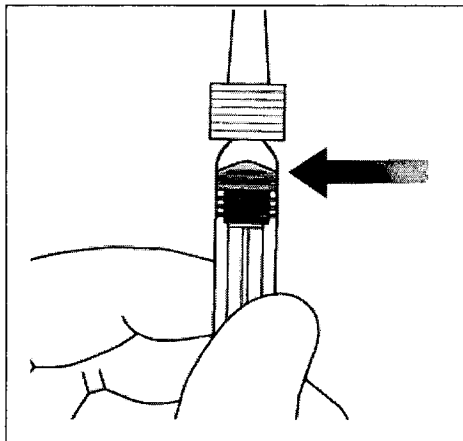


6. Quitar la protección de plástico de la aguja.
7. Sujete la jeringa con la aguja hacia arriba, compruebe que no hay burbujas en la jeringa. Si hay burbujas, golpee suavemente la jeringa con los dedos hasta que las burbujas se desplacen a la parte superior.

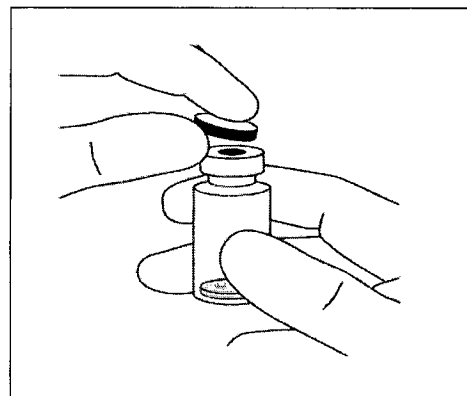


FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EYLIA SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN INTRAVÍTREA 40 mg/mL

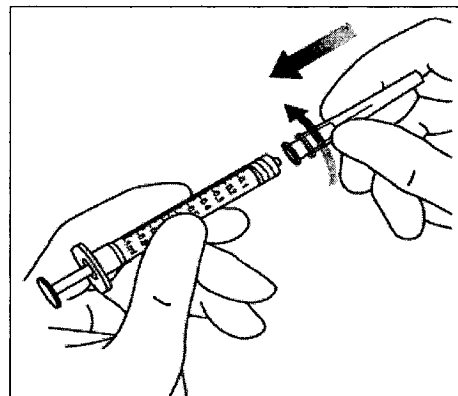
8. Para eliminar todas las burbujas y para expulsar el exceso de fármaco, empuje despacio el émbolo hasta alinear la base cilíndrica del émbolo en forma de cúpula con la línea negra de dosificación en la jeringa (equivalente a 50 microlitros).



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



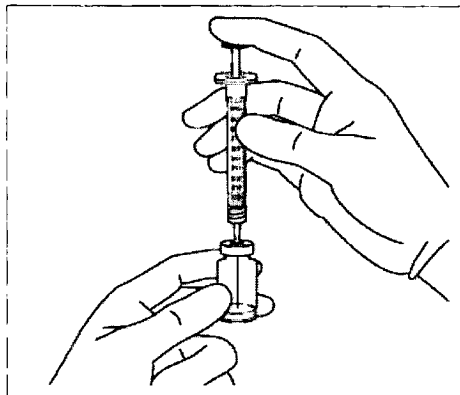
2. Acoplar la aguja con filtro de 18 G y 5 micras suministrada en el estuche a una jeringa Luer-lock estéril de 1 mL.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EYLIA SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN INTRAVÍTREA 40 mg/mL

3. Introducir la aguja con filtro en el centro del tapón del vial hasta que la aguja ~~contacte el extremo inferior del vial~~ esté completamente insertada en el vial y la punta toque el extremo inferior o fondo del vial.

4. Usando técnica aséptica, extraiga todo el contenido del vial de EYLIA en la jeringa, manteniendo el vial en una posición vertical, ligeramente inclinado para facilitar la extracción completa. Para impedir la introducción de aire, asegúrese que el bisel de la aguja con filtro está sumergido en el líquido. Continúe inclinando el vial durante la extracción manteniendo el bisel de la aguja con filtro sumergida en el líquido.

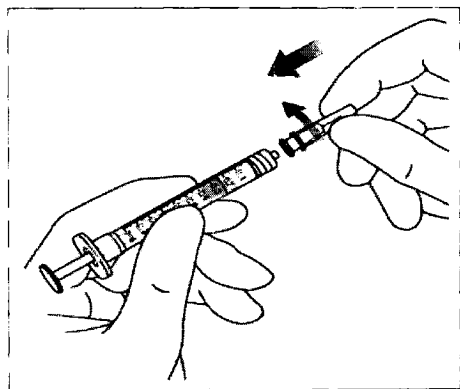


5. Asegurarse que el vástago del émbolo se ha retirado suficientemente cuando vacíe el vial para vaciar completamente la aguja con filtro.

6. Quitar la aguja con filtro y desecharla adecuadamente.

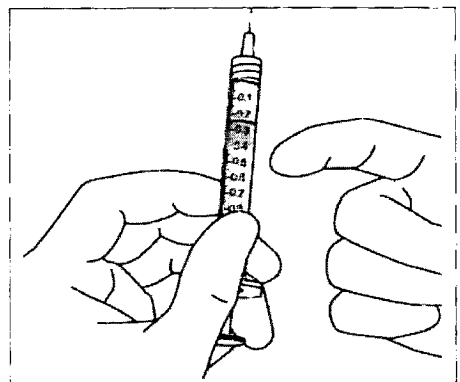
Nota: La aguja con filtro no debe utilizarse para la inyección intravítrea.

7. Usando técnica aséptica, enrosque firmemente una aguja hipodérmica de 30 G x 0.5 pulgadas a la punta de la jeringa *Luer-lock*.



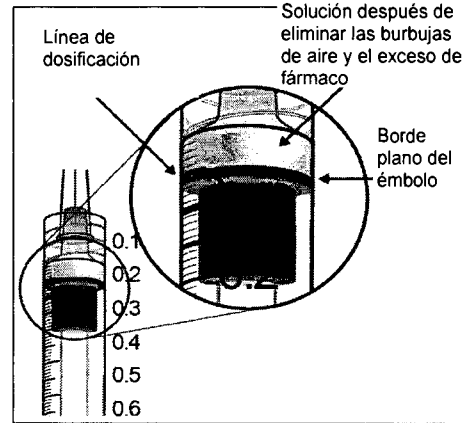
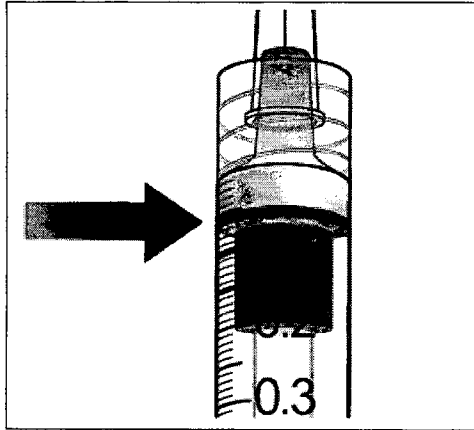
8. Cuando esté listo para administrar EYLIA, quitar la protección de plástico de la aguja.

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



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EYLIA SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN INTRAVÍTEA 40 mg/mL

10. Eliminar todas las burbujas y expulsar el exceso de fármaco empujando despacio el émbolo, de modo que el extremo del émbolo se alinea con la línea que marca 0.05 mL en la jeringa.



CCDS 05

Fecha de revisión 30 Ago 2012

**FOLLETO DE INFORMACION
 AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EYLIA SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN INTRAVÍTREA 40 mg/mL

APÉNDICES**Nombre del medicamento**

EYLIA™ (solución oftálmica de aflibercept)

Descripción

EYLIA™ (solución oftálmica de 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 y se formula y purifica especialmente como solución isoosmótica para administración intravítrea. Aflibercept es una glucoproteína dimérica con un peso molecular de la proteína de 97 kilodaltons (kDa) y contiene glucosilación que constituye un 15% adicional de la masa molecular total, dando un peso molecular total de 115 kDa. Aflibercept es producido en células K1 de ovario de hámster chino (CHO) por tecnología de ADN recombinante.

EYLIA es una solución estéril, transparente, incolora a amarillo pálido e isoosmótica. EYLIA se suministra como solución acuosa, estéril, exenta de conservantes en una jeringa precargada de vidrio, estéril de un solo uso o en un vial de vidrio de un solo uso, diseñado para suministrar 0.05 mL (50 microlitros) de EYLIA (40 mg/mL) en fosfato de sodio 10 mM, cloruro de sodio 40 mM, polisorbato 20 al 0.03% y sacarosa al 5%, pH 6.2.

Embarazo**Categoría C del embarazo**

No se dispone de estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción después de la administración sistémica. EYLIA sólo debe utilizarse durante el embarazo si el posible efecto beneficioso justifica el riesgo potencial para el feto.

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

Mujeres en edad fértil

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



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

EYLIA SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN INTRAVÍTREA 40 mg/mL

Madres lactantes

Se desconoce si aflibercept es excretado en la leche materna. No puede excluirse un riesgo para el lactante ya que muchos fármacos se excretan en la leche humana. EYLIA no se recomienda durante la lactancia. Por tanto, debe decidirse si interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con EYLIA, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

6.6 Apéndice 1: Presentación de la información sobre reacciones adversas específica para Estados Unidos

~~Las reacciones adversas siguientes se tratan en detalle en otras secciones del prospecto:~~

- ~~• Endoftalmitis [ver Advertencias y precauciones (5.1)]~~
- ~~• Aumento de la presión intraocular [ver Advertencias y precauciones (5.2)]~~

~~Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 5\%$) notificadas en pacientes que recibieron EYLIA fueron hemorragia conjuntival, dolor ocular, catarata, desprendimiento vítreo, moscas volantes y aumento de la presión intraocular.~~

Procedimiento de inyección

~~Se han presentado eventos adversos serios relacionados con el procedimiento de inyección en <0.1% de inyecciones intravítreas con EYLIA o ranibizumab e incluyeron endoftalmitis, catarata traumática y aumento transitorio de la presión intraocular.~~

Experiencia en estudios clínicos

~~Un total de 2042 pacientes tratados con EYLIA constituyeron la población de seguridad en los cuatro estudios de fase 3. Entre estos, 1441 pacientes se trataron con la dosis recomendada de 2 mg.~~

Degeneración macular relacionada con la edad neovascular (húmeda)

~~Como los ensayos clínicos se llevaron a cabo en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos con un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas en ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.~~

~~Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición a EYLIA en 1824 pacientes con AMD húmeda, incluidos 1223 pacientes tratados con la dosis de 2 mg, en 2 estudios con~~



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EYLIA SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN INTRAVÍTREA 40 mg/mL

doble enmascaramiento, con control activo (VIEW1 y VIEW2) durante 12 meses [ver Estudios clínicos (14.1)].

Los datos de seguridad que se describen a continuación incluyen todas las reacciones adversas con una posibilidad razonable de causalidad relacionada con el procedimiento de inyección, EYLIA, o ranibizumab.

Tabla 6: Reacciones adversas más frecuentes ($\geq 1\%$) en estudio de fase 3 de AMD húmeda

Reacciones adversas	EYLIA (n= 1824)	Ranibizumab (n= 595)
Hemorragia conjuntival	25%	28%
Dolor ocular	9%	9%
Cataratas	7%	7%
Desprendimiento vítreo	6%	6%
Moscas volantes	6%	7%
Aumento de la presión intraocular	5%	7%
Hiperemia conjuntival	4%	8%
Erosión de la córnea	4%	5%
Desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano	3%	3%
Dolor en el lugar de inyección	3%	3%
Sensación de cuerpo extraño en los ojos	3%	4%
Aumento del lagrimeo	3%	1%
Visión borrosa	2%	2%
Inflamación intraocular	2%	3%
Desgarro del epitelio pigmentario retiniano	2%	1%
Hemorragia en el lugar de la inyección	1%	2%
Edema en el párpado	1%	2%
Edema de córnea	1%	1%

Las reacciones adversas graves menos frecuentes informadas en $<1\%$ de los pacientes tratados con EYLIA fueron desprendimiento de la retina, desgarro de la retina y endoftalmitis.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EYLIA SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN INTRAVÍTREA 40 mg/mL

También se ha informado hipersensibilidad en menos del 1% de los pacientes tratados con EYLIA.

Edema macular posterior a la oclusión de la vena central de la retina

6.7 Apéndice 2: Presentación de la información de estudios clínicos específica para Estados Unidos

Eficacia clínica

Degeneración macular asociada a la edad neovascular (húmeda)

Tabla 8: Resultados de eficacia en la semana 52 (LOCF) en los estudios VIEW1 y VIEW2

	VIEW1			VIEW2		
	EYLIA 2 mg cada 8 semanas ⁱ⁾	EYLIA 2 mg cada 4 semanas	Ranibizu- mab 0.5 mg cada 4 semanas	EYLIA 2 mg cada 8 semanas ⁱ⁾	EYLIA 2 mg cada 4 semanas	Ranibizu- mab 0.5 mg cada 4 semanas
Grupo de análisis completo	N=301	N=304	N=304	N=306	N=309	N=291
Número medio de inyecciones activas durante 52 semanas	7.6	12.5	12.1	7.7	12.6	12.7
Resultados de eficacia						
Proporción de pacientes que mantuvieron la agudeza visual ⁱⁱ⁾ (<15 letras de pérdida de MAVC) (%)	95.1%	95.1%	94.4%	95.6%	95.6%	94.4%

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EYLIA SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN INTRAVÍTREA 40 mg/mL

Diferencia ⁱⁱⁱ⁾ (%) iv) (IC del 95%)	0.7 (-3.1, 4.5) ^{v)}	0.7 (-3.1, 4.4) ^{v)}		1.1 (-2.6, 4.8) ^{v)}	1.2 (-2.5, 4.9) ^{v)}	
Cambio medio en la MAVC medido por la puntuación de letras del ETDRS desde el valor basal	7.9	10.9	8.1	8.9	7.6	9.4
Diferencia ⁱⁱⁱ⁾ de la media de MC iv) (IC del 95%)	0.26 (-1.97, 2.49)	3.15 (0.92, 5.37) ^{vi)}		-0.90 (-3.06, 1.26)	-1.95 (-4.10, 0.20)	
Pacientes que ganaron al menos 15 letras de visión desde el valor basal (%)	92 (30.6%)	114 (37.5%)	94 (30.9%)	96 (31.4%)	91 (29.4%)	99 (34.0%)
Diferencia ⁱⁱⁱ⁾ (%) iv) (IC del 95%)	-0.4 (-7.7, 7.0)	6.6 (-1.0, 14.1)		-2.7 (-10.2, 4.9)	-4.6 (-12.0, 2.9)	

MAVC = mejor agudeza visual corregida; IC = intervalo de confianza; ETDRS = estudio de tratamiento precoz de la retinopatía diabética; LOCF = arrastre de los datos de la última observación (los valores basales no se arrastran)

ⁱ⁾ después de la iniciación del tratamiento con tres dosis al mes

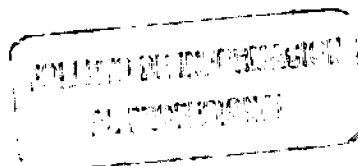
ⁱⁱ⁾ grupo por protocolo

ⁱⁱⁱ⁾ grupo EYLIA menos el grupo de ranibizumab.

^{iv)} IC del 95.1% para VIEW1

^{v)} Un intervalo de confianza completamente superior a -10% indica una no inferioridad de EYLIA respecto a ranibizumab.

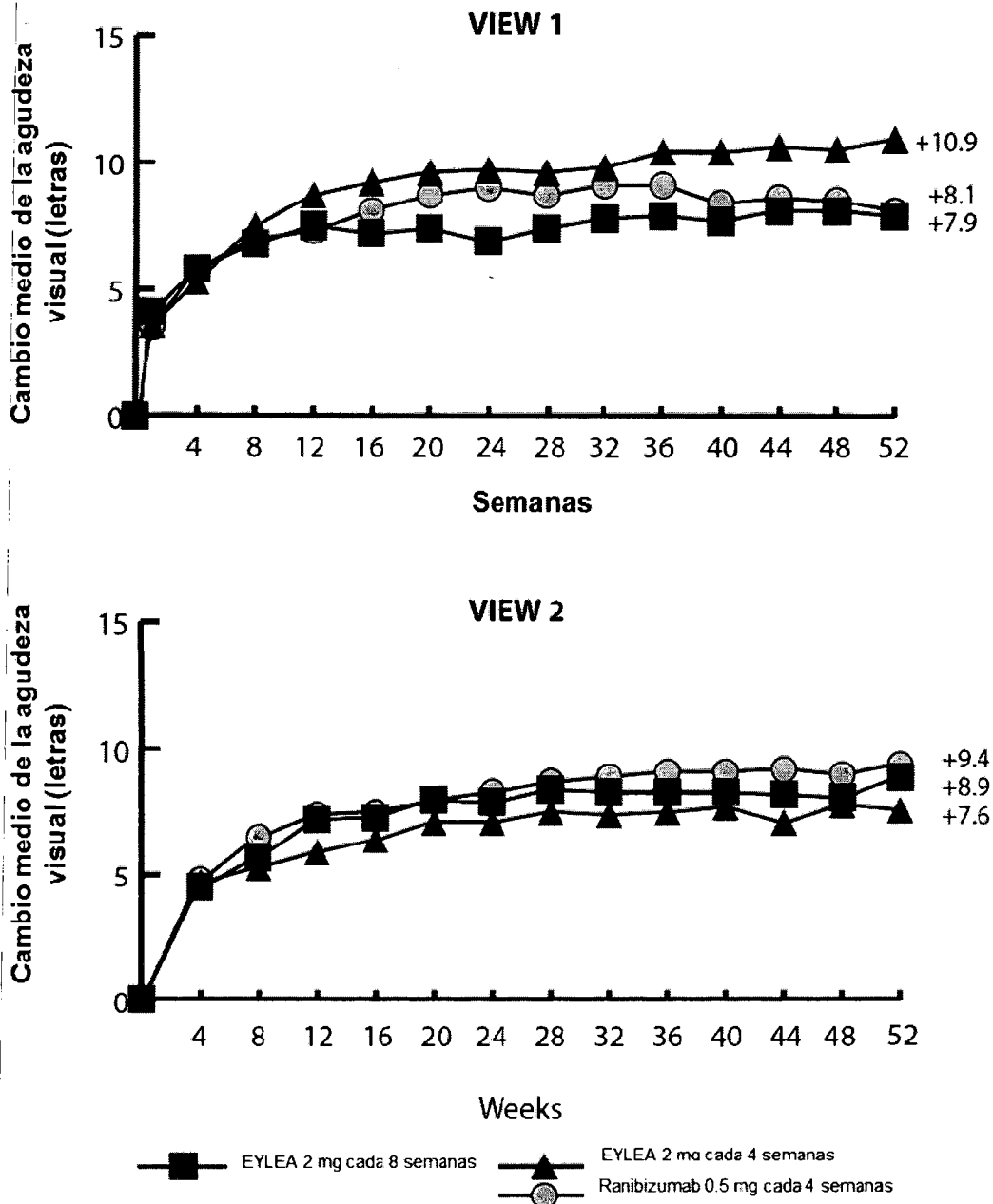
^{vi)} $p < 0.01$. Un intervalo de confianza completamente superior a cero indica una diferencia estadística a favor de EYLIA.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

EYLEA SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN INTRAVÍTREA 40 mg/mL

Figura 3: Cambio medio de la agudeza visual desde el valor basal hasta la semana 52 en los estudios VIEW1 y VIEW2



**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EYLIA SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN INTRAVÍTREA 40 mg/mL

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

Los resultados de eficacia en todos los subgrupos evaluables (p. ej., edad, sexo, raza, agudeza visual basal, tipo de lesión y tamaño de la lesión) en cada estudio y en el análisis combinado fueron consistentes con los resultados en las poblaciones globales.

Edema macular posterior a la Oclusión de la Vena Central de la Retina (OVCR)

Tabla 9: Resultados de eficacia en la Semana 24 y la Semana 52 (grupo de análisis completo con LOCF) en los estudios COPERNICUS y GALILEO

	COPERNICUS				GALILEO			
	Control	EYLIA 2 mg cada 4 seman as	Control f	EYLIA 2 mg	Control	EYLIA 2 mg cada 4 seman as	Contro l	EYLIA 2 mg
Grupo de análisis completo	N=73	N=114	N=73	N=114	N=68	N=103	N=68	N=103
	Semana 24		Semana 52		Semana 24		Semana 52	
Resultados de eficacia								
Proporción de pacientes que ganaron al menos 15 letras en la MAVC desde el valor basal (%)	12%	56%	30%	55%	22%	60%	32%	60%
Diferencia ponderada ^{a,b} (%) (IC del 95%)		44.8% ^c (33.0, 56.6)		25.9% ^e (11.8, 40.1)		38.3% ^c (24.4, 52.1)		27.9% ^e (13.0, 42.7)
Cambio medio en la MAVC medido por la puntuación de letras del ETDRS desde el valor basal (DE)	-4.0 (18.0)	17.3 (12.8)	3.8 (17.1)	16.2 (17.4)	3.3 (14.1)	18.0 (12.2)	3.8 (18.1)	16.9 (14.8)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EYLIA SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN INTRAVÍTREA 40 mg/mL

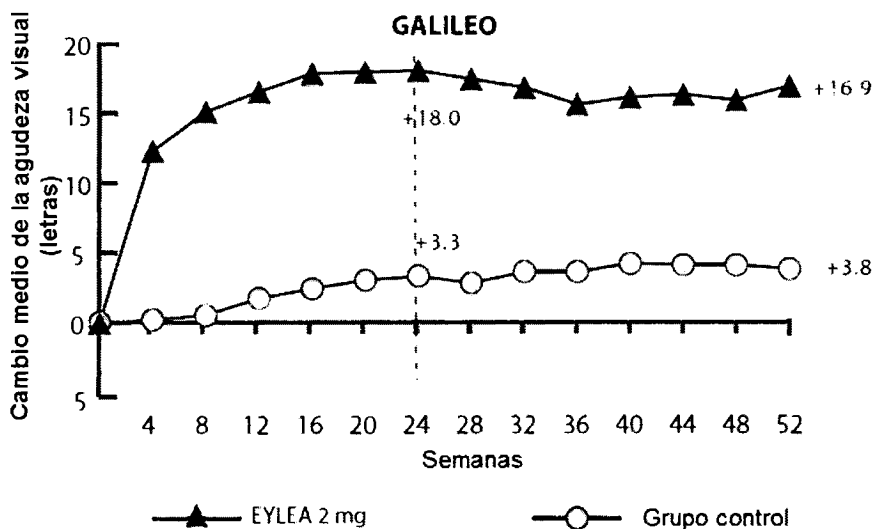
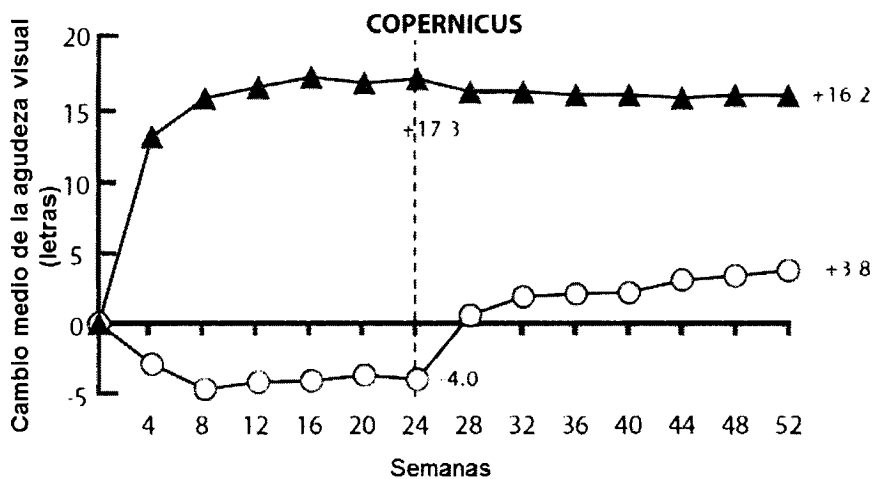
	COPERNICUS				GALILEO			
Diferencia en la media de MC ^{a,d} (IC del 95%)		21.7 ^c (17.4, 26.0)		12.7 ^c (7.7, 17.7)		14.7 ^c (10.8, 18.7)		13.2 ^c (8.2, 18.2)

- ^a La diferencia es EYLIA 2 mg cada 4 semanas menos el Control.
- ^b La diferencia y el IC se calculan utilizando la prueba Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) ajustada para la región (América frente al Resto del Mundo para COPERNICUS y Europa frente a Asia/Pacífico para GALILEO) y la categoría MAVC basal (> 20/200 y ≤ 20/200)
- ^c p<0.0001 comparado con control
- ^d Media de MC e IC basado en un modelo ANCOVA.
- ^e p<0.001 comparado con control ^f En el estudio COPERNICUS, los pacientes del grupo de control recibieron EYLIA durante la semana 24 a la semana 52.

Figura 4: Cambio medio en la MAVC medido por la puntuación de letras del ETDRS desde el valor basal hasta la Semana 52 en los estudios COPERNICUS y GALILEO

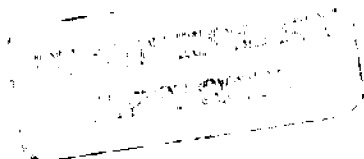
**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
 EYLEA SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN INTRAVÍTREA 40 mg/mL



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

7. Referencias



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EYLIA SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN INTRAVÍTREA 40 mg/mL

- 1 European MAA, Module 3.2.P.1: Description and Composition of the Drug Product (40 mg/mL PFS)
- 2 European MAA, Module 3.2.P.1: Description and Composition of the Drug Product (40 mg/mL Vial)
- 3 European MAA, Module 3.2.P.2.1, Section 1.2: Excipients
- 4 European MAA, Module 3.2.P.2.6, Section 1.2: Device compatibility (40 mg/mL PFS)
- 5 European MAA, Module 3.2.P.2.6, Section 1.2: Product Compatibility with Filter Needles (40 mg/mL Vial)
- 6 European MAA, Sequence 0000, Module 2.7.3: Summary of Clinical Efficacy (AMD), Section 3.2.1: Visual Acuity Endpoints
- 7 European MAA, Sequence 0000, Module 2.5: Clinical Overview (AMD), Section 4.3: Efficacy conclusions
- 8 European MAA, Sequence 000X, Module 2.5: Clinical Overview (CRVO) ???
- 9 European MAA, Module 2.7.3: Summary of Clinical Efficacy, Section 4: Analysis of Clinical Information Relevant to Dosing Recommendations
- 10 Clinical study report for COPERNICUS VGFT-OD-0819, dated 21 Aug 2012
- 11 Clinical study report for GALILEO, Study No. 14130 A52377, dated 15 Aug 2011 and A59664, dated 14 Feb 2012
- 12 Module 2.5 Clinical Overview
- 13 European MAA, Module 2.7.3: Summary of Clinical Efficacy, Section 4: Analysis of Clinical Information Relevant to Dosing Recommendations
- 14 European MAA, Module 5.3.5.1, Clinical Study Report, (VIEW1, VGFT-OD-0605). 25 Jan 2011, Section 8.2: Conclusions
- 15 European MAA Module 5.3.5.1, Clinical Study Report A36355, 311523 (VIEW2, VGFT-OD-0618). 14 January 2011, Section 8.2: Overall Conclusion
- 16 European MAA, Module 2.7.4: Summary of Clinical Safety, Section 5.1: Intrinsic Factors
- 17 European MAA, Module 2.7.3: Summary of Clinical Efficacy, Section 4: Analysis of Clinical Information Relevant to Dosing Recommendations
- 18 European MAA, Module 2.7.4: Summary of Clinical Safety, Section 5.1: Intrinsic Factors
- 19 European MAA, Module 2.5: Clinical Overview, Section 1.1.1: Epidemiological and clinical aspects of age-related macular degeneration (AMD)
- 20 European MAA, Module 5.3.5.1, Study Protocol, (VIEW1, VGFT-OD-0605). 03 June 2009, Appendix D, Study Drug Administration
- 21 European MAA, Module 2.7.3: Summary of Clinical Efficacy, Section 3.1.1: Key Inclusion and Exclusion Criteria
- 22 European MAA, Module 2.5: Clinical Overview, Section 5.3: Serious Adverse Events
- 23 European MAA, Module 2.7.4: Summary of Clinical Safety, Section 2.1.1.15: Adverse Reactions in the Pivotal Studies in Subjects with AMD (Pool 1: Primary Safety)
- 24 European MAA, Module 5.3.5.1, Study Protocol, (VIEW1, VGFT-OD-0605). 03 June 2009, Appendix D, Study Drug Administration
- 25 European MAA, Module 5.3.5.1: Clinical Study Report A36355, 311523 (VIEW2, VGFT-OD-0618). 14 Jan 2011, Appendix 1.1, Protocol / Amendments, Section 14.1: Study Drug Administration

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EYLIA SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN INTRAVÍTREA 40 mg/mL

- ²⁶ European MAA, Module 5.3.5.1, Study Protocol, (VIEW1, VGFT-OD-0605). 03 June 2009, Appendix D, Study Drug Administration
- ²⁷ European MAA, Module 5.3.5.1, Study Protocol, (VIEW1, VGFT-OD-0605). 03 June 2009, Appendix D, Study Drug Administration
- ²⁸ European MAA, Module 5.3.5.1, Study Protocol, (VIEW1, VGFT-OD-0605). 03 June 2009, Appendix D, Study Drug Administration
- ²⁹ European MAA, Module 2.7.4: Summary of Clinical Safety, Section 2.1.1.15: Adverse Reactions in the Pivotal Studies in Subjects with AMD (Pool 1: Primary Safety)
- ³⁰ European MAA, Module 5.3.5.1, Study Protocol, (VIEW1, VGFT-OD-0605). 03 June 2009, Appendix D, Study Drug Administration
- ³¹ European MAA, Module 2.7.3: Summary of Clinical Efficacy, Section 3.1.1: Key Inclusion and Exclusion Criteria
- ³² European MAA, Module 5.3.5.1, Study Protocol, (VIEW1, VGFT-OD-0605). 03 June 2009, Appendix D, Study Drug Administration
- ³³ European MAA, Module 5.3.5.1, Study Protocol, (VIEW1, VGFT-OD-0605). 03 June 2009, Appendix D, Study Drug Administration
- ³⁴ European MAA, Module 2.7.4: Summary of Clinical Safety, Section 5.3: Drug Interactions
- ³⁵ European MAA, Module 2.7.4: Summary of Clinical Safety, Section 5.4: Use in Pregnancy and Lactation
- ³⁶ European MAA, Module 2.7.4: Summary of Clinical Safety, Section 5.4: Use in Pregnancy and Lactation
- ³⁷ European MAA, Module 2.6.6: Toxicology Written Summary, Section 6.2: Embryo-fetal Development in Rabbits
- ³⁸ European MAA, Module 2.7.4: Summary of Clinical Safety, Section 5.8: Effects on Ability to Drive or Operate Machinery or Impairment of Mental Ability
- ³⁹ Schmidt-Ott U, Justification Document 009: Undesirable Effects – dissolving LGs_addition PTs intraocular inflammation, dated 04 Sep 2012
- ⁴⁰ European MAA, Module 2.7.4: Summary of Clinical Safety, Section 2.1.1.15: Adverse Reactions in the Pivotal Studies in Subjects with AMD (Pool 1: Primary Safety)
- ⁴¹ European MAA, Module 2.7.4: Summary of Clinical Safety, Section 2.1.3.3: Ocular Serious Adverse Events Related to Injection Procedure (Study Eye) in the Pivotal Studies in Subjects with AMD (Pool 1: Primary Safety)
- ⁴² European MAA, Module 2.7.4: Summary of Clinical Safety, Section 2.1.3.8: Overall Conclusions for Serious Adverse Events
- ⁴³ European MAA, Module 2.7.4: Summary of Clinical Safety, Section 2.1.1.15: Adverse Reactions in the Pivotal Studies in Subjects with AMD (Pool 1: Primary Safety)
- ⁴⁴ Stemper B, Justification document 008: VEGF Trap-Eye AMD and CRVO – ADR table of Section 4.8 Evaluation of AEs observed in clinical studies, dated 24 Aug 2012
- ⁴⁵ Stemper B, Justification document 008: VEGF Trap-Eye AMD and CRVO – ADR table of Section 4.8 Evaluation of AEs observed in clinical studies, dated 24 Aug 2012
- ⁴⁶ European MAA, Module 2.7.4: Summary of Clinical Safety, Section 2.1.1.15: Adverse Reactions in the Pivotal Studies in Subjects with AMD (Pool 1: Primary Safety)

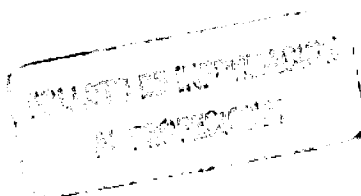
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EYLIA SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN INTRAVÍTREA 40 mg/mL

- 47 European MAA, Module 2.7.4: Summary of Clinical Safety, Section 1.2.4: Exposure in the Long-term Safety Study (VGFT-OD-0702)
- 48 European MAA, Module 2.7.4: Summary of Clinical Safety, Section 2.1.1.13: Adverse Events in the Long-Term Safety Study (VGFT-OD-0702)
- 49 European MAA, Module 2.5: Clinical Overview, Section 6.2: Risk
- 50 Stemper B, Justification document 008: VEGF Trap-Eye AMD and CRVO – ADR table of Section 4.8 Evaluation of AEs observed in clinical studies, dated 24 Aug 2012
- 51 European MAA, Module 2.7.4: Summary of Clinical Safety, Section 2.1.1.15: Adverse Reactions in the Pivotal Studies in Subjects with AMD (Pool 1: Primary Safety)
- 52 Groetzbach G. Justification document 001 Undesirable effects: Correction of ATE figures (16 June 2011)
- 53 European MAA, Module 2.7.2: Summary of Clinical Pharmacology Studies, Section 3.4: Immunogenicity
- 54 European MAA, Module 2.7.4: Summary of Clinical Safety, Section 4.2.3: Immunogenicity
- 55 European MAA, Module 5.3.3.2: Clinical Study Report, VGFT-OD-0603.02. 26 Oct 2009, Section 4.3.2: Dosing Deviations
- 56 European MAA, Module 2.7.4: Summary of Clinical Safety, Section 5.5.2: Recommended Treatment for Overdose
- 57 European MAA, Module 2.7.4: Summary of Clinical Safety, Section 5.5.2: Recommended Treatment for Overdose
- 58 European MAA, Module 2.7.4: Summary of Clinical Safety, Section 5.5.2: Recommended Treatment for Overdose
- 59 European MAA, Module 3.2.S.1.2, Section 2: Structure Aflibercept
- 60 European MAA, Module 3.2.S.2.2, Section.2.1: Description of Manufacturing Process and Process Controls / Introduction
- 61 Cursiefen C et al. Inhibition of Hemangiogenesis and Lymphangiogenesis after Normal-Risk Corneal Transplantation by Neutralizing VEGF Promotes Graft Survival. Investigative Ophthalmology & Visual Science, Vol. 45, No. 8 (2004) 2666-2673
- 62 Cao J et al. A Subretinal Matrigel Rat Choroidal Neovascularization (CNV) Model and Inhibition of CNV and Associated Inflammation and Fibrosis by VEGF Trap. Investigative Ophthalmology & Visual Science, Vol. 51, No. 11 (2010) 6009-6017
- 63 Amended Preclinical Study Report: A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VEGF Trap administered by Intravitreal Injection and Intravenous Infusion in a Cynomolgus Monkey Choroidal Neovascularization (CNV) Model of Age-Related Macular Degeneration (VGFT-TX-03027) (11-Oct-2010)
- 64 European MAA, Module 2.6.2: Pharmacology Written Summary, Section 1.2: Primary Pharmacodynamics
- 65 European MAA, Module 2.6.2: Pharmacology Written Summary, Section 1.2: Primary Pharmacodynamics
- 66 European MAA, Module 2.6.2: Pharmacology Written Summary, Section 1.2: Primary Pharmacodynamics
- 67 Luttun A et al. Loss of placental growth factor protects mice against vascular permeability in pathological conditions. Biochemical and Biophysical Res.h Communications 295 (2002) 428-434
- 68 European MAA, Module 2.6.2: Pharmacology Written Summary, Section 1.2: Primary Pharmacodynamics



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EYLIA SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN INTRAVÍTREA 40 mg/mL

- 69 European MAA, Module 2.6.2: Pharmacology Written Summary, Section 1.6: Discussion and Conclusions
- 70 European MAA, Module 2.6.2: Pharmacology Written Summary, Section 1.2: Primary Pharmacodynamics
- 71 European MAA, Module 2.6.2: Pharmacology Written Summary, Section 1.6: Discussion and Conclusions
- 72 Cao Y. Positive and Negative Modulation of Angiogenesis by VEGFR1 Ligands. *Science Signaling* 2 (59), re1. (24 Feb. 2009)
- 73 European MAA, Module 2.6.2: Pharmacology Written Summary, Section 1.2: Primary Pharmacodynamics
- 74 European MAA, Module 2.4: Nonclinical Overview, Section 2.1.1: In Vitro Characterization of VEGF Trap Activity
- 75 European MAA, Module 2.6.1: Nonclinical written and tabulated summaries / Introduction, Section 2: VEGF Trap-Eye
- 76 Holash J, Davis, et al. VEGF-Trap: A VEGF blocker with potent antitumor effects. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA* (2002) 99:11393-8
- 77 European MAA, Module 2.4: Nonclinical Overview, Section 2.1.1: In Vitro Characterization of VEGF Trap Activity
- 78 European MAA, Module 2.6.2: Nonclinical written and tabulated summaries / Pharmacology Written Summary, Section 1.2.1.1: Binding of VEGF Trap to VEGF Family Related Ligands / Table 1: Binding Parameters for the Interaction of VEGF Trap to VEGF Family Related Ligands (BiaCore Technology)
- 79 Lutun A et al. Loss of placental growth factor protects mice against vascular permeability in pathological conditions. *Biochemical and Biophysical Res.h Communications* 295 (2002) 428-434
- 80 European MAA, Module 2.6.2: Pharmacology Written Summary, Section 1.2: Primary Pharmacodynamics
- 81 European MAA, Module 2.6.2: Nonclinical written and tabulated summaries / Pharmacology Written Summary, Section 1.2.1.1: Binding of VEGF Trap to VEGF Family Related Ligands / Table 1: Binding Parameters for the Interaction of VEGF Trap to VEGF Family Related Ligands (BiaCore Technology)
- 82 Cursiefen C et al. Inhibition of Hemangiogenesis and Lymphangiogenesis after Normal-Risk Corneal Transplantation by Neutralizing VEGF Promotes Graft Survival. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, Vol. 45, No. 8 (2004) 2666-2673
- 83 Cao J et al. A Subretinal Matrigel Rat Choroidal Neovascularization (CNV) Model and Inhibition of CNV and Associated Inflammation and Fibrosis by VEGF Trap. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, Vol. 51, No. 11 (2010) 6009-6017
- 84 European MAA, Module 2.6.2: Nonclinical written and tabulated summaries / Pharmacology Written Summary, Section 1.2.2.2: VEGF Trap Inhibits the CNV Formation, Regresses Newly Formed CNV and Inhibits CNV-associated Inflammation and Fibrosis in the Rat Subretinal Matrigel Model
- 85 European MAA, Module 2.6.2: Nonclinical written and tabulated summaries / Pharmacology Written Summary, Section 1.2.2.6: VEGF Trap Prevents Inflammation and Neovascularization Induced by Corneal Injury in the Mouse
- 86 Amended Preclinical Study Report: A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VEGF Trap administered by Intravitreal Injection and Intravenous Infusion in a Cynomolgus Monkey Choroidal Neovascularization (CNV) Model of Age-Related Macular Degeneration (VGFT-TX-03027) (11-Oct-2010)
- 87 European MAA, Module 2.6.2: Pharmacology Written Summary, Section 1.6: Discussion and Conclusions



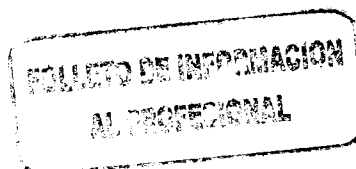
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EYLIA SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN INTRAVÍTREA 40 mg/mL

- 88 European MAA, Module 2.6.2: Nonclinical written and tabulated summaries / Pharmacology Written Summary, section 1.2.2.3: VEGF Trap Prevents the Development of Experimental CNV, and Rapidly Reverses Vascular Leak in Established, Active Lesions in Non-human Primates
- 89 European MAA, Module 2.4: Nonclinical Overview, Section 2.1.2: In Vivo Characterization of VEGF Trap Activity
- 90 European MAA, Module 2.5: Clinical Overview, Section 1.1.1: Epidemiological and clinical aspects of age-related macular degeneration (AMD)
- 91 European MAA, Module 2.6.2: Nonclinical written and tabulated summaries / Pharmacology Written Summary, Section 1.2.2: In Vivo Activity
- 92 European MAA, Module 2.7.3: Summary of Clinical Efficacy, Section 3.2.3.1.1: Pivotal Studies (VIEW 1 and VIEW 2) and Integrated Analysis of the Pooled Data from the Pivotal Studies
- 93 European MAA, Module 2.7.3: Summary of Clinical Efficacy, Section 3.2.4.3: Morphologic Endpoints, Table 49: All Studies - Changes in CRT (microns) in VIEW 1 and VIEW 2 and CR/LT (microns) in the Supportive Studies
- 94 European MAA, Module 2.7.3: Summary of Clinical Efficacy, Section 3.2.4.3: Morphologic Endpoints, Table 49: All Studies - Changes in CRT (microns) in VIEW 1 and VIEW 2 and CR/LT (microns) in the Supportive Studies
- 95 **Clinical study report for COPERNICUS VGFT-OD-0819, dated 21 Aug 2012**
- 96 **Clinical study report for GALILEO, Study No. 14130 A52377, dated 15 Aug 2011 and A59664, dated 14 Feb 2012**
- 97 **Module 2.5 Clinical Overview**
- 98 European MAA, Module 2.5: Clinical Overview, Section 4.2: Pivotal Phase III studies (VIEW 1 and VIEW 2)
- 99 European MAA, Module 2.7.3: Summary of Clinical Efficacy, Section 3.1.4.1: Pivotal Studies (VIEW 1 and VIEW 2) and Integrated Analysis of the Pooled Data from the Pivotal Studies
- 100 European MAA, Module 2.7.3: Summary of Clinical Efficacy, Section 2.3.1: Study Design and Conduct
- 101 European MAA, Module 2.7.3: Summary of Clinical Efficacy, Section 3.1.2.1: Demographics / Table 31 All Studies - Baseline Demographics (Combined or Total Treatment Groups)
- 102 European MAA, Module 2.7.3: Summary of Clinical Efficacy, Section 3.2.1.1.1: Pivotal studies (VIEW 1 and VIEW 2) and Integrated Analysis of the Pooled Data from the Pivotal Studies
- 103 European MAA, Module 2.7.3: Summary of Clinical Efficacy, Section 3.2.1.1.1: Pivotal studies (VIEW 1 and VIEW 2) and Integrated Analysis of the Pooled Data from the Pivotal Studies
- 104 European MAA, Module 5.3.5.1, Clinical Study Report, (VIEW1, VGFT-OD-0605). 25 Jan 2011, Section 6.1: Extent of Exposure / Post-text Table 14.1.4/5: Study Medication: Number of Injections in the First Year Excluding Sham Injections (Full Analysis Set)
- 105 European MAA Clinical Study Report A36355, 311523 (VIEW2, VGFT-OD-0618). 14 January 2011. European MAA, Module 5.3.5.1 Study Report Body, section 6.1: Extent of Exposure / Post-text Table 14.1.4/5: Number of Injections in the First Year not Counting Sham Injections (Full Analysis Set)
- 106 European MAA, Module 2.7.3: Summary of Clinical Efficacy, Section 3.2.1.1.1: Pivotal studies (VIEW 1 and VIEW 2) and Integrated Analysis of the Pooled Data from the Pivotal Studies / Table 38: VIEW 1, VIEW 2, and the Integrated Analysis of the Pooled Data From the Pivotal Studies - Maintenance of Vision at Week 52 (LOCF, PPS)



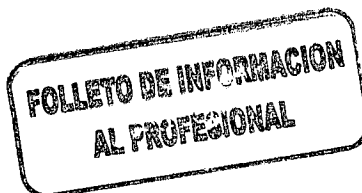
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EYLIA SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN INTRAVÍTREA 40 mg/mL

- ¹⁰⁷ European MAA, Module 2.7.3: Summary of Clinical Efficacy, Section 3.2.1.2.2: Supportive Studies / Table 43: All Studies - ETDRS Letter Scores
- ¹⁰⁸ European MAA, Module 2.7.3: Summary of Clinical Efficacy, Section 3.2.1.3.1: Integrated Analysis of the Pooled Data from the Pivotal Studies / Table 44: VIEW 1, VIEW 2, and the Integrated Analysis of the Pooled Data from the Pivotal Studies - Analysis of the Proportion of Subjects who Gained 15 or More Letters at Week 52 (LOCF; FAS)
- ¹⁰⁹ European MAA, Module 5.3.5.1: Clinical Study Report, (VIEW1, VGFT-OD-0605). 25 Jan 2011, Section 5.2.2.2: Change from Baseline in Best Corrected Visual Acuity as Measured by ETDRS Letter Score / Table 22: Change from Baseline to Week 52 in ETDRS Letter Score in the Study Eye (LOCF) (Full Analysis Set)
- ¹¹⁰ European MAA, Module 5.3.5.1: Clinical Study Report A36355, 311523 (VIEW2, VGFT-OD-0618). 14 Jan 2011, Section 5.2.2.2: Change from Baseline in best corrected visual acuity as measured by ETDRS letter score / Table 24: Change from Baseline to Week 52 in ETDRS Letter Score in the Study Eye LOCF (Full Analysis Set)
- ¹¹¹ European MAA, Module 5.3.5.1: Clinical Study Report, (VIEW1, VGFT-OD-0605). 25 Jan 2011, Section 5.2.2.2: Change from Baseline in Best Corrected Visual Acuity as Measured by ETDRS Letter Score, Figure 3: Mean Change from Baseline in Visual Acuity through Week 52 by Treatment Group (LOCF) (Full Analysis Set)
- ¹¹² European MAA, Module 5.3.5.1: Clinical Study Report A36355, 311523 (VIEW2, VGFT-OD-0618). 14 Jan 2011, Section 5.2.2.2: Change from Baseline in best corrected visual acuity as measured by ETDRS letter score / Figure 4: Mean change from Baseline through Week 52 in ETDRS letter score in the study eye - LOCF (full analysis set)
- ¹¹³ European MAA, Module 2.7.3: Summary of Clinical Efficacy, Section 3.2.3.1.1: Pivotal Studies (VIEW 1 and VIEW 2) and Integrated Analysis of the Pooled Data from the Pivotal Studies
- ¹¹⁴ European MAA, Module 2.7.3: Summary of Clinical Efficacy, Section 3.3.7: Conclusion
- ¹¹⁵ European MAA, Module 2.7.3: Summary of Clinical Efficacy, Section 3.1.2.1: Demographics
- ¹¹⁶ European MAA, Module 2.7.3: Summary of Clinical Efficacy, Section 3.3: Comparison of Results of Subpopulations / Table 51: VIEW 1, VIEW 2, and Integrated Analysis of the Pooled Data from the Pivotal Studies - Subgroups Relevant for Efficacy Analyses (FAS)
- ¹¹⁷ Clinical study report for COPERNICUS VGFT-OD-0819, dated 21 Aug 2012
- ¹¹⁸ Clinical study report for GALILEO, Study No. 14130 A52377, dated 15 Aug 2011 and A59664, dated 14 Feb 2012
- ¹¹⁹ Module 2.5 Clinical Overview
- ¹²⁰ CRVO 4-Month Safety Update Report, dated 12 Mar 2012
- ¹²¹ Module 2.7.3: Summary of Clinical Efficacy
- ¹²² European MAA, Module 2.7.2: Summary of Clinical Pharmacology, Section 3.1.4: Conclusions
- ¹²³ European MAA, Module 2.7.2: Summary of Clinical Pharmacology, Section 3.5: Summary and Conclusions
- ¹²⁴ European MAA, Module 2.7.2: Summary of Clinical Pharmacology, Section 1: Background and Overview
- ¹²⁵ European MAA, Module 2.7.2: Summary of Clinical Pharmacology, Section 3.1.1: Absorption and Distribution
- ¹²⁶ European MAA, Module 2.7.2: Summary of Clinical Pharmacology, Section 3.5: Summary and Conclusions
- ¹²⁷ European MAA, Module 2.7.2: Summary of Clinical Pharmacology, Section 1: Background and Overview



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EYLIA SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN INTRAVÍTREA 40 mg/mL

- 128 European MAA, Module 2.7.2: Summary of Clinical Pharmacology, Section 3.5: Summary and Conclusions
- 129 European MAA, Module 2.7.2: Summary of Clinical Pharmacology, Section 2.4.5: Phase III Double-Masked Randomized Study (311523 [VIEW 2])
- 130 European MAA, Module 2.7.2: Summary of Clinical Pharmacology, Section 3.1.4: Conclusions
- 131 European MAA, Module 2.7.2: Summary of Clinical Pharmacology, Section 3.5: Summary and Conclusions
- 132 European MAA, Module 2.7.2: Summary of Clinical Pharmacology, Section 2.4.4: Phase II Open-Label Study of Patients that Previously Received VEGF Trap-Eye (VGFT-OD-0702.PK)
- 133 European MAA, Module 2.7.2: Summary of Clinical Pharmacology, Section 3.5: Summary and Conclusions
- 134 European MAA, Module 2.7.2: Summary of Clinical Pharmacology, Section 3.1.1: Absorption and Distribution
- 135 Rudge JS et al. VEGF Trap complex formation measures production rates of VEGF, providing a biomarker for predicting efficacious angiogenic blockade. PNAS vol. 104, no. 47 (Nov. 2007) 18363-18370
- 136 European MAA, Module 2.7.2: Summary of Clinical Pharmacology, Section 3.5: Summary and Conclusions
- 137 European MAA, Module 2.7.2: Summary of Clinical Pharmacology, Section 3.1.1: Absorption and Distribution
- 138 European MAA, Module 2.7.2: Summary of Clinical Pharmacology, Section 3.1.2: Elimination
- 139 European MAA, Module 2.7.2: Summary of Clinical Pharmacology, Section 1: Background and Overview
- 140 European MAA, Module 2.7.2: Summary of Clinical Pharmacology, Section 3.1.4: Conclusions
- 141 European MAA, Module 2.7.2: Summary of Clinical Pharmacology, Section 1: Background and Overview
- 142 Mould DR, Sweeney KR. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of monoclonal antibodies - mechanistic modeling applied to drug development. Current opinion in Drug Discovery & Development 10(1) 84-96 (2007)
- 143 European MAA, Module 5.3.5.1, Clinical Study Report A36355, 311523 (VIEW2, VGFT-OD-0618) 14 Jan 2011, Section 4.3 Table 12 (VTE 2Q4 and 2Q8 treatment groups): Subgroups for safety analyses (safety analysis set)
- 144 European MAA, Module 5.3.5.1: Clinical Study Report A36355, 311523 (VIEW2, VGFT-OD-0618) 14 Jan 2011, Section 7.3.1.2: Exploratory subgroup analyses for free VEGF Trap
- 145 European MAA, Module 2.7.2: Summary of Clinical Pharmacology Studies, Section 3.1.3: Intrinsic and Extrinsic Factors Affecting Pharmacokinetics
- 146 European MAA, Module 2.6.6: Toxicology Written Summary, Section 9: Discussion and Conclusions
- 147 European MAA, Module 2.4: Nonclinical Overview, Section 5: Integrated Overview and Conclusions
- 148 European MAA, Module 2.6.6: Toxicology Written Summary, Section 2.2.6: 8-Month Intravitreal Toxicity and Toxicokinetic Study with VEGF Trap in Cynomolgus Monkeys with a 4-Month Recovery
- 149 European MAA, Module 2.4: Nonclinical Overview, Section 5: Integrated Overview and Conclusions
- 150 European MAA, Module 2.6.6: Toxicology Written Summary, Section 2.2.6: 8-Month Intravitreal Toxicity and Toxicokinetic Study with VEGF Trap in Cynomolgus Monkeys with a 4-Month Recovery
- 151 European MAA, Module 2.4: Nonclinical Overview, Section 5: Integrated Overview and Conclusions
- 152 European MAA, Module 2.6.6: Toxicology Written Summary, Section 2.2.6: 8-Month Intravitreal Toxicity and Toxicokinetic Study with VEGF Trap in Cynomolgus Monkeys with a 4-Month Recovery
- 153 European MAA, Module 2.6.6: Toxicology Written Summary, Section 4: Genotoxicity



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EYLIA SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN INTRAVÍTREA 40 mg/mL

- 154 European MAA, Module 2.6.6: Toxicology Written Summary, Section 5: Carcinogenicity
- 155 European MAA, Module 2.6.6: Toxicology Written Summary, Section 6.2: Embryo-fetal development in Rabbits (Range-Finding Studies Module 4.2.3.5.2, VGFT-TX-05007, VGFT-TX-06001, and Definitive VGFT-TX-06002)
- 156 European MAA, Module 2.6.6: Toxicology Written Summary, Section 6.1: Fertility (A 6-Month Intravenous Toxicity Study of VEGF Trap in Cynomolgus Monkeys with a 5-Month Recovery Period)
- 157 European MAA, Module 2.4: Nonclinical Overview, Section 4.5: Reproductive Toxicity
- 158 European MAA, Module 2.6.6: Toxicology Written Summary, Section 9: Discussion and Conclusions
- 159 European MAA, Module 2.6.6: Toxicology Written Summary, Section 6.1: Fertility (A 6-Month Intravenous Toxicity Study of VEGF Trap in Cynomolgus Monkeys with a 5-Month Recovery Period)
- 160 European MAA, Module 2.6.6: Toxicology Written Summary, Section 6.1: Fertility (A 6-Month Intravenous Toxicity Study of VEGF Trap in Cynomolgus Monkeys with a 5-Month Recovery Period)
- 161 European MAA, Module 2.4: Nonclinical Overview, Section 4.5: Reproductive Toxicity
- 162 European MAA, Module 2.6.6: Toxicology Written Summary, Section 9: Discussion and Conclusions
- 163 European MAA, Module 2.6.6: Toxicology Written Summary, Section 6.1: Fertility (A 6-Month Intravenous Toxicity Study of VEGF Trap in Cynomolgus Monkeys with a 5-Month Recovery Period)
- 164 European MAA, Module 3.2.P.2.1, Section 1.2: Excipients
- 165 European MAA, Module 3.2.P.8.: Stability (40 mg/mL ETO PFS)
- 166 European MAA, Module 3.2.P.8.: Stability (40 mg/mL VHP PFS)
- 167 European MAA, Module 3.2.P.8.: Stability (40 mg/mL Vial)
- 168 European MAA, Module 5.3.5.1, Protocol, (VIEW1, VGFT-OD-0605). 03 June 2009, Section 11.2.1: Packaging, Labeling and Storage, VEGF Trap-Eye
- 169 European MAA, Module 5.3.5.1, Study Protocol, (VIEW1, VGFT-OD-0605). 03 June 2009, Appendix D, Study Drug Administration
- 170 European MAA, Module 3.2.P.8.: Stability, Section 1.2.2: Accelerated Stability Results and Conclusions (40 mg/mL ETO PFS)
- 171 European MAA, Module 3.2.P.8.: Stability, Section 1.2.2: Accelerated Stability Results and Conclusions (40 mg/mL VHP PFS)
- 172 European MAA, Module 3.2.P.8.: Stability, Section 1.2.2: Accelerated Stability Results and Conclusions (40 mg/mL Vial)
- 173 European MAA, Module 5.3.5.1, Study Protocol, (VIEW1, VGFT-OD-0605). 03 June 2009, Appendix D, Study Drug Administration

