

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

EYLIA SOLUCIÓN INTRAVITREA 40 mg/mL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

EYLIA, 40 mg/ml solución para inyección intravítrea

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA^{1,2}

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 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 6.1 "Lista de excipientes".

3. FORMA FARMACÉUTICA

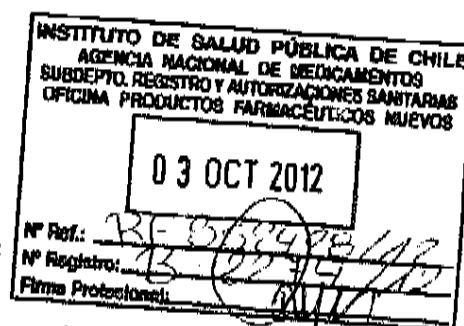
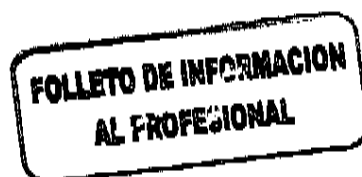
Solución para inyección intravítrea.

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 (DMAE) neovascular (húmeda).^{6,7}



Ref.: RF352428/12

Reg. I.S.P. N° B-2274/12

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

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 posológica⁸

El volumen de inyección de EYLIA es de 50 microlitros (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.

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

4.2.2 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 con EYLIA en estos pacientes (ver sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas).^{8 9 10 11}

Pacientes de edad avanzada:

No es necesaria ninguna consideración especial.^{8 11}

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.¹²

4.2.3 Forma de administración¹³

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 blefarostato estéril (o equivalente).



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

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 una paracentesis estéril.

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 Contraindicaciones¹⁴

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Endoftalmitis

Las inyecciones intravítreas, incluyendo las de EYLIA, se han asociado a endoftalmitis (ver sección 4.8 Eventos adversos).^{15 16} Siempre que se administre EYLIA se debe emplear técnica de inyección aséptica adecuada.^{13 17} Se debe instruir a los pacientes para que informen inmediatamente cualquier síntoma sugestivo de endoftalmitis y deben tratarse adecuadamente.^{13 17}

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 4.8 Eventos adversos).^{13 16 17} Se ha de tener precaución especial en los pacientes con glaucoma mal controlado.¹⁴ 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.^{13 17}

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios formales de interacción de medicamentos con EYLIA.¹⁸



Ref.: RF352428/12

Reg. I.S.P. N° B-2274/12

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

4.6 Embarazo y lactancia

4.6.1 Embarazo

No se dispone de datos sobre el uso de aflibercept en mujeres embarazadas.¹⁹

Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva después de la administración sistémica (ver sección 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad).²⁰

EYLIA no está recomendado durante el embarazo, a menos que el beneficio potencial supere el posible riesgo para el feto.^{19,21}

4.6.2 Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deberán utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento.^{19,21}

4.6.3 Lactancia¹⁹

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 máquinas²²

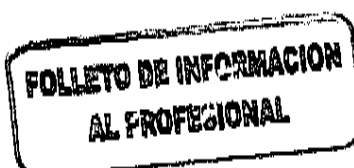
Los pacientes pueden experimentar trastornos visuales temporales después de una inyección intravítrea con EYLIA y los exámenes oculares asociados. No deben conducir ni utilizar máquinas hasta que se haya recuperado suficientemente la función visual.

4.8 Eventos adversos

Un total de 1824 pacientes constituyeron la población de seguridad en los dos ensayos clínicos de fase III con 12 meses de exposición a EYLIA y 1223 pacientes fueron tratados con la dosis de 2 mg.¹⁶

Se han presentado eventos adversos serios relacionados con el procedimiento de inyección en menos de 1 inyección intravítrea de cada 1000 con EYLIA o ranibizumab e incluyeron endoftalmitis, catarata traumática y aumento transitorio de la presión intraocular (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).^{23,24}

Los eventos adversos más frecuentes (en al menos el 5% de los pacientes tratados con EYLIA) fueron hemorragia conjuntival (24.7%), dolor ocular (8.7%), catarata (6.8%), desprendimiento vítreo (6.0%), moscas volantes (5.9%) y aumento de la presión intraocular (5.2%).¹⁶ Estas reacciones adversas se presentaron con una incidencia similar en el grupo de tratamiento con ranibizumab.



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

Los datos de seguridad descritos a continuación incluyen todas las reacciones adversas (serias y no serias) con una posibilidad razonable de causalidad con el procedimiento de inyección o con el medicamento.¹⁶

Las reacciones adversas se listan con un sistema de clasificación de órganos 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).

Clase de órgano o sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos oculares	Hemorragia conjuntival	Desgarro del epitelio pigmentario retiniano, Desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano, Catarata, Erosión corneal, Aumento de la presión intraocular, Vista borrosa, Moscas volantes, Edema corneal, Desprendimiento vítreo, Dolor ocular, 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	Endoftalmitis, Desprendimiento retiniano, Desgarro retiniano
Trastornos del sistema			Hipersensibilidad

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: RF352428/12

Reg. I.S.P. N° B-2274/12

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

inmunológico

Además, 157 pacientes fueron tratados durante 44 meses en una extensión a largo plazo de los ensayos de fase 1 y fase 2.²⁵ El perfil de seguridad fue consistente con el observado en los ensayos de fase 3.^{26,27}

Eventos tromboembólicos arteriales (ETA) son eventos adversos potencialmente relacionados con la inhibición sistémica del VEGF.¹⁶ Hay un riesgo teórico de eventos tromboembólicos arteriales después del uso intravítreo de inhibidores del VEGF.¹⁶

Los ETA, definidos por criterios de APTC, incluyen infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal o muerte vascular (incluyendo muertes de causa desconocida).¹⁶ La incidencia en los ensayos de AMD húmeda VIEW1 y VIEW2 durante el primer año fue 1.8% (32 de 1824) en el grupo combinado de pacientes tratados con EYLIA, en comparación con 1.5% (9 de 595) en los pacientes tratados con ranibizumab (ver sección 5.1 Propiedades farmacodinámicas / Eficacia clínica).^{16,28}

Como con todas las proteínas terapéuticas, hay un potencial de inmunogenicidad con EYLIA.²⁹

La inmunogenicidad se evaluó en muestras de suero.^{29,30} 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.^{29,30}

En los ensayos de fase 3, la incidencia pretratamiento de inmunorreactividad a EYLIA fue 1% a 3% entre los grupos de tratamiento.^{29,30} Después de la administración de EYLIA durante 52 semanas se detectaron anticuerpos contra EYLIA en un rango de porcentaje similar de pacientes. No hubo diferencias de eficacia o seguridad entre los pacientes con o sin reactividad antifármaco.^{30,31}

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.^{32,33}

La sobredosis con aumento del volumen de inyección puede incrementar la presión intraocular.³³ 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.³³

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Oftalmológicos / Agentes antineovascularización

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

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.³⁴

Aflibercept es producido en células K1 de ovario de hámster chino (CHO) por tecnología de ADN recombinante.³⁵

Mecanismo de acción^{36, 37, 38}

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.³⁹ El VEGF actúa por vía de dos receptores de las tirosinquinazas, VEGFR-1 y VEGFR-2, presentes en la superficie de las células endoteliales.³⁹ El PIGF se une sólo a VEGFR-1, que también está presente en la superficie de los leucocitos.³⁹ La excesiva activación de estos receptores por VEGF-A puede ocasionar neovascularización patológica⁴⁰ y excesiva permeabilidad vascular.^{39, 41} 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.^{39, 41, 42} Diversas enfermedades oculares, incluyendo AMD húmeda, están asociadas a neovascularización patológica y exudación vascular y pueden ocasionar engrosamiento y edema de la retina, que se cree que contribuye a pérdida de la visión.^{43, 44}

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.^{44, 45} 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.^{43, 46} La K_D de unión al PIGF-2 humano es 39 pM.^{40, 42, 46}

En estudios en animales, aflibercept puede prevenir la neovascularización patológica y la exudación vascular asociada en diversos modelos diferentes de enfermedad ocular.^{36, 37, 47, 48} 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.^{38, 41, 49, 50}

Efectos farmacodinámicos

La AMD 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.^{12, 51}

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



Ref.: RF352428/12

Reg. I.S.P. N° B-2274/12

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

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.⁵²

En el ensayo 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).⁵³ También en el intervalo de 52 semanas, en el ensayo 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)⁵³

Eficacia clínica

La eficacia y seguridad de EYLIA se evaluaron en dos ensayos aleatorizados, multicéntricos, con doble enmascaramiento, controlados con principio activo en pacientes con AMD húmeda.⁵⁴ Un total de 2412 pacientes fueron tratados y evaluables para eficacia (1817 con EYLIA) en los dos ensayos (VIEW1 y VIEW2).⁵⁵ 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 2Q8).
- 2) EYLIA administrado a 2 mg cada 4 semanas (EYLIA 2Q4).
- 3) EYLIA administrado a 0.5 mg cada 4 semanas (EYLIA 0.5Q4) y
- 4) Ranibizumab administrado a 0.5 mg cada 4 semanas (ranibizumab 0.5Q4).⁵⁶

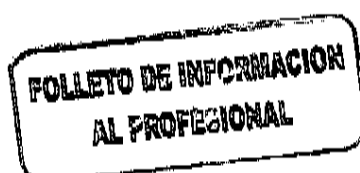
Los pacientes tenían edades entre 49 y 99 años, con una media de 76 años.⁵⁷

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 inicial.⁵⁸ 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 2Q8, el 95.1% de pacientes en el grupo de tratamiento EYLIA 2Q4 y el 95.9% de pacientes en el grupo de tratamiento EYLIA 0.5Q4 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 0.5Q4.⁵⁸

En el estudio VIEW2, en la semana 52, el 95.6% de pacientes del grupo de tratamiento EYLIA 2Q8, el 95.6% de pacientes en el grupo de tratamiento EYLIA 2Q4 y el 96.3% de pacientes en el grupo de tratamiento EYLIA 0.5Q4 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 0.5Q4.

Los resultados detallados del análisis combinado de ambos ensayos se presentan en la tabla y figura siguientes.^{59 60 61 62 63 64 65}



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

Tabla: Resultados de eficacia en la semana 52: datos combinados de los ensayos VIEW 1 y VIEW2^{h)}

Resultado de eficacia	EYLIA 2 mg Q8 ^{E)} (n = 607)	EYLIA 2 mg Q4 (n = 613)	EYLIA 0,5 mg Q4 (n = 597)	Ranibizumab 0,5 mg Q4 (n = 595)
Número medio de inyecciones activas durante 52 semanas	7.5	12.3	12.2	12.2
Proporción de pacientes que mantuvieron la agudeza visual (< 15 letras de pérdida de MAVC ^{A)})(grupo por protocolo)	95.33%	95.35%	96.10%	94.12%
Diferencia ^{C)} (IC del 95%) ^{h)}	0.9% (-1.7, 3.5) ^{F)}	0.9% (-1.7, 3.5) ^{F)}	1.7% (-0.9, 4.2) ^{I)}	
Cambio medio en la MAVC medida por la puntuación de letras del ETDRS ^{A)} desde el valor inicial	8.40	9.26	8.29	8.74
Diferencia de la media de MC de (letras de ETDRS) ^{C)} (IC del 95%) ^{h)}	-0.32 (-1.87, 1.23)	0.60 (-0.94, 2.14)	-0.43 (-1.99, 1.12)	
Proporción de pacientes que ganaron al menos 15 letras de visión desde el basal	30.97%	33.44%	29.82%	32.44%
Diferencia ^{C)} (IC del 95%) ^{h)}	-1.5% (-6.8, 3.8)	1.0% (-4.3, 6.3)	-2.7% (-7.9, 2.6)	

A) MAVC: Mejor agudeza visual corregida

ETDRS: Estudio de tratamiento precoz de la retinopatía diabética

B) Grupo de análisis completo (FAS), arrastre de los datos de la última observación (LOCF); sólo se presenta la proporción de pacientes que mantuvieron la agudeza visual 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

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: RF352428/12

Reg. I.S.P. N° B-2274/12

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

- ⁶⁾ Después de la iniciación del tratamiento con tres dosis al mes
⁷⁾ Un intervalo de confianza completamente superior a -10% indica una no inferioridad de EYLIA respecto a ranibizumab

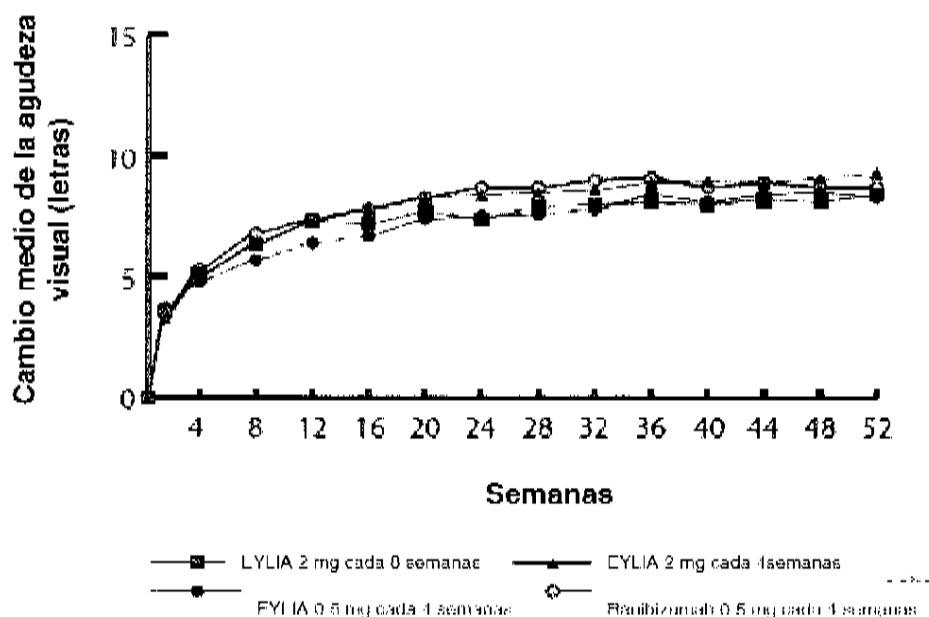


Figura: Cambio medio de la agudeza visual desde el valor basal hasta la semana 52; datos combinados de los ensayos VIEW1 y VIEW2^{66, 67}

Fueron evidentes disminuciones del área media de la NVC en todos los grupos de dosis en ambos estudios.³²

En el análisis de datos combinados de los ensayos VIEW1 y VIEW2, todas las dosis (2Q8, 2Q4 y 0.5Q4) de EYLIA presentaron cambios clínicamente significativos desde el valor basal de la variable secundaria preespecificada de eficacia del Cuestionario de Funcionamiento Visual del Instituto Nacional del Ojo (NEI VFQ-25). La magnitud de estos cambios fue similar a la observada en los estudios publicados, que corresponde a una ganancia de 15 letras en la mejor agudeza visual corregida (MAVC).

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

Los resultados de eficacia en todos los subgrupos evaluables (p. ej., edad, sexo, raza, agudeza visual basal, tipo de lesión, tamaño de la lesión) en cada estudio y en el análisis combinado fueron consistentes con los resultados en las poblaciones globales.⁶⁸

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

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

Pacientes geriátricos

En los estudios clínicos, 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.^{69 70}

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción / Distribución

Aflibercept es absorbido lentamente desde el ojo en la circulación sistémica después de la administración intravítrea^{71 72} 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.^{73 74}

En un subestudio farmacocinético con muestreo frecuente, las concentraciones plasmáticas máximas de aflibercept libre ($C_{máx}$ 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,⁷² y no eran detectables dos semanas después de la administración en casi todos los pacientes.⁷³ Aflibercept no se acumula en el plasma cuando se administra de forma intravítrea cada 4 semanas.^{72 75}

Las concentraciones plasmáticas máximas de aflibercept libre son aproximadamente 50 a 500 veces inferiores a la concentración de aflibercept requerida para inhibir la actividad biológica del VEGF sistémico un 50% en modelos animales.^{71 72 76} 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.^{72 74 77} Por tanto, son improbables los efectos farmacodinámicos sistémicos.^{72 74}

Eliminación

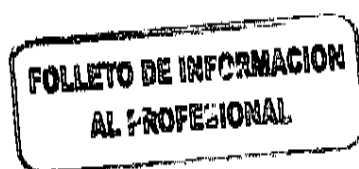
No se han realizados estudios de metabolismo ya que EYLIA es producto terapéutico basado en proteínas.⁷⁸

El aflibercept libre se une a VEGF para formar un complejo estable e inerte⁷³ Como con otras proteínas grandes, es de esperar que tanto el aflibercept libre como el no libre se eliminen por catabolismo proteolítico.^{71 73 79}

Pacientes con insuficiencia renal:

No se han realizado estudios específicos con EYLIA en pacientes con insuficiencia renal.

El análisis farmacocinético de pacientes en el estudio VIEW2, de los que el 40% tenía insuficiencia renal (24% leve, 15% moderada y 1% severa),⁸⁰ no reveló diferencias con respecto a las concentraciones plasmáticas de principio activo después de la administración intravítrea cada 4 u 8 semanas.^{81 82}



Ref.: RF352428/12

Reg. I.S.P. N° B-2274/12

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Factos 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.⁷¹

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.^{83 84} La exposición sistémica basada en la $C_{máx}$ 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.^{83 84} Al nivel sin efecto adverso observable (NOAEL), la exposición sistémica fue 42 y 56 veces mayor basada en la $C_{máx}$ y el AUC, respectivamente.^{83 84}

No se han realizado estudios sobre el potencial mutagénico o carcinogénico de aflibercept.^{85 86}

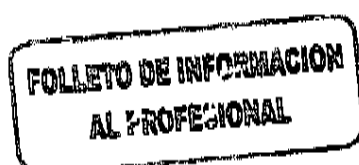
Aflibercept produjo toxicidad embriofetal en un estudio de desarrollo embriofetal en conejas gestantes con administración intravenosa (3 a 60 mg/kg).⁸⁷ El NOAEL materno fue a la dosis de 3 mg/kg.⁸⁷ A esta dosis, las exposiciones sistémicas basadas en la $C_{máx}$ y el AUC de aflibercept libre eran aproximadamente 2900 y 600 veces mayores, respectivamente, cuando se compararon con los valores correspondientes observados en humanos después de una dosis intravítrea de 2 mg.⁸⁷

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.^{88 89} 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.^{71 88} En base a la $C_{máx}$ y al AUC de aflibercept libre observados con la dosis intravenosa de 3 mg/kg, las exposiciones sistémicas fueron aproximadamente 4900 y 1500 veces mayores, respectivamente, que la exposición observada en humanos después de una dosis intravítrea de 2 mg.^{88 89} Todos los cambios fueron reversibles.^{71 88}

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes¹

Polisorbato 20
Fosfato monobásico de sodio monohidrato
Fosfato dibásico de sodio heptahidrato
Cloruro de sodio
Sacarosa
Agua para inyectables



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

6.2 Incompatibilidades

EYLIA no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3 Precauciones especiales de conservación^{90 91 92}

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

No congelar.

Mantenga la jeringa precargada en su envase blister 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:

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.

* La disponibilidad de uno u otro tipo de envases, puede variar según el país donde se comercialice el producto.

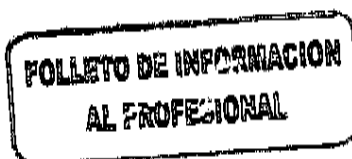
6.5 Instrucciones de uso / manipulación

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.^{93 17}

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.^{94 95 96} 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.¹⁷



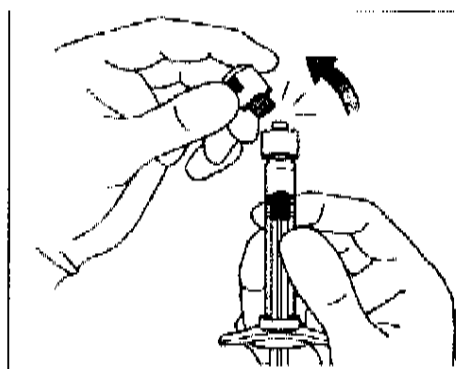
Ref.: RF352428/12

Reg. I.S.P. N° B-2274/12

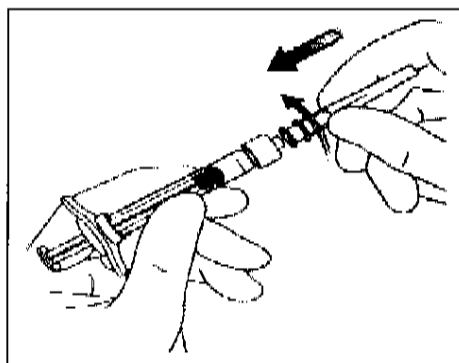
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EYLIA SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN INTRAVÍTREA 40
mg/mL**

Jeringa precargada:

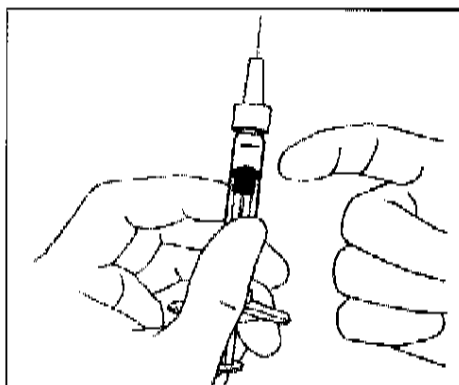
1. Cuando esté listo para administrar EYLIA, abrir el estuche y sacar el envase blister esterilizado. Despegue con cuidado el envase blíster, asegurando la esterilidad de su contenido. Mantenga la jeringa en la bandeja estéril hasta que usted esté listo para el ensamblaje.
2. Usando técnica aséptica, saque la jeringa del envase blister 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*.



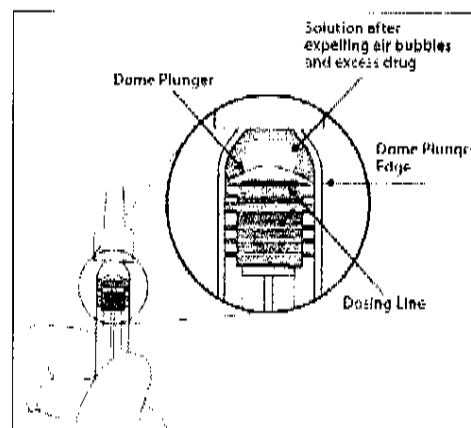
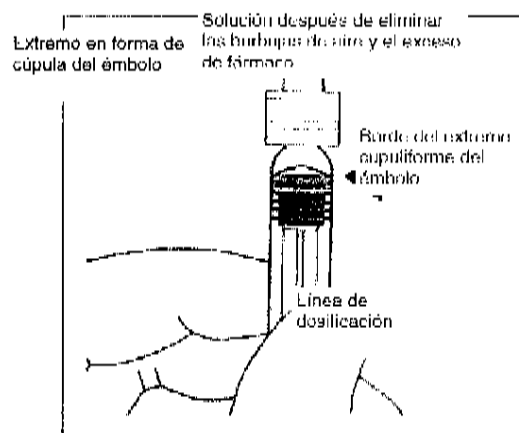
6. Quitar la protección de plástico de la aguja.
7. Sujete la jeringa con la aguja hacia arriba, compruebe que no hay burbujas en la jeringa. Si hay burbujas, golpee suavemente la jeringa con los dedos hasta que las burbujas se desplacen a la parte superior.



**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

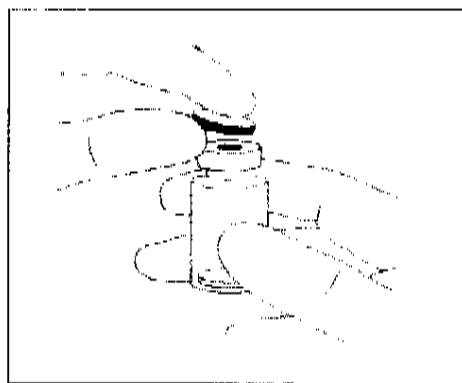
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EYLIA SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN INTRAVÍTEA 40
mg/mL

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



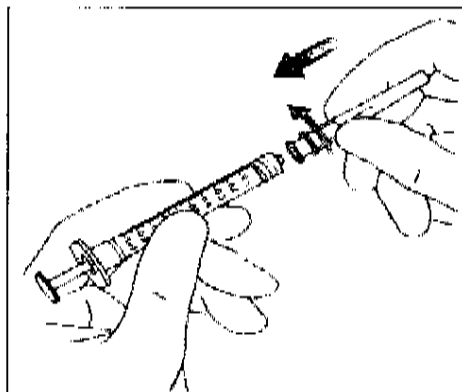
- Viales:** Quitar la tapa de plástico y desinfectar la parte exterior del tapón de goma del vial.

1.



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.

2.



3. Introducir la aguja con filtro en el centro del tapón del vial hasta que la aguja contacte el extremo interior del vial.

3.

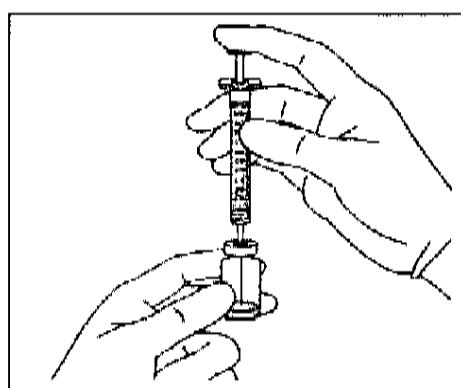
FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Ref.: RF352428/12

Reg. I.S.P. N° B-2274/12

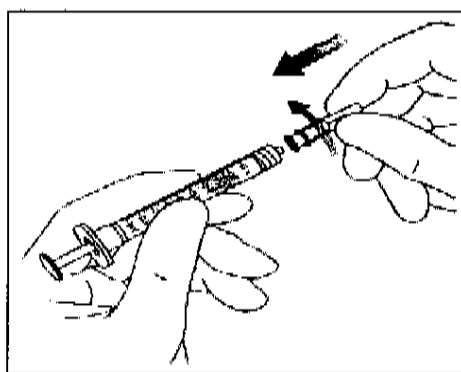
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EYLIA SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN INTRAVÍTREA 40
mg/mL

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.



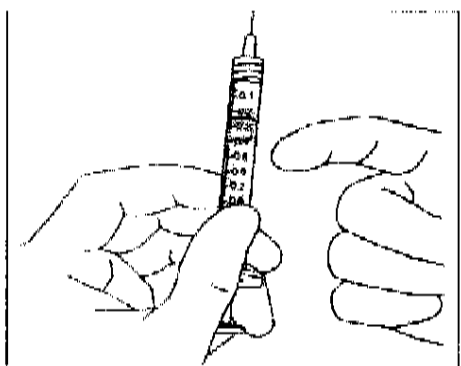
5. Asegurarse que el vástago del émbolo se ha retirado suficientemente cuando vacíe el vial para vaciar completamente la aguja con filtro.
6. Quitar la aguja con filtro y desecharla adecuadamente.
Nota: La aguja con filtro no debe utilizarse para la inyección intravítrea.

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



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

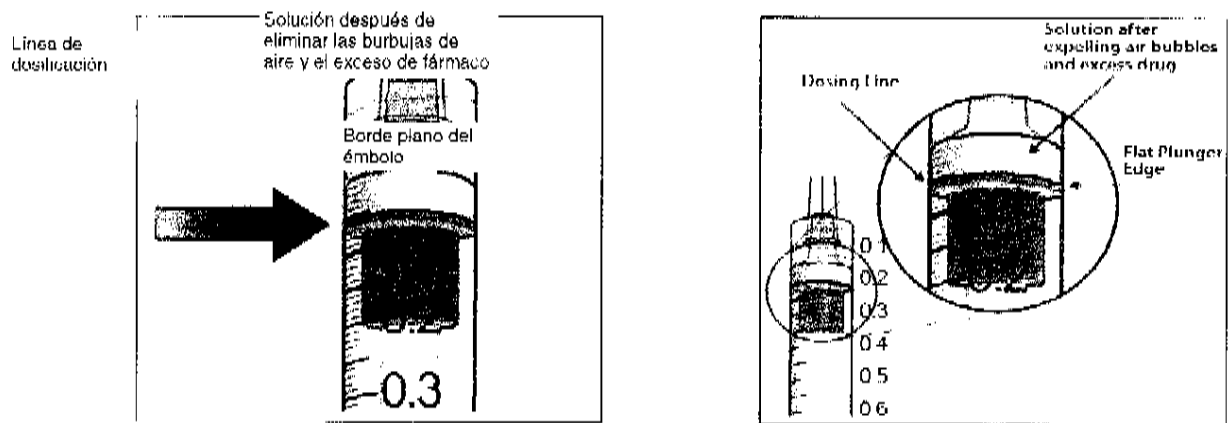
9. Sujete la jeringa con la aguja hacia arriba, compruebe que no hay burbujas en la jeringa. Si hay burbujas, golpee suavemente la jeringa con los dedos hasta que las burbujas se desplacen a la parte superior.



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

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

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



FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Ref.: RF352428/12

Reg. I.S.P. N° B-2274/12

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

7. APÉNDICES

7.1 Apéndice 1

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.



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

Mujeres en edad fértil

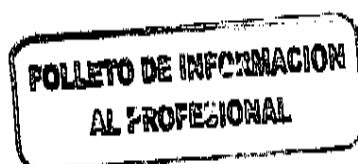
Las mujeres en edad fértil deberán utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento.

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.

Eficacia clínica**Tabla 2:** Resultados de eficacia en la semana 52 (LOCF) en los estudios VIEW1 y VIEW2

	VIEW1			VIEW2		
	EYLIA 2 mg Q8 ⁱ⁾	EYLIA 2 mg Q4	Ranibizu- mab 0.5 mg Q4	EYLIA 2 mg Q8 ^{j)}	EYLIA 2 mg Q4	Ranibizu- mab 0.5 mg Q4
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 ⁱⁱⁱ⁾ (%) (<15 letras de pérdida de MAVC)	95.1%	95.1%	94.4%	95.6%	95.6%	94.4%
Diferencia ⁱⁱⁱ⁾ (%) (IC del 95%) ^{iv)}	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)}	



Ref.: RF352428/12

Reg. I.S.P. N° B-2274/12

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

Cambio medio en la MAVC medida por la puntuación de letras del ETDRSA desde el valor inicial	7.9	10.9	8.1	8.9	7.6	9.4
Diferencia ⁱⁱⁱ⁾ de la media de MC (IC del 95%) ^{iv)}	0.26 (-1.97, 2.49)	3.15 (0.92, 5.37) ^{vii)}		-0.90 (-3.06, 1.26)	-1.95 (-4.10, 0.20)	
Pacientes que ganaron al menos 15 letras de visión desde el basal (%)	92 (30.6%)	114 (37.5%)	94 (30.9%)	96 (31.4%)	91 (29.4%)	99 (34.0%)
Diferencia ⁱⁱⁱ⁾ (%) (IC del 95%) ^{v)}	-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

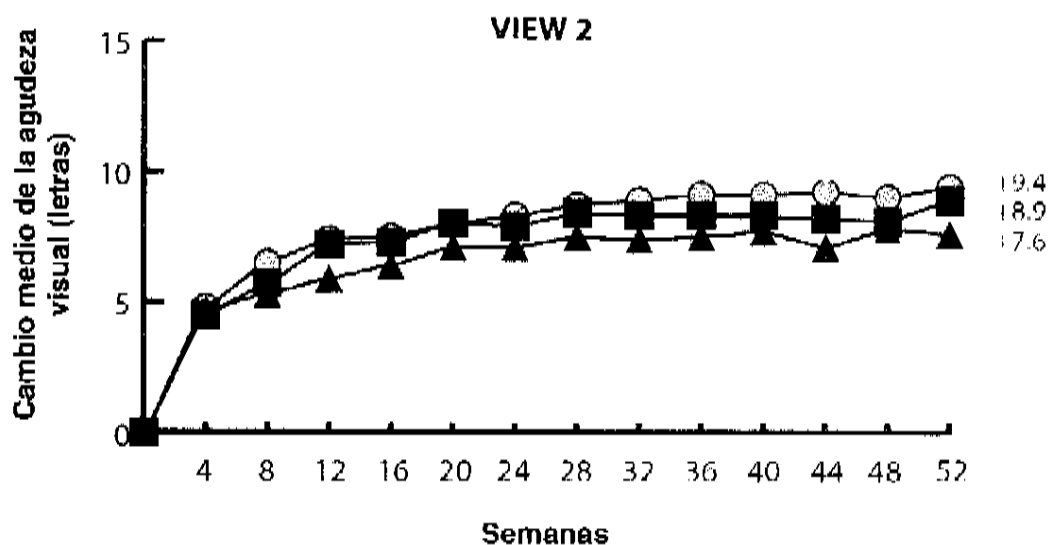
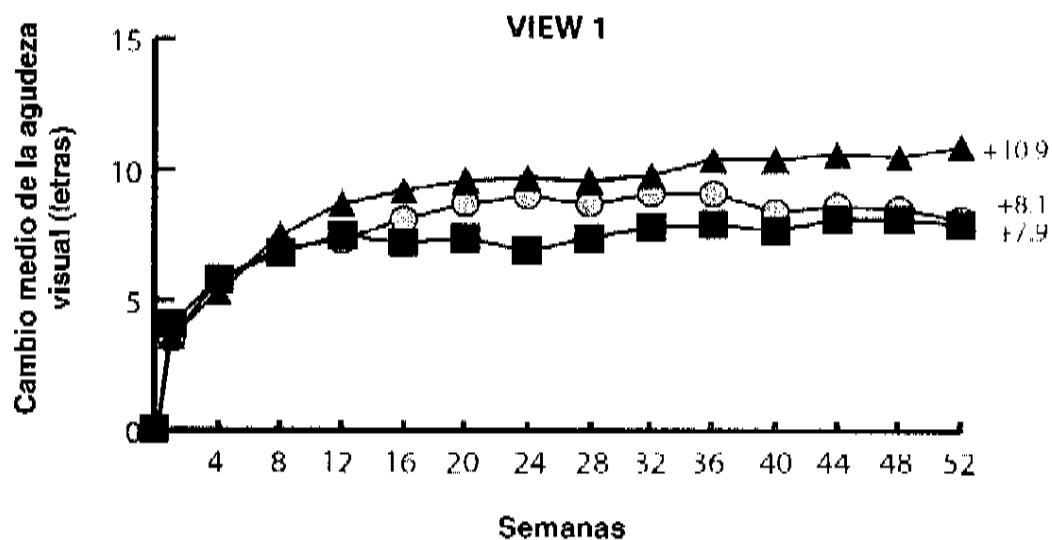
^{v)} Un intervalo de confianza completamente superior a -10% indica una no inferioridad de EYLIA respecto a ranibizumab.

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

Figura 14: Cambio medio de la agudeza visual desde el valor basal hasta la semana 52 en los ensayos VIEW1 y VIEW2

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

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



EYLIA 2 mg cada 8 semanas
 EYLIA 2 mg cada 4 semanas
 Ranibizumab 0.5 mg cada 1 semana

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.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Ref.: RF352428/12

Reg. I.S.P. N° B-2274/12

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

7.2 Apéndice 2

EVENTOS ADVERSOS

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 de ensayos clínicos

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 descritos a continuación reflejan la exposición a EYLIA en 1824 pacientes con AMD húmeda, incluyendo 1223 pacientes tratados con la dosis de 2 mg, en 2 ensayos clínicos con doble enmascaramiento y controlados con principio activo (VIEW1 y VIEW2) durante 12 meses [*ver Ensayos clínicos (14)*].

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



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

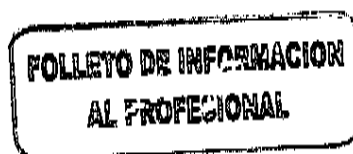
Tabla 1: Reacciones adversas más frecuentes (≥1%) en estudios de AMD húmeda fase 3

Reacciones Adversas	EYLIA (n = 1824)	Ranibizumab (n = 595)
Hemorragia conjuntival	24.7%	28.1%
Dolor ocular	8.7%	8.9%
Cataratas	6.8%	6.6%
Desprendimiento vítreo	6.0%	5.5%
Moscas volantes	5.9%	7.4%
Aumento de la presión intraocular	5.2%	6.9%
Hiperemia conjuntival	4.4%	7.9%
Erosión corneal	3.7%	4.9%
Desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano	3.3%	3.4%
Dolor en el lugar de la inyección	3.0%	3.4%
Sensación de cuerpo extraño en los ojos	3.0%	3.7%
Aumento del lagrimeo	2.8%	1.3%
Visión borrosa	2.3%	1.8%
Desgarro del epitelio pigmentario retiniano	1.6%	1.2%
Hemorragia en el lugar de inyección	1.5%	1.7%
Edema palpebral	1.4%	2.0%
Edema corneal	1.0%	0.5%

Reacciones adversas menos frecuentes reportadas en <1% de los pacientes tratados con EYLIA fueron desprendimiento retiniano, desgarro retiniano, hipersensibilidad y endoftalmitis.

Además, 157 pacientes fueron tratados durante 44 meses en una extensión a largo plazo de los ensayos de fase 1 y fase 2. El perfil de seguridad fue consistente con el observado en los ensayos de fase 3.

Inmunogenicidad



Ref.: RF352428/12

Reg. I.S.P. N° B-2274/12

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

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 ensayos de fase 3, la incidencia pretratamiento de inmunorreactividad a EYLIA fue 1% a 3% entre los grupos de tratamiento. Después de la administración de EYLIA durante 52 semanas se detectaron anticuerpos contra EYLIA en un rango de porcentaje similar de pacientes. No hubo diferencias de eficacia o seguridad entre los pacientes con o sin reactividad antifármaco.

CCDS02

Fecha de revisión 16 de Junio 2011



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

Referencias

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, Module 2.7.3: Summary of Clinical Efficacy, Section 3.2.1: Visual Acuity Endpoints
7. European MAA, Module 2.5: Clinical Overview, Section 4.3: Efficacy conclusions
8. European MAA, Module 2.7.3: Summary of Clinical Efficacy, Section 4: Analysis of Clinical Information Relevant to Dosing Recommendations
9. European MAA, Module 5.3.5.1: Clinical Study Report (VIEW1, VGFT-OD-0605), 25 Jan 2011, Section 8.2: Conclusions
10. European MAA, Module 5.3.5.1: Clinical Study Report A36355, 311523 (VIEW2, VGFT-OD-0618), 14 January 2011, Section 8.2: Overall Conclusion
11. European MAA, Module 2.7.4: Summary of Clinical Safety, Section 5.1: Intrinsic Factors
12. European MAA, Module 2.5: Clinical Overview, Section 1.1.1: Epidemiological and clinical aspects of age-related macular degeneration (AMD)
13. European MAA, Module 5.3.5.1: Study Protocol (VIEW1, VGFT-OD-0605), 03 June 2009, Appendix D: Study Drug Administration
14. European MAA, Module 2.7.3: Summary of Clinical Efficacy, Section 3.1.1: Key Inclusion and Exclusion Criteria
15. European MAA, Module 2.5: Clinical Overview, Section 5.3: Serious Adverse Events
16. 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)
17. 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
18. European MAA, Module 2.7.4: Summary of Clinical Safety, Section 5.3: Drug Interactions
19. European MAA, Module 2.7.4: Summary of Clinical Safety, Section 5.4: Use in Pregnancy and Lactation

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: RF352428/12

Reg. I.S.P. N° B-2274/12

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

- ²⁰ European MAA, Module 2.6.6: Toxicology Written Summary, Section 6.2: Embryo-fetal Development in Rabbits
- ²¹ European MAA, Module 2.6.8: Toxicology Written Summary, Section 9: Discussion and Conclusions
- ²² 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
- ²³ 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)
- ²⁴ European MAA, Module 2.7.4: Summary of Clinical Safety, Section 2.1.3.8: Overall Conclusions for Serious Adverse Events
- ²⁵ European MAA, Module 2.7.4: Summary of Clinical Safety, Section 1.2.4: Exposure in the Long-term Safety Study (VGFT-OD-0702)
- ²⁶ 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)
- ²⁷ European MAA, Module 2.5: Clinical Overview, Section 6.2: Risk
- ²⁸ Grotzbech G. Justification document 001: Undesirable effects, Correction of ATE figures (16 June 2011)
- ²⁹ European MAA, Module 2.7.2: Summary of Clinical Pharmacology Studies, Section 3.4: Immunogenicity
- ³⁰ European MAA, Module 2.7.4: Summary of Clinical Safety, Section 4.2.3: Immunogenicity
- ³¹ European MAA, Module 2.5: Clinical Overview, Section 3.4: Immunogenicity
- ³² European MAA, Module 5.3.3.2: Clinical Study Report, VGFT-OD-0603-02, 26 Oct 2009, Section 4.3.2: Dosing Deviations
- ³³ European MAA, Module 2.7.4: Summary of Clinical Safety, Section 5.6.2: Recommended Treatment for Overdose
- ³⁴ European MAA, Module 3.2.S.1.2, Section 2: Structure Affibercept
- ³⁵ European MAA, Module 3.2.S.2.2, Section 2.1: Description of Manufacturing Process and Process Controls / Introduction
- ³⁶ Cursiefen G 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):2866-2873
- ³⁷ 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

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

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

- ³⁹ 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)
- ⁴⁰ European MAA, Module 2.6.2: Pharmacology Written Summary, Section 1.2: Primary Pharmacodynamics
- ⁴⁰ Luftun 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
- ⁴¹ European MAA, Module 2.6.2: Pharmacology Written Summary, Section 1.6: Discussion and Conclusions
- ⁴² Cao Y. Positive and Negative Modulation of Angiogenesis by VEGFR1 Ligands. *Science Signaling* 2 (59), re1. (24-Feb-2009)
- ⁴³ European MAA, Module 2.4: Nonclinical Overview, Section 2.1.3: In Vitro Characterization of VEGF Trap Activity
- ⁴⁴ European MAA, Module 2.6.1: Nonclinical written and tabulated summaries / Introduction, Section 2: VEGF Trap- Eye
- ⁴⁵ Holash J, Davis et al. VEGF Trap: A VEGF blocker with potent antitumor effects. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA* (2002), 99:11393-8
- ⁴⁶ 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)
- ⁴⁷ 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 Matrix Model
- ⁴⁸ European MAA, Module 2.6.2: Nonclinical written and tabulated summaries / Pharmacology Written Summary, Section 1.2.2.8: VEGF Trap Prevents Inflammation and Neovascularization Induced by Corneal Injury in the Mouse
- ⁴⁹ 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
- ⁵⁰ European MAA, Module 2.4: Nonclinical Overview, Section 2.1.2: In Vivo Characterization of VEGF Trap Activity
- ⁵¹ European MAA, Module 2.6.2: Nonclinical written and tabulated summaries / Pharmacology Written Summary, Section 1.2.2: In Vivo Activity
- ⁵² 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
- ⁵³ 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 CRT (microns) in the Supportive Studies
- ⁵⁴ European MAA, Module 2.5: Clinical Overview, Section 4.2: Pivotal Phase 3 studies (VIEW 1 and VIEW 2)

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: RF352428/12

Reg. I.S.P. N° B-2274/12

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

- ⁵⁵ 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
- ⁵⁶ European MAA, Module 2.7.3: Summary of Clinical Efficacy, Section 2.3.1: Study Design and Conduct
- ⁵⁷ 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)
- ⁵⁸ 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
- ⁵⁹ 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)
- ⁶⁰ 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)
- ⁶¹ 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)
- ⁶² 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
- ⁶³ 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)
- ⁶⁴ 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)
- ⁶⁵ 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)
- ⁶⁶ 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)
- ⁶⁷ 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)
- ⁶⁸ European MAA, Module 2.7.3: Summary of Clinical Efficacy, Section 3.3.7: Conclusion

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

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

- ⁶⁰ European MAA, Module 2.7.3: Summary of Clinical Efficacy, Section 3.1.2.1: Demographics
- ⁷⁰ European MAA, Module 2.7.3: Summary of Clinical Efficacy, Section 3.3: Comparison of Results of Subpopulations / Table 61: VIEW 1, VIEW 2, and Integrated Analysis of the Pooled Data from the Pivotal Studies / Subgroups Relevant for Efficacy Analyses (EAS)
- ⁷¹ European MAA, Module 2.7.2: Summary of Clinical Pharmacology, Section 3.1.4: Conclusions
- ⁷² European MAA, Module 2.7.2: Summary of Clinical Pharmacology, Section 3.5: Summary and Conclusions
- ⁷³ European MAA, Module 2.7.2: Summary of Clinical Pharmacology, Section 1: Background and Overview
- ⁷⁴ European MAA, Module 2.7.2: Summary of Clinical Pharmacology, Section 3.1.1: Absorción y distribución
- ⁷⁵ European MAA, Module 2.7.2: Summary of Clinical Pharmacology, Section 2.4.5: Phase III Double-Masked Randomized Study (311523 [VIEW 2])
- ⁷⁶ 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)
- ⁷⁷ 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
- ⁷⁸ European MAA, Module 2.7.2: Summary of Clinical Pharmacology, Section 3.1.2: Elimination
- ⁷⁹ Gould DR, Sweeney KR. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of monoclonal antibodies - mechanistic modeling applied to drug development. Current opinion in Drug Discovery & Development 10(1): 84-98 (2007)
- ⁸⁰ 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)
- ⁸¹ 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
- ⁸² European MAA, Module 2.7.2: Summary of Clinical Pharmacology Studies, Section 3.1.3: Intrinsic and Extrinsic Factors Affecting Pharmacokinetics
- ⁸³ European MAA, Module 2.4: Nonclinical Overview, Section 5: Integrated Overview and Conclusions
- ⁸⁴ European MAA, Module 2.6.6: Toxicology Written Summary, Section 2.2.6: 8-Month Intravitreal Toxicity and Toxicokinetic Study with VEGF Trap in *Gymnomolgus* Monkeys with a 4-Month Recovery
- ⁸⁵ European MAA, Module 2.6.6: Toxicology Written Summary, Section 4: Genotoxicity
- ⁸⁶ European MAA, Module 2.6.6: Toxicology Written Summary, Section 5: Carcinogenicity
- ⁸⁷ 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)

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Ref.: RF352428/12

Reg. I.S.P. N° B-2274/12

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

- ⁸⁹ 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)
- ⁹⁰ European MAA, Module 2.4, Nonclinical Overview, Section 4.5: Reproductive Toxicity
- ⁹¹ European MAA, Module 3.2.P.8.: Stability (40 mg/ml ETO PFS)
- ⁹² European MAA, Module 3.2.P.8.: Stability (40 mg/ml VHP PFS)
- ⁹³ European MAA, Module 3.2.P.8.: Stability (40 mg/ml Vial)
- ⁹⁴ European MAA, Module 5.3.5.1, Protocol: (VIEW1, VEGF-OD-0605), 03 June 2009, Section 11.2.1: Packaging, Labeling and Storage, VEGF Trap Eye
- ⁹⁵ European MAA, Module 3.2.P.8.: Stability, Section 1.2.2: Accelerated Stability Results and Conclusions (40 mg/mL ETO PFS)
- ⁹⁶ European MAA, Module 3.2.P.8.: Stability, Section 1.2.2: Accelerated Stability Results and Conclusions (40 mg/mL VHP PFS)
- ⁹⁷ European MAA, Module 3.2.P.8.: Stability, Section 1.2.2: Accelerated Stability Results and Conclusions (40 mg/mL Vial)

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**