

PUNTOS MÁS IMPORTANTES DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos puntos no incluyen toda la información necesaria para utilizar EYLEA de forma segura y eficaz. Consultar la información de prescripción completa de EYLEA.

EYLEA® (aflibercept) inyectable, para uso intravítreo

Aprobación inicial en EE. UU.: 2011

PRINCIPALES CAMBIOS RECIENTES

Advertencias y precauciones (5.1)

12/2023

INDICACIONES Y USO

EYLEA es un inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) indicado para el tratamiento de pacientes con:

- Degeneración macular asociada a la edad (nDMA) neovascular (exudativa) (1.1)
- Edema macular relacionado con la oclusión de la vena retiniana (RVO) (1.2)
- Edema macular diabético (EMD) (1.3)
- Retinopatía diabética (RD) (1.4)
- Retinopatía de la prematuridad (ROP) (1.5)

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- **Degeneración macular asociada a la edad (nDMA) neovascular (exudativa)**
 - La dosis recomendada de EYLEA es de 2 mg (0,05 ml de una solución de 40 mg/ml) administrada vía inyección intravítrea cada 4 semanas (aproximadamente cada 28 días, mensualmente) durante los 3 primeros meses, seguido de 2 mg (0,05 ml de una solución de 40 mg/ml) vía inyección intravítrea cada 8 semanas (2 meses). (2.5)
 - Si bien EYLEA puede administrarse con una frecuencia máxima de hasta 2 mg cada 4 semanas (aproximadamente cada 25 días, mensualmente), no se ha demostrado una mayor eficacia en la mayoría de los pacientes al recibir EYLEA cada 4 semanas en comparación con recibirla cada 8 semanas. Algunos pacientes pueden requerir una dosis cada 4 semanas (mensual) luego de las primeras 12 semanas (3 meses). (2.5)
 - Si bien no es tan efectivo como el régimen de dosis recomendado cada 8 semanas, los pacientes también pueden ser tratados con una dosis cada 12 semanas luego de un año de terapia eficaz. Los pacientes deben ser evaluados con regularidad. (2.5)
- **Edema macular relacionado con la oclusión de la vena retiniana (RVO)**
 - La dosis recomendada de EYLEA es de 2 mg (0,05 ml de una solución de 40 mg/ml) administrada vía inyección intravítrea cada 4 semanas (aproximadamente cada 25 días, mensualmente). (2.6)
- **Edema macular diabético (EMD) y Retinopatía diabética (RD)**
 - La dosis recomendada de EYLEA es de 2 mg (0,05 ml de una solución de 40 mg/ml) administrada vía inyección intravítrea cada 4 semanas (aproximadamente cada 28 días, mensualmente) durante las 5 primeras inyecciones, seguido de

2 mg (0,05 ml de una solución de 40 mg/ml) vía inyección intravítrea cada 8 semanas (2 meses). (2.7, 2.8)

- Si bien EYLEA puede administrarse con una frecuencia máxima de hasta 2 mg cada 4 semanas (aproximadamente cada 25 días, mensualmente), no se ha demostrado una mayor eficacia en la mayoría de los pacientes al recibir EYLEA cada 4 semanas en comparación con recibirla cada 8 semanas. Algunos pacientes pueden requerir una dosis cada 4 semanas (mensual) luego de las primeras 20 semanas (5 meses). (2.7, 2.8)

Retinopatía de la prematuridad (ROP)

- La dosis recomendada de EYLEA es de 0,4 mg (0,01 ml o 10 microlitros de una solución de 40 mg/ml) administrada vía inyección intravítrea. El tratamiento puede administrarse de forma bilateral el mismo día. Las inyecciones pueden repetirse en cada ojo. El intervalo entre dosis del tratamiento administradas en un mismo ojo debe ser de al menos 10 días. (2.9)

PRESENTACIÓN Y CONCENTRACIONES

- Inyección: 2 mg (0,05 ml de una solución de 40 mg/ml) en una jeringa precargada monodosis (3)
- Inyección: 2 mg (0,05 ml de una solución de 40 mg/ml) en un vial monodosis (3)

CONTRAINDICACIONES

- Infección ocular o periocular (4.1)
- Inflamación intraocular activa (4.2)
- Hipersensibilidad (4.3)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Las inyecciones intravítreas pueden provocar endoftalmitis, desprendimientos de retina y vasculitis retiniana con o sin oclusión. Debe indicarse a los pacientes y/o sus cuidadores que reporten inmediatamente cualquier signo y/o síntoma compatible con endoftalmitis, desprendimiento de retina o vasculitis retiniana y los mismos deberán ser tratados apropiadamente. (5.1)
- Se han observado aumentos de la presión intraocular dentro de los 60 minutos posteriores a la administración de una inyección intravítrea. (5.2)
- En niños con ROP, el tratamiento con EYLEA requerirá de períodos prolongados de monitoreo del ROP (5.3)
- Existe un riesgo potencial de eventos tromboembólicos arteriales luego del uso intravítreo de inhibidores del VEGF. (5.4)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 5\%$) reportadas en pacientes que recibieron EYLEA fueron hemorragia conjuntival, dolor ocular, catarata, desprendimiento vítreo, flotadores vítreos y presión intraocular elevada. (6.1)

Para reportar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, contactarse con Regeneron al 1-855-395-3248 o con la FDA al 1-800-FDA-1088 o www.fda.gov/medwatch.

Referirse a la sección 17 para INFORMACIÓN PARA EL ASESORAMIENTO DE PACIENTES.

Revisado: 10/2024

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

1 INDICACIONES Y USO

- 1.1 Degeneración macular asociada a la edad (nDMA) neovascular (exudativa)
- 1.2 Edema macular relacionado con la oclusión de la vena retiniana (RVO)
- 1.3 Edema macular diabético (EMD)
- 1.4 Retinopatía diabética (RD)
- 1.5 Retinopatía de la prematuridad (ROP)

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Instrucciones importantes sobre la inyección
- 2.2 Preparación para la administración - Jeringa precargada
- 2.3 Preparación para la administración - Vial
- 2.4 Procedimiento para la inyección en adultos
- 2.5 Degeneración macular asociada a la edad (nDMA) neovascular (exudativa)

- 2.6 Edema macular relacionado con la oclusión de la vena retiniana (RVO)
- 2.7 Edema macular diabético (EMD)
- 2.8 Retinopatía diabética (RD)
- 2.9 Retinopatía de la prematuridad (ROP)

3 PRESENTACIÓN Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

- 4.1 Infecciones oculares o perioculares
- 4.2 Inflamación intraocular activa
- 4.3 Hipersensibilidad

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Endoftalmitis, desprendimientos de retina y vasculitis retiniana con o sin oclusión
- 5.2 Aumento de la presión intraocular
- 5.3 Monitoreo prolongado y tratamiento adicional en ROP
- 5.4 Eventos tromboembólicos

- 6 REACCIONES ADVERSAS
 - 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
 - 6.2 Experiencia de postmarketing
- 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS
 - 8.1 Embarazo
 - 8.2 Lactancia
 - 8.3 Mujeres y hombres en edad fértil
 - 8.4 Uso pediátrico
 - 8.5 Uso geriátrico
- 10 SOBREDOSIS
- 11 DESCRIPCIÓN
- 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA
 - 12.1 Mecanismo de acción
 - 12.2 Farmacodinámica
 - 12.3 Farmacocinética
 - 12.6 Inmunogenicidad
- 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA
 - 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de la fertilidad
 - 13.2 Toxicología y/o farmacología en animales
- 14 ENSAYOS CLÍNICOS
 - 14.1 Degeneración macular asociada a la edad (nDMA) neovascular (exudativa)
 - 14.2 Edema macular relacionado con la oclusión de la vena central de la retina (CRVO)
 - 14.3 Edema macular relacionado con la oclusión de rama venosa retiniana (BRVO)
 - 14.4 Edema macular diabético (EMD)
 - 14.5 Retinopatía diabética (RD)
 - 14.6 Retinopatía de la prematuridad (ROP)
- 16 SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN
 - 16.1 Suministro
 - 16.2 Almacenamiento y manipulación
- 17 INFORMACIÓN PARA EL ASESORAMIENTO DE PACIENTES
 - * Las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa no se encuentran listadas

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

EYLEA está indicada para el tratamiento de:

- 1.1 Degeneración macular asociada a la edad (nDMA) neovascular (exudativa)
- 1.2 Edema macular relacionado con la oclusión de la vena retiniana (RVO)
- 1.3 Edema macular diabético (EMD)
- 1.4 Retinopatía diabética (RD)
- 1.5 Retinopatía de la prematuridad (ROP)

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Instrucciones importantes sobre la inyección

Para inyección oftálmica intravítrea. EYLEA debe ser administrado únicamente por un médico calificado.

Jeringa precargada: se necesita una aguja estéril para inyección de 30 G x ½ pulgada que no viene incluida.

Vial: se necesita una aguja con filtro estéril de 5 micras (18 G x 1½ pulgadas), una jeringa Luer Lock de 1 ml y una aguja estéril para inyección de 30 G x ½ pulgada.

EYLEA se encuentra disponible embalado de la siguiente forma:

- jeringa precargada
- kit con un vial y componentes para la inyección (aguja con filtro, jeringa, aguja para inyección)

[ver Suministro/almacenamiento y manipulación (16)].

2.2 Preparación para la administración - Jeringa precargada

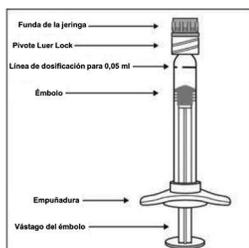
La jeringa precargada de vidrio de EYLEA es estéril y se puede usar por única vez en un solo ojo. **No** utilizar la jeringa precargada de EYLEA para el tratamiento de la ROP.

La jeringa precargada debe inspeccionarse visualmente antes de la administración. **No** utilizar si se observan partículas, turbiedad o decoloración, o si el embalaje está abierto o dañado. El aspecto de la funda de la jeringa precargada puede variar (por ejemplo, el color o el diseño). **No** utilizar en caso de que cualquier parte de la jeringa precargada se encuentre dañada o que la funda de la jeringa se encuentre separada de la conexión Luer Lock.

La inyección intravítrea debe realizarse con una aguja para inyección de 30 G x ½ pulgada (no incluida).

La jeringa precargada contiene mayor cantidad que la dosis recomendada de 2 mg de aflibercept (equivalente a 50 microlitros). **El exceso de volumen debe descartarse antes de la administración.**

DESCRIPCIÓN DE LA JERINGA PRECARGADA – Figura 1:



Utilizar una técnica aséptica para realizar los siguientes pasos:

1. PREPARARSE

Una vez preparado para administrar EYLEA, abrir la caja y extraer el blíster esterilizado. Despegar cuidadosamente la lámina del blíster esterilizado, asegurando la esterilidad de su contenido. Mantener la jeringa en la bandeja estéril hasta que esté listo para el ensamblaje.

2. EXTRAER LA JERINGA

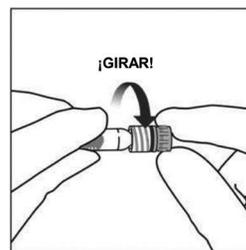
Utilizando una técnica aséptica, extraer la jeringa del blíster esterilizado.

3. GIRAR LA FUNDA PROTECTORA DE LA JERINGA

Girar (sin romper) la funda protectora de la jeringa sosteniendo la jeringa con una mano y la funda protectora entre el dedo índice y el pulgar de la otra mano (ver Figura 2).

Nota: para evitar poner en riesgo la esterilidad del producto, no tirar del émbolo hacia atrás.

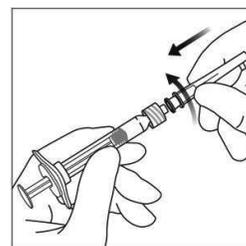
Figura 2:



4. ACOPLAR LA AGUJA

Utilizando una técnica aséptica, girar con firmeza una aguja para inyección de 30 G x ½ pulgada sobre la punta de la jeringa Luer Lock (ver Figura 3).

Figura 3:

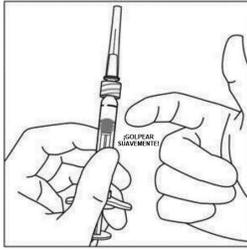


Nota: una vez preparado para administrar EYLEA, remover el protector plástico de la aguja.

5. ELIMINAR LAS BURBUJAS DE AIRE

Manteniendo la jeringa con la aguja apuntando hacia arriba, comprobar que no haya burbujas en su interior. En caso de haber burbujas, golpear suavemente la jeringa con el dedo hasta que estas asciendan hacia la parte superior (ver Figura 4).

Figura 4:



6. EXPULSAR EL AIRE Y AJUSTAR LA DOSIS

Para eliminar todas las burbujas y expulsar el exceso de medicamento, apretar lentamente el émbolo hasta alinear la base del borde en domo del émbolo (ver Figura 5a) con la línea de dosificación negra de la jeringa (equivalente a 50 microlitros) (ver Figura 5b).

Figura 5a:

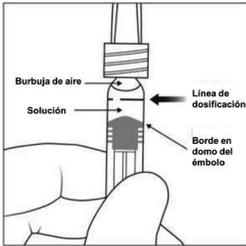
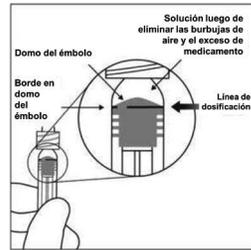


Figura 5b:



- La jeringa precargada se puede usar por única vez en un solo ojo. Luego de la inyección, cualquier cantidad de medicamento no utilizado debe descartarse.

2.3 Preparación para la administración - Vial

EYLEA debe inspeccionarse visualmente antes de su administración. No utilizar el vial si se observan partículas, turbiedad o decoloración.

Cada vial de vidrio se puede usar por única vez en un solo ojo.

Utilizar una técnica aséptica para realizar los siguientes pasos de preparación:

Prepararse para la inyección intravítrea con los siguientes dispositivos médicos de un solo uso:

- una aguja con filtro estéril de 5 micras (18 G x 1½ pulgadas)
- una jeringa estéril Luer Lock de 1 ml con marca para medir 0,05 ml para los adultos o 0,01 ml para niños prematuros con ROP
- una aguja estéril para inyección (30 G x ½ pulgada)

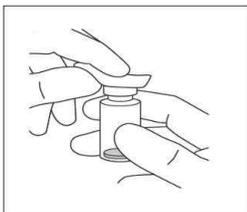
- Retirar la tapa protectora plástica del vial (ver Figura 6).

Figura 6:



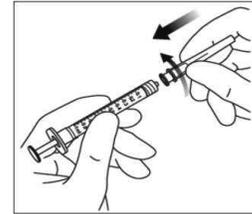
- Limpiar la parte superior del vial con un paño con alcohol (ver Figura 7).

Figura 7:



- Tomar de la caja la aguja con filtro de 5 micras (18 G x 1½ pulgadas) y la jeringa de 1 ml. Fijar la aguja con filtro a la jeringa enroscándola en la punta de la jeringa Luer Lock (ver Figura 8).

Figura 8:

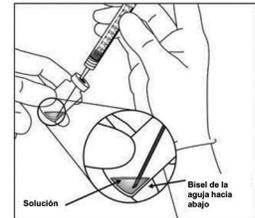


- Empujar la aguja con filtro en el centro del tapón del vial hasta que la aguja esté completamente sumergida en el vial y la punta entre en contacto con el fondo o el borde inferior del vial.
- Utilizando una técnica aséptica, extraer la totalidad del contenido del vial de EYLEA a la jeringa, manteniendo el vial en posición vertical, ligeramente inclinado para facilitar la extracción completa. Para evitar la introducción de aire, asegurarse de que el bisel de la aguja con filtro esté sumergido en la solución. Mantener el vial inclinado durante la extracción manteniendo el bisel de la aguja con filtro sumergido en la solución (ver Figura 9a y Figura 9b).

Figura 9a:

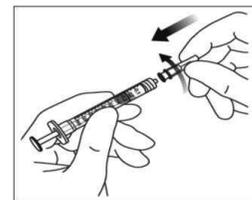


Figura 9b:



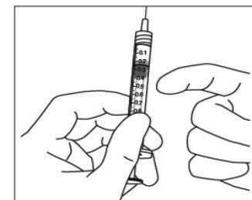
- Asegurarse de que el vástago del émbolo esté suficientemente retirado hacia atrás al vaciar el vial a fin de vaciar por completo la aguja con filtro.
- Retirar la aguja con filtro de la jeringa y desecharla de forma adecuada. **Nota:** la aguja con filtro **no** debe utilizarse para la inyección intravítrea.
- Tomar la aguja para inyección de 30 G x ½ pulgada de la caja y fijarla a la jeringa enroscándola con firmeza en la punta de la jeringa Luer Lock (ver Figura 10).

Figura 10:



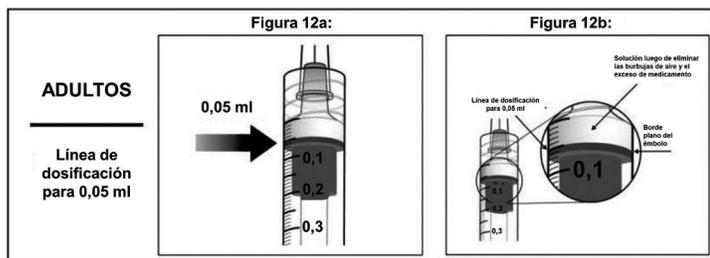
- Una vez preparado para administrar EYLEA, remover el protector plástico de la aguja.
- Manteniendo la jeringa con la aguja apuntando hacia arriba, comprobar que no haya burbujas en su interior. En caso de haber burbujas, golpear suavemente la jeringa con el dedo hasta que estas asciendan hacia la parte superior (ver Figura 11).

Figura 11:



Administración en adultos:

- Para eliminar todas las burbujas y expulsar el exceso de medicamento, empujar LENTAMENTE el émbolo de forma que el borde del émbolo se alinee con la línea que indica 0,05 ml en la jeringa (ver Figura 12a y Figura 12b).



2.4 Procedimiento para la inyección en adultos

El procedimiento de inyección intravítrea debe realizarse bajo condiciones asépticas controladas, incluidos la desinfección quirúrgica de las manos y el uso de guantes estériles, un paño estéril y un espéculo para párpados estéril (o equivalente). Previo a la inyección se debe administrar una anestesia adecuada y un microbicida tópico de amplio espectro.

Jeringa precargada: Inyectar presionando el émbolo cuidadosamente y con una presión constante. No aplicar presión adicional una vez que el émbolo haya llegado al fondo de la jeringa. Una vez inyectada una dosis completa, es posible que quede en la jeringa un pequeño volumen residual. Esto es normal. **No administrar ninguna solución residual que se observe en la jeringa.**

Inmediatamente después de la inyección intravítrea, se debe monitorear a los pacientes por posible aumento de la presión intraocular. Un monitoreo adecuado puede consistir en la verificación de la perfusión de la cabeza del nervio óptico o la realización de una tonometría. Debe estar disponible una aguja estéril para paracentesis, en caso de que fuera necesaria.

Luego de la inyección intravítrea, debe instruirse a los pacientes y/o sus cuidadores sobre la necesidad de reportar inmediatamente cualquier signo y/o síntoma compatible con endoftalmítis o desprendimiento de retina (p. ej., dolor ocular, enrojecimiento del ojo, fotofobia, visión borrosa) [ver Información para el asesoramiento de pacientes (17)].

Cada jeringa precargada o vial estéril debe utilizarse únicamente para el tratamiento de un solo ojo. En caso de que el ojo contralateral requiera tratamiento, debe utilizarse una nueva jeringa precargada o un nuevo vial estéril y debe cambiarse el campo estéril, la jeringa, los guantes, los paños, el espéculo para párpado, la aguja con filtro y la aguja para inyección antes de la administración de EYLEA en el otro ojo.

Luego de la inyección, cualquier cantidad de medicamento no utilizado debe descartarse.

2.5 Degeneración macular asociada a la edad (nDMA) neovascular (exudativa)

La dosis recomendada de EYLEA es de 2 mg (0,05 ml de una solución de 40 mg/ml) administrada vía inyección intravítrea cada 4 semanas (aproximadamente cada 28 días, mensualmente) durante las primeras 12 semanas (3 meses), seguido de 2 mg (0,05 ml de una solución de 40 mg/ml) vía inyección intravítrea cada 8 semanas (2 meses). Si bien EYLEA puede administrarse con una frecuencia máxima de hasta 2 mg cada 4 semanas (aproximadamente cada 25 días, mensualmente), no se ha demostrado una mayor eficacia en la mayoría de los pacientes al recibir EYLEA cada 4 semanas en comparación con recibirla cada 8 semanas [ver Ensayos clínicos (14.1)]. Algunos pacientes pueden requerir una dosis cada 4 semanas (mensual) luego de las primeras 12 semanas (3 meses). Si bien no es tan efectivo como el régimen de dosis recomendado cada 8 semanas, los pacientes también pueden ser tratados con una dosis cada 12 semanas luego de un año de terapia eficaz. Los pacientes deben ser evaluados con regularidad.

2.6 Edema macular relacionado con la oclusión de la vena retiniana (RVO)

La dosis recomendada de EYLEA es de 2 mg (0,05 ml de una solución de 40 mg/ml) administrada vía inyección intravítrea cada 4 semanas (aproximadamente cada 25 días, mensualmente) [ver Ensayos clínicos (14.2), (14.3)].

2.7 Edema macular diabético (EMD)

La dosis recomendada de EYLEA es de 2 mg (0,05 ml de una solución de 40 mg/ml) administrada vía inyección intravítrea cada 4 semanas (aproximadamente cada 28 días, mensualmente) para las 5 primeras inyecciones, seguido de 2 mg (0,05 ml de una solución de 40 mg/ml) vía inyección intravítrea cada 8 semanas (2 meses). Si bien EYLEA puede administrarse con una frecuencia máxima de hasta 2 mg cada 4 semanas (aproximadamente cada 25 días, mensualmente), no se ha demostrado una mayor eficacia en la mayoría de los pacientes al recibir EYLEA cada 4 semanas en comparación con recibirla cada 8 semanas [ver Ensayos

clínicos (14.4)]. Algunos pacientes pueden requerir una dosis cada 4 semanas (mensual) luego de las primeras 20 semanas (5 meses).

2.8 Retinopatía diabética (RD)

La dosis recomendada de EYLEA es de 2 mg (0,05 ml de una solución de 40 mg/ml) administrada vía inyección intravítrea cada 4 semanas (aproximadamente cada 28 días, mensualmente) para las 5 primeras inyecciones, seguido de 2 mg (0,05 ml de una solución de 40 mg/ml) vía inyección intravítrea cada 8 semanas (2 meses). Si bien EYLEA puede administrarse con una frecuencia máxima de hasta 2 mg cada 4 semanas (aproximadamente cada 25 días, mensualmente), no se ha demostrado una mayor eficacia en la mayoría de los pacientes al recibir EYLEA cada 4 semanas en comparación con recibirla cada 8 semanas [ver Ensayos clínicos (14.5)]. Algunos pacientes pueden requerir una dosis cada 4 semanas (mensual) luego de las primeras 20 semanas (5 meses).

2.9 Retinopatía de la prematuridad (ROP)

Dosis recomendada

La dosis recomendada de EYLEA es de 0,4 mg (0,01 ml o 10 microlitros de una solución de 40 mg/ml) administrada vía inyección intravítrea. El tratamiento se inicia con una única dosis en el ojo elegible y puede administrarse de forma bilateral el mismo día. Las inyecciones pueden repetirse en cada ojo. El intervalo entre dosis del tratamiento administradas en un mismo ojo debe ser de al menos 10 días [ver Farmacología clínica (12.3) y Ensayos clínicos (14.6)].

Instrucciones de administración en niños prematuros con ROP

El procedimiento de inyección intravítrea debe realizarse bajo condiciones asépticas controladas, incluidos la desinfección quirúrgica de las manos y el uso de guantes estériles, un paño estéril y un espéculo para párpados estéril (o equivalente). Previo a la inyección, se debe administrar una anestesia adecuada y un microbicida tópico de amplio espectro.

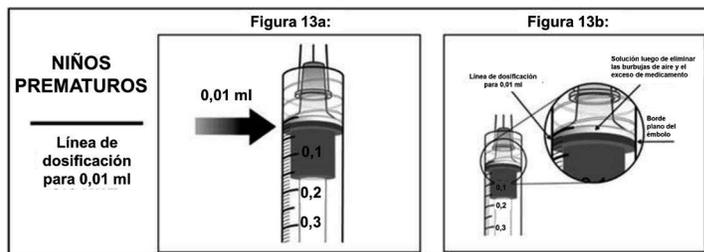
Inmediatamente después de la inyección intravítrea, se debe monitorear a los pacientes por posible aumento de la presión intraocular. Un monitoreo adecuado puede consistir en la verificación de la perfusión de la cabeza del nervio óptico o la realización de una tonometría. Debe estar disponible una aguja estéril para paracentesis, en caso de que fuera necesaria.

Luego de la inyección intravítrea, debe instruirse a los pacientes y/o sus cuidadores sobre la necesidad de reportar inmediatamente cualquier signo y/o síntoma compatible con endoftalmítis o desprendimiento de retina (p. ej., dolor ocular, enrojecimiento del ojo, fotofobia, visión borrosa) [ver Información para el asesoramiento de pacientes (17)].

Cada vial debe utilizarse únicamente para el tratamiento de un solo ojo. No utilizar la jeringa precargada de EYLEA para el tratamiento de la ROP. En caso de que el ojo contralateral requiera tratamiento, debe utilizarse un nuevo vial estéril y debe cambiarse el campo estéril, la jeringa, los guantes, los paños, el espéculo para párpado, la aguja con filtro y la aguja para inyección antes de la administración de EYLEA en el otro ojo.

Seguir los pasos 1 a 10 listados en la sección 2.3 Preparación para la administración – Vial.

11. Para eliminar todas las burbujas y expulsar el exceso de medicamento, empujar LENTAMENTE el émbolo de forma que el borde del émbolo se alinee con la línea que indica **0,01 ml** en la jeringa (ver Figura 13a y Figura 13b).



Para el tratamiento de la ROP, la aguja de inyección debe insertarse en el ojo a 1 mm del limbo con la aguja en un ángulo tal que permita evitar la lente y la retina. Luego de la inyección, cualquier cantidad de medicamento no utilizado debe descartarse.

3 PRESENTACIÓN Y CONCENTRACIONES

EYLEA es una solución límpida, de incolora a amarillo pálido, disponible como:

- Inyección: 2 mg (0,05 ml de una solución de 40 mg/ml) en una jeringa precargada monodosis
- Inyección: 2 mg (0,05 ml de una solución de 40 mg/ml) en un vial de vidrio monodosis

4 CONTRAINDICACIONES

4.1 Infecciones oculares o perioculares

EYLEA está contraindicado para pacientes con infecciones oculares o perioculares.

4.2 Inflamación intraocular activa

EYLEA está contraindicado para pacientes con inflamación intraocular activa.

4.3 Hipersensibilidad

EYLEA está contraindicado para pacientes con hipersensibilidad conocida al aflibercept o a cualquiera de sus excipientes. Las reacciones de hipersensibilidad pueden manifestarse como erupción, prurito, urticaria, reacciones anafilácticas/anafilactoides severas o inflamación intraocular severa.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Endoftalmitis, desprendimientos de retina y vasculitis retiniana con o sin oclusión

Las inyecciones intravítreas, incluidas las de EYLEA, han sido asociadas a endoftalmitis y desprendimientos de retina [ver *Reacciones adversas (6.1)*] y, en raras ocasiones, a vasculitis retiniana con o sin oclusión [ver *Reacciones adversas (6.2)*]. Siempre se debe emplear técnicas de inyección asépticas adecuadas al administrar EYLEA. Debe indicarse a los pacientes y/o sus cuidadores que deben reportar inmediatamente cualquier signo y/o síntoma compatible con endoftalmitis, desprendimiento de retina o vasculitis retiniana y los mismos deben ser tratados apropiadamente [ver *Posología y administración (2.4) e Información para el asesoramiento de pacientes (17)*].

5.2 Aumento de la presión intraocular

Se han visto aumentos agudos de la presión intraocular dentro de los 60 minutos posteriores a una inyección intravítrea, incluidas las de EYLEA [ver *Reacciones adversas (6.1)*]. También se han reportado aumentos sostenidos de la presión intraocular luego de dosis intravítreas repetidas de inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). La presión intraocular y la perfusión de la cabeza del nervio óptico deben ser monitoreadas y tratadas debidamente [ver *Posología y administración (2.4)*].

5.3 Monitoreo prolongado y tratamiento adicional en ROP

El tratamiento con EYLEA puede provocar reactivación de la angiogénesis y tortuosidad vascular anormales. Luego de la inyección de EYLEA, los niños deben ser monitoreados atentamente hasta que se haya completado la vascularización de la retina o hasta que el examinador esté seguro de que no ocurrirá una reactivación de la ROP. En niños con ROP, el tratamiento con EYLEA requerirá de períodos prolongados de monitoreo de la ROP y puede que sea necesario aplicar inyecciones adicionales de EYLEA y/o tratamientos con láser.

5.4 Eventos tromboembólicos

Existe un riesgo potencial de eventos tromboembólicos arteriales (ETA) luego del uso intravítrea de inhibidores del VEGF, incluido EYLEA. Los ETA se definen como accidente cerebrovascular no fatal, infarto de miocardio no fatal o muerte vascular (incluidas las muertes por causa desconocida). La incidencia de eventos tromboembólicos reportados en los estudios de DMA exudativa durante el primer año fue de 1,8 % (32 de 1824) en el grupo combinado de pacientes tratados con EYLEA en comparación con el 1,5 % (9 de 595) en los pacientes tratados con ranibizumab; en la semana 96, la incidencia fue del 3,3 % (60 de 1824) en el grupo de EYLEA comparado con el 3,2 % (19 de 595) en el grupo de ranibizumab. La incidencia en los estudios de EMD desde la visita basal hasta la semana 52 fue de 3,3 % (19 de 578) en el grupo combinado de pacientes tratados con EYLEA en comparación con el 2,8 % (8 de 287) en el grupo control; desde la visita basal hasta la semana 100, la incidencia fue del 6,4 % (37 de 578) en el grupo combinado de pacientes tratados con EYLEA comparado con el 4,2 % (12 de 287) en el grupo control. No se reportaron eventos tromboembólicos en los pacientes tratados con EYLEA durante los primeros seis meses de los estudios de RVO.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas potencialmente serias se encuentran descritas en otras secciones del etiquetado:

- Hipersensibilidad [ver *Contraindicaciones (4.3)*]
- Endoftalmitis, desprendimientos de retina y vasculitis retiniana con o sin oclusión [ver *Advertencias y precauciones (5.1)*]
- Aumento en la presión intraocular [ver *Advertencias y precauciones (5.2)*]
- Eventos tromboembólicos [ver *Advertencias y precauciones (5.4)*]

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo bajo condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de una droga no pueden compararse directamente con las tasas de otros ensayos clínicos de la misma droga u otra diferente, y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Un total de 2980 pacientes adultos tratados con EYLEA conformaron la población de seguridad en ocho estudios de fase 3. Entre ellos, 2379 pacientes fueron tratados con la dosis recomendada de 2 mg. Se observaron reacciones adversas serias relacionadas con el procedimiento de la inyección en <0,1 % de las inyecciones intravítreas de EYLEA incluidas endoftalmitis y desprendimiento de retina. Las reacciones adversas más comunes (≥ 5 %) reportadas en pacientes que recibieron EYLEA fueron hemorragia conjuntival, dolor ocular, catarata, desprendimiento vítreo, flotadores vítreos y presión intraocular elevada.

Degeneración macular asociada a la edad (nDMA) neovascular (exudativa)

Los datos descriptos a continuación reflejan la exposición a EYLEA en 1824 pacientes con DMA exudativa, incluidos 1223 pacientes tratados con la dosis de 2 mg, en 2 ensayos clínicos controlados, doble ciego (VIEW1 y VIEW2) por 24 meses (con control activo en el año 1) [ver *Ensayos clínicos (14.1)*].

Los datos de seguridad observados en el grupo con EYLEA en un estudio de fase 2, doble ciego, de 52 semanas fueron consistentes con estos resultados.

Tabla 1: reacciones adversas más comunes (≥ 1 %) en ensayos de DMA exudativa

Reacciones adversas	Visita basal hasta la semana 52		Visita basal hasta la semana 96	
	EYLEA (N=1824)	Control activo (ranibizumab) (N=595)	EYLEA (N=1824)	Control (ranibizumab) (N=595)
Hemorragia conjuntival	25 %	28 %	27 %	30 %
Dolor ocular	9 %	9 %	10 %	10 %
Catarata	7 %	7 %	13 %	10 %
Desprendimiento vítreo	6 %	6 %	8 %	8 %
Flotadores vítreos	6 %	7 %	8 %	10 %
Presión intraocular elevada	5 %	7 %	7 %	11 %
Hiperemia ocular	4 %	8 %	5 %	10 %
Defecto del epitelio corneal	4 %	5 %	5 %	6 %
Desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano	3 %	3 %	5 %	5 %
Dolor en el sitio de la inyección	3 %	3 %	3 %	4 %
Sensación de cuerpo extraño en los ojos	3 %	4 %	4 %	4 %
Lagrimo excesivo	3 %	1 %	4 %	2 %
Visión borrosa	2 %	2 %	4 %	3 %
Inflamación intraocular	2 %	3 %	3 %	4 %
Desgarro del epitelio pigmentario retiniano	2 %	1 %	2 %	2 %
Hemorragia en el sitio de la inyección	1 %	2 %	2 %	2 %
Edema palpebral	1 %	2 %	2 %	3 %
Edema corneal	1 %	1 %	1 %	1 %
Desprendimiento de retina	<1 %	<1 %	1 %	1 %

Las reacciones adversas menos frecuentes reportadas en <1 % de los pacientes tratados con EYLEA fueron hipersensibilidad, desgarro de retina y endoftalmitis.

Edema macular relacionado con la oclusión de la vena retiniana (RVO)

Los datos descriptos a continuación reflejan 6 meses de exposición a EYLEA con una dosis mensual de 2 mg en 218 pacientes con oclusión de la vena central de la retina (CRVO) en 2 ensayos clínicos (COPERNICUS y GALILEO) y 91 pacientes con oclusión de rama venosa retiniana (BRVO) en un ensayo clínico (VIBRANT) [ver *Ensayos clínicos (14.2), (14.3)*].

Tabla 2: reacciones adversas más comunes (≥1 %) en ensayos de RVO

Reacciones adversas	CRVO		BRVO	
	EYLEA (N=218)	Control (N=142)	EYLEA (N=91)	Control (N=92)
Dolor ocular	13 %	5 %	4 %	5 %
Hemorragia conjuntival	12 %	11 %	20 %	4 %
Presión intraocular elevada	8 %	6 %	2 %	0 %
Defecto del epitelio corneal	5 %	4 %	2 %	0 %
Flotadores vítreos	5 %	1 %	1 %	0 %
Hiperemia ocular	5 %	3 %	2 %	2 %
Sensación de cuerpo extraño en los ojos	3 %	5 %	3 %	0 %
Desprendimiento vítreo	3 %	4 %	2 %	0 %
Lagrimo excesivo	3 %	4 %	3 %	0 %
Dolor en el sitio de la inyección	3 %	1 %	1 %	0 %
Visión borrosa	1 %	<1 %	1 %	1 %
Inflamación intraocular	1 %	1 %	0 %	0 %
Catarata	<1 %	1 %	5 %	0 %
Edema palpebral	<1 %	1 %	1 %	0 %

Las reacciones adversas menos frecuentes reportadas en <1 % de los pacientes tratados con EYLEA en los ensayos de CRVO fueron edema corneal, desgarro de retina, hipersensibilidad y endoftalmitis.

Edema macular diabético (EMD) y Retinopatía diabética (RD)

Los datos descriptos a continuación reflejan la exposición a EYLEA en 578 pacientes con EMD tratados con la dosis de 2 mg en 2 ensayos clínicos controlados, doble ciego (VIVID y VISTA) desde la visita basal hasta la semana 52 y desde la visita basal hasta la semana 100 [ver Ensayos clínicos (14.4)].

Tabla 3: reacciones adversas más comunes (≥1 %) en ensayos de EMD

Reacciones adversas	Visita basal hasta la semana 52		Visita basal hasta la semana 100	
	EYLEA (N=578)	Control (N=287)	EYLEA (N=578)	Control (N=287)
Hemorragia conjuntival	28 %	17 %	31 %	21 %
Dolor ocular	9 %	6 %	11 %	9 %
Catarata	8 %	9 %	19 %	17 %
Flotadores vítreos	6 %	3 %	8 %	6 %
Defecto del epitelio corneal	5 %	3 %	7 %	5 %
Presión intraocular elevada	5 %	3 %	9 %	5 %
Hiperemia ocular	5 %	6 %	5 %	6 %
Desprendimiento vítreo	3 %	3 %	8 %	6 %
Sensación de cuerpo extraño en los ojos	3 %	3 %	3 %	3 %
Lagrimo excesivo	3 %	2 %	4 %	2 %
Visión borrosa	2 %	2 %	3 %	4 %
Inflamación intraocular	2 %	<1 %	3 %	1 %
Dolor en el sitio de la inyección	2 %	<1 %	2 %	<1 %
Edema palpebral	<1 %	1 %	2 %	1 %

Las reacciones adversas menos frecuentes reportadas en <1 % de los pacientes tratados con EYLEA fueron hipersensibilidad, desprendimiento de retina, desgarro de retina, edema corneal y hemorragia en el sitio de la inyección.

Los datos de seguridad observados en 269 pacientes con retinopatía diabética no proliferativa (RDNP) en la semana 52 en el ensayo PANORAMA fueron consistentes con los observados en los ensayos de fase 3 VIVID y VISTA (ver Tabla 3 anterior).

Retinopatía de la prematuridad (ROP)

Los datos descriptos a continuación reflejan la exposición a EYLEA de 168 niños prematuros con ROP aleatorizados a EYLEA y tratados con la dosis de 0,4 mg en 2 ensayos clínicos (BUTTERFLYEY y FIREFLEYE/FIREFLEYE NEXT) desde el momento de la primera administración hasta las 52 semanas de edad cronológica [ver Ensayos clínicos (14.6)]. Las reacciones adversas establecidas para las indicaciones en adultos se consideran aplicables para los niños prematuros con ROP, aunque no todas se observaron en los ensayos clínicos.

Tabla 4: reacciones adversas en los ensayos de ROP^a

Reacciones adversas	Visita basal hasta las 52 semanas de edad cronológica		Visita basal hasta las 52 semanas de edad cronológica	
	BUTTERFLYEY		FIREFLEYE/FIREFLEYE NEXT	
	EYLEA (N=93)	Láser (N=27)	EYLEA (N=75)	Láser (N=38)
Desprendimiento de retina	6 %	7 %	5 %	5 %
Hemorragia conjuntival ^b	5 %	0 %	9 %	0 %
Presión intraocular elevada	0 %	0 %	4 %	0 %
Defecto del epitelio corneal	1 %	0 %	0 %	0 %
Edema palpebral	0 %	4 %	3 %	8 %
Edema corneal	0 %	0 %	1 %	3 %
Opacidades lenticulares	0 %	0 %	1 %	0 %

^a Los ensayos de seguimiento durante cinco años se encuentran en curso hasta 2026

^b Incluye hemorragia en el sitio de la inyección

6.2 Experiencia de postmarketing

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de aflibercept posterior a su aprobación. Dado que estas reacciones son reportadas de forma voluntaria por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Trastornos visuales: vasculitis retiniana, vasculitis oclusiva retiniana relacionadas a la inyección intravítrea con aflibercept (reportadas con una tasa de 0,6 y 0,2 cada 1 millón de inyecciones, respectivamente, en base a la experiencia de postmarketing desde noviembre de 2011 hasta noviembre de 2023) y escleritis.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

No se han llevado a cabo estudios adecuados y bien controlados con EYLEA en mujeres embarazadas. El aflibercept produjo efectos adversos embriofetales en conejos, incluidas malformaciones externas, viscerales y esqueléticas. No se ha identificado un nivel sin efecto adverso observado (NOAEL) fetal. Al nivel de dosis más bajo que produce efectos adversos embriofetales, los valores de exposición sistémica (en base al AUC para aflibercept libre) fueron aproximadamente 6 veces más altos que los valores de AUC observados en humanos tras un único tratamiento intravítrea con la dosis clínica recomendada (ver Datos en animales).

Los estudios de reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta en humanos y no se sabe si EYLEA puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En base al mecanismo de acción anti-VEGF de aflibercept [ver Farmacología clínica (12.1)], el tratamiento con EYLEA puede representar un riesgo para el desarrollo embriofetal humano. EYLEA debe usarse durante el embarazo únicamente en los casos en que el beneficio potencial justifique el riesgo potencial para el feto.

Todos los embarazos conllevan un riesgo intrínseco de defecto congénito, pérdida u otros resultados adversos. El riesgo intrínseco de defectos congénitos serios y abortos espontáneos en la población indicada no se conoce. En la población general de EE. UU., el riesgo intrínseco de defectos congénitos serios y abortos espontáneos estimado para embarazos reconocidos clínicamente es de 2-4 % y 15-20 %, respectivamente.

Datos

Datos en animales

En dos estudios de desarrollo embriofetal, aflibercept provocó efectos adversos embriofetales al administrarse a conejas embarazadas cada tres días durante la etapa de organogénesis en dosis intravenosas de ≥3 mg/kg, o cada seis días durante la etapa de organogénesis en dosis subcutáneas de ≥0,1 mg/kg.

Los efectos adversos embriofetales incluyeron incidencias elevadas de pérdida tras la implantación y malformaciones fetales, incluidas anasarca, hernia umbilical, hernia diafragmática, gastrosquisis, labio leporino, ectrodactilia, atresia intestinal, espina bífida, encefalomeningocele, defectos cardíacos y de grandes vasos, y malformaciones esqueléticas (vértebras, esternones y costillas fusionadas, arcos vertebrales y costillas supernumerarios, y osificación incompleta). El nivel sin efecto adverso

observado (NOAEL) materno en estos estudios fue de 3 mg/kg. Aflibercept provocó malformaciones fetales con todas las dosis evaluadas en conejos y el NOAEL fetal no fue identificado. Al nivel de dosis más bajo que produce efectos adversos embriofetales en conejos (0,1 mg/kg), los valores de exposición sistémica (AUC) para aflibercept libre fueron aproximadamente 6 veces más altos que los valores de exposición sistémica (AUC) observados en pacientes adultos tras una única dosis intravítrea de 2 mg.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No hay información en relación a la presencia de aflibercept en la leche humana, los efectos de la droga en el niño lactante o los efectos de la droga sobre la producción/excreción de leche. Dado que muchas drogas son excretadas en la leche humana, y que existe la posibilidad de absorción y daño al crecimiento y desarrollo del niño, no se recomienda la administración de EYLEA durante la lactancia.

Los beneficios para el desarrollo y la salud asociados a la lactancia deben ser considerados junto con la necesidad clínica de la madre de recibir EYLEA y cualquier posible efecto adverso sobre el niño lactante a causa de EYLEA.

8.3 Mujeres y hombres en edad fértil

Anticoncepción

Se recomienda a las mujeres en edad fértil utilizar un método anticonceptivo eficaz previo a la dosis inicial, durante el tratamiento y durante al menos 3 meses luego de la última inyección intravítrea de EYLEA.

Infertilidad

No hay información en relación a los efectos de EYLEA sobre la fertilidad en humanos. El aflibercept afectó de manera adversa los sistemas reproductores de hembras y machos de monos cynomolgus, administrado mediante inyección intravenosa en una dosis aproximadamente 1500 veces más alta que el nivel sistémico observado en pacientes adultos con una dosis intravítrea de 2 mg. No se identificó un nivel sin efecto adverso observado (NOAEL). Estos hallazgos fueron revertidos dentro de las 20 semanas posteriores a la suspensión del tratamiento [ver *Toxicología no clínica* (13.1)].

8.4 Uso pediátrico

La seguridad y la eficacia de EYLEA han sido demostradas en dos ensayos clínicos para niños prematuros con ROP.

En estos dos ensayos, los niños prematuros fueron aleatorizados entre tratamiento inicial con EYLEA o láser. La eficacia de cada tratamiento está respaldada por la demostración de una evolución clínica que fue mejor de lo que se esperaría sin tratamiento [ver *Posología y administración* (2.9), *Reacciones adversas* (6.1), *Farmacología clínica* (12.3) y *Ensayos clínicos* (14.6)].

8.5 Uso geriátrico

En los ensayos clínicos, aproximadamente el 76 % (2049/2701) de los pacientes aleatorizados al tratamiento con EYLEA tenía ≥ 65 años de edad y aproximadamente el 46 % (1250/2701) tenía ≥ 75 años de edad. En estos estudios, no se observaron diferencias significativas en la eficacia o la seguridad con el aumento de la edad.

10 SOBREDOSIS

La sobredosis por un mayor volumen de inyección puede elevar la presión intraocular. Por lo tanto, en caso de sobredosis, se debe monitorear la presión intraocular y de considerarlo necesario el médico tratante, se debe iniciar el tratamiento correspondiente.

11 DESCRIPCIÓN

El aflibercept es una proteína de fusión recombinante que consta de porciones de los dominios extracelulares de los receptores 1 y 2 del VEGF humano fusionados con la porción Fc de la IgG1 humana, formulado como una solución isoosmótica para administración intravítrea. El aflibercept es una glicoproteína dimérica con un peso molecular de 97 kilodaltons (kDa) y contiene glicosilación, que constituye un 15 % adicional de la masa molecular total, resultando en un peso molecular total de 115 kDa. El aflibercept se produce en células recombinantes de ovario de hámster chino (CHO).

La inyección de EYLEA (aflibercept) es una solución estéril, límpida y de color amarillento a amarillo pálido. EYLEA no contiene conservantes antimicrobianos y se suministra como una solución acuosa estéril para inyección intravítrea en una jeringa de vidrio precargada monodosis o en un vial de vidrio monodosis diseñados para proporcionar 0,05 ml (50 microlitros) de una solución que contiene 2 mg de aflibercept en polisorbato 20 (0,015 mg), cloruro de sodio (0,117 mg), fosfato de sodio monohidrato monobásico (0,055 mg), fosfato de sodio heptahidrato dibásico (0,027 mg), sucrosa (2,5 mg) y agua para inyección con un pH de 6,2.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

El factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A) y el factor de crecimiento placentario (PIGF) son miembros de la familia VEGF de factores angiogénicos que pueden actuar como factores mitogénicos, quimiotácticos y de permeabilidad vascular para las células endoteliales. El VEGF actúa mediante dos receptores tirosina quinasa, VEGFR-1 y VEGFR-2, presentes en la superficie de las células endoteliales. El PIGF se une solo al VEGFR-1, que también se encuentra presente en la superficie de los leucocitos. La activación de estos receptores por parte del VEGF-A puede resultar en neovascularización y permeabilidad vascular.

El aflibercept actúa como un receptor señuelo soluble que se une al VEGF-A y al PIGF y, de este modo, inhibe la unión y la activación de estos receptores VEGF análogos.

12.2 Farmacodinámica

Degeneración macular asociada a la edad (nDMA) neovascular (exudativa)

En los ensayos clínicos, las medidas anatómicas de la actividad de la enfermedad mejoraron de forma similar en todos los grupos de tratamiento desde la visita basal hasta la semana 52. No se utilizaron los datos anatómicos para influir sobre las decisiones de tratamiento durante el primer año.

Edema macular relacionado con la oclusión de la vena retiniana (RVO)

Se observaron reducciones en los valores medios de espesor retiniano en COPERNICUS, GALILEO y VIBRANT en la semana 24 comparados con los valores basales. No se utilizaron los datos anatómicos para influir sobre las decisiones de tratamiento [ver *Ensayos clínicos* (14.2), (14.3)].

Edema macular diabético (EMD)

Se observaron reducciones en los valores medios de espesor retiniano en VIVID y VISTA en las semanas 52 y 100 comparados con los valores basales. No se utilizaron los datos anatómicos para influir sobre las decisiones de tratamiento con EYLEA [ver *Ensayos clínicos* (14.4)].

12.3 Farmacocinética

EYLEA se administra de forma intravítrea para ejercer efectos locales en el ojo. Luego de la administración intravítrea de EYLEA en los pacientes con DMA exudativa, RVO o EMD, se espera que una fracción de la dosis administrada se una al VEGF endógeno del ojo para formar un aflibercept inactivo: el complejo VEGF. Una vez absorbido en la circulación sistémica, el aflibercept se presenta en el plasma como aflibercept libre (no unido al VEGF) y como un complejo estable inactivo más predominante con el VEGF endógeno circulante (es decir, aflibercept: complejo VEGF).

Absorción/Distribución

Luego de la administración intravítrea de 2 mg por ojo de EYLEA a pacientes con DMA exudativa, RVO y EMD, la C_{max} media de aflibercept libre en plasma fue de 0,02 mcg/ml (rango: 0 a 0,054 mcg/ml), 0,05 mcg/ml (rango: 0 a 0,081 mcg/ml) y 0,03 mcg/ml (rango: 0 a 0,076 mcg/ml), respectivamente y se alcanzó en 1 a 3 días. Las concentraciones de aflibercept libre en plasma fueron indetectables dos semanas después de la dosis en todos los pacientes. El aflibercept no se acumuló en plasma administrado en dosis intravítreas repetidas cada 4 semanas. Se estima que luego de la administración intravítrea de 2 mg a los pacientes, la concentración plasmática máxima media de aflibercept es más de 100 veces inferior a la concentración de aflibercept requerida para unirse a la mitad del máximo del VEGF sistémico.

El volumen de distribución del aflibercept libre luego de la administración intravenosa (I.V.) de aflibercept se ha determinado en aproximadamente 6 L.

Metabolismo/Eliminación

El aflibercept es una proteína terapéutica y no se han realizado estudios de metabolismo de la droga. El aflibercept se elimina tanto por disposición mediada por objetivo, uniéndose al VEGF endógeno libre, como por metabolismo mediante proteólisis. La vida media terminal (t_{1/2}) de eliminación del aflibercept libre en plasma fue de aproximadamente 5 a 6 días luego de la administración I.V. de dosis de 2 a 4 mg/kg de aflibercept.

Poblaciones específicas

Pacientes pediátricos

La farmacocinética del aflibercept fue evaluada en niños prematuros con ROP con una dosis de 0,4 mg de aflibercept (por ojo) administrado de forma unilateral o bilateral. En el estudio BUTTERFLY, las concentraciones medias de aflibercept libre en plasma disminuyó de un máximo de 0,583 mcg/ml el día 1 a 0,0406 mcg/ml el día 28 en pacientes tratados de forma bilateral.

En el estudio FIREFLEYE, las concentraciones medias del aflibercept libre en plasma para todos los pacientes (administración unilateral y bilateral combinadas) disminuyó de un máximo de 0,481 mcg/ml el día 1 a 0,13 mcg/ml el día 28. Las concentraciones de aflibercept libre en plasma luego disminuyó a valores por debajo o cerca del límite mínimo cuantificable en aproximadamente 8 semanas.

Luego de una dosis IVT de aflibercept de 0,4 mg por ojo administrada de forma bilateral en intervalos de 10 o 14 días, la tasa de acumulación máxima media de aflibercept libre en plasma estimada para la población fue de aproximadamente 2,0 y 1,4. No se espera ninguna acumulación de aflibercept libre en plasma para dosis IVT de 0,4 mg por ojo administradas de forma bilateral a intervalos entre dosis de 21 días o más.

Daño renal

El análisis farmacocinético de un subgrupo de pacientes (n=492) en un ensayo de DMA exudativa, de los cuales el 43 % tenía daño renal (leve n=120, moderado n=74 y severo n=16), no reveló diferencias con respecto a las concentraciones plasmáticas de aflibercept libre luego de una administración intravítrea cada 4 u 8 semanas. Se observaron resultados similares en pacientes de un ensayo de RVO y en pacientes de un ensayo de EMD. No se requieren ajustes de dosis en base al estado de daño renal para pacientes con DMA exudativa, RVO o EMD.

Otros

No se requieren modificaciones de dosis en base al género o por edad avanzada.

12.6 Inmunogenicidad

Al igual que con cualquier proteína terapéutica, existe la posibilidad de una respuesta inmune en los pacientes tratados con EYLEA. La inmunogenicidad de EYLEA se evaluó en muestras de suero. Los datos de inmunogenicidad reflejan el porcentaje de pacientes cuyos resultados se consideraron positivos para anticuerpos contra EYLEA en inmunoensayos. La detección de una respuesta autoinmune depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad de los ensayos utilizados, el manejo de las muestras, el tiempo de recolección de las muestras, las medicaciones concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación entre la incidencia de anticuerpos contra EYLEA y la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

En los ensayos de DMA exudativa, RVO y EMD, la incidencia de la inmunorreactividad a EYLEA previa al tratamiento fue de aproximadamente 1 a 3 % en todos los grupos de tratamiento. Luego de la administración de EYLEA durante 24 a 100 semanas, los anticuerpos contra EYLEA se detectaron en un rango de porcentaje de pacientes similar. Asimismo, luego de la administración unilateral o bilateral en ensayos de pacientes con ROP, los anticuerpos contra EYLEA fueron detectados en menos del 1 % de los pacientes.

No hubo diferencias de eficacia o seguridad entre los pacientes con o sin inmunorreactividad.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de la fertilidad

No se han realizado estudios sobre el potencial mutagénico o carcinogénico de aflibercept. Los efectos sobre la fertilidad en machos y hembras fueron evaluados como parte de un ensayo de 6 meses en monos con administración intravenosa de aflibercept en dosis semanales de entre 3 y 30 mg/kg. Se observó amenorrea o menstruaciones irregulares asociadas a alteraciones en los niveles de las hormonas reproductivas femeninas y cambios en la morfología y motilidad del espermatozoides en todos los niveles de dosis. Además, las hembras mostraron una disminución en el peso ovárico y uterino acompañada de desarrollo lúteo comprometido y reducción de folículos en maduración. Estos cambios se correlacionaron con atrofia uterina y vaginal. No se identificó un nivel sin efecto adverso observado (NOAEL). La administración intravenosa de la dosis más baja de aflibercept evaluada en monos (3 mg/kg) resultó en una exposición sistémica (AUC) para aflibercept libre aproximadamente 1500 veces más alta que la exposición sistémica observada en pacientes adultos luego de una dosis intravítrea de 2 mg. Todos los cambios fueron revertidos dentro de las 20 semanas posteriores a la suspensión del tratamiento.

13.2 Toxicología y/o farmacología en animales

Se observaron erosiones y ulceraciones del epitelio respiratorio de los cornetes nasales en monos tratados con aflibercept en dosis intravítreas de 2 o 4 mg por ojo. Al NOAEL de 0,5 mg por ojo en monos, la exposición sistémica (AUC) fue 56 veces más alta que la exposición observada en pacientes adultos luego de una dosis intravítrea de 2 mg y 2 veces más alta, basado en la C_{max}, al compararla a los valores correspondientes observados en niños prematuros del estudio FIREFLEYE. No se observaron efectos similares en otros ensayos clínicos [ver Ensayos clínicos (14)].

14 ENSAYOS CLÍNICOS

14.1 Degeneración macular asociada a la edad (nDMA) neovascular (exudativa)

La seguridad y la eficacia de EYLEA fueron evaluadas en dos ensayos aleatorizados, multicéntricos, doble ciego, controlados con comparador activo en pacientes con DMA exudativa. Un total de 2412 pacientes fueron tratados y evaluados para eficacia (1817 con EYLEA) en los dos ensayos (VIEW1 y VIEW2). En cada ensayo, hasta la semana 52, los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1:1:1 a 1 de 4 regímenes de dosis: 1) EYLEA 2 mg administrado cada 8 semanas luego de 3 dosis iniciales mensuales (EYLEA 2Q8); 2) EYLEA 2 mg administrado cada 4 semanas (EYLEA 2Q4); 3) EYLEA 0,5 mg administrado cada 4 semanas (EYLEA 0,5Q4); y 4) ranibizumab 0,5 mg administrado cada 4 semanas (ranibizumab 0,5Q4). Las visitas por protocolo tuvieron lugar cada 28±3 días. Las edades de los pacientes fueron de 49 a 99 años de edad con una media de 76 años.

En ambos ensayos, la variable principal de eficacia fue el porcentaje de pacientes que mantuvieron la visión, definido como la pérdida de menos de 15 letras de agudeza visual en la semana 52 comparado con el valor basal. Tanto el grupo con EYLEA 2Q8 como el grupo con EYLEA 2Q4 mostraron una eficacia clínicamente equivalente al grupo con ranibizumab 0,5 mg Q4 en el año 1.

Los resultados detallados del análisis de los ensayos VIEW1 y VIEW2 se muestran en la Tabla 5 y en la Figura 14 a continuación.

Tabla 5: resultados de eficacia en la semana 52 (Grupo de análisis completo con LOCF) en los ensayos VIEW1 y VIEW2

	VIEW1			VIEW2		
	EYLEA 2 mg Q8 semanas ^a	EYLEA 2 mg Q4 semanas	ranibizumab 0,5 mg Q4 semanas	EYLEA 2 mg Q8 semanas ^a	EYLEA 2 mg Q4 semanas	ranibizumab 0,5 mg Q4 semanas
Grupo de análisis completo	N=301	N=304	N=304	N=306	N=309	N=291
Resultados de eficacia						
Porcentaje de pacientes que mantuvo la agudeza visual (%) (pérdida de <15 letras de MAVC)	94 %	95 %	94 %	95 %	95 %	95 %
Diferencia ^b (%) (IC del 95,1 %)	0,6 (-3,2; 4,4)	1,3 (-2,4; 5,0)		0,6 (-2,9; 4,0)	-0,3 (-4,0; 3,3)	
Cambio medio en la MAVC medida mediante el test de puntuación de letras ETDRS desde el valor basal	7,9	10,9	8,1	8,9	7,6	9,4
Diferencia ^b en la media de MC (IC del 95,1 %)	0,3 (-2,0; 2,5)	3,2 (0,9; 5,4)		-0,9 (-3,1; 1,3)	-2,0 (-4,1; 0,2)	
Número de pacientes que ganaron al menos 15 letras de visión desde el valor basal (%)	92 (31 %)	114 (38 %)	94 (31 %)	96 (31 %)	91 (29 %)	99 (34 %)
Diferencia ^b (%) (IC del 95,1 %)	-0,4 (-7,7; 7,0)	6,6 (-1,0; 14,1)		-2,6 (-10,2; 4,9)	-4,6 (-12,1; 2,9)	

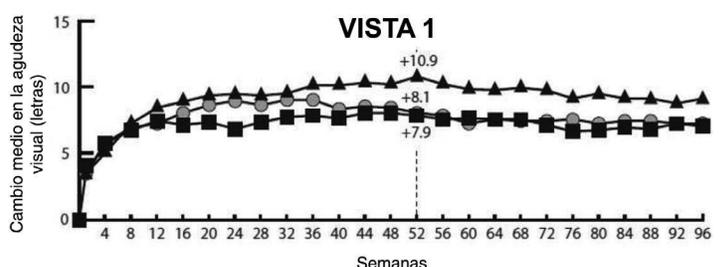
MAVC = Mejor Agudeza Visual Corregida; IC = Intervalo de Confianza; ETDRS = Estudio del Tratamiento Temprano de la Retinopatía Diabética [Early Treatment Diabetic Retinopathy Study]; LOCF = Arrastre de la Última Observación Disponible [Last Observation Carried Forward] (no se arrastran los valores basales); Se presentaron intervalos de confianza del 95,1 % para ajustar a la evaluación de seguridad realizada durante el ensayo

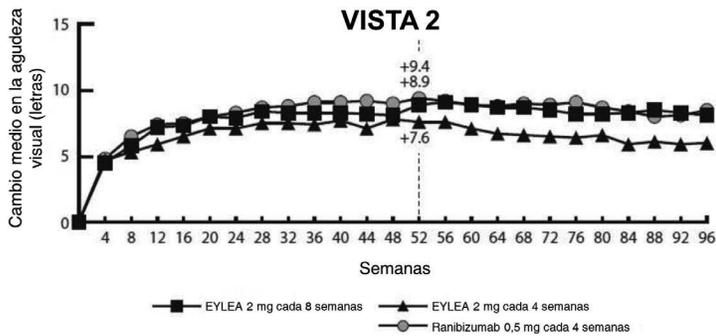
^a Luego del inicio del tratamiento con 3 dosis mensuales

^b El grupo EYLEA menos el grupo ranibizumab

Los efectos del tratamiento en los subgrupos evaluables (p. ej., edad, género, raza, agudeza visual basal) en cada ensayo fueron, en general, consistentes con los resultados en la población general.

Figura 14: cambio medio en la agudeza visual desde la visita basal hasta la semana 96* en los ensayos VIEW1 y VIEW2





*Los esquemas de dosificación de los pacientes fueron personalizados desde la semana 52 a la 96 utilizando un régimen de dosificación modificado de 12 semanas.

Ambos ensayos, VIEW1 y VIEW2, tuvieron una duración de 96 semanas. Sin embargo, luego de la semana 52 los pacientes dejaron de recibir un esquema de dosificación fijo. Entre las semanas 52 y 96, los pacientes continuaron recibiendo la medicación en la misma dosis a la cual fueron aleatorizados inicialmente con un esquema de dosificación modificado de 12 semanas (dosis cada 12 semanas como mínimo y dosis adicionales según necesidad). Por lo tanto, durante el segundo año de estos ensayos no hubo grupo de comparación con control activo.

14.2 Edema macular relacionado con la oclusión de la vena central de la retina (CRVO)

La seguridad y la eficacia de EYLEA fueron evaluadas en dos ensayos aleatorizados, multicéntricos, doble ciego, controlados con tratamiento simulado en pacientes con edema macular relacionado con la CRVO. Un total de 358 pacientes fueron tratados y evaluables para eficacia (217 con EYLEA) en los dos ensayos (COPERNICUS y GALILEO). En ambos ensayos, los pacientes fueron asignados al azar, en una proporción 3:2, a 2 mg de EYLEA administrado cada 4 semanas (2Q4) o a inyecciones simuladas (grupo control) administradas cada 4 semanas por un total de 6 inyecciones. Las visitas por protocolo tuvieron lugar cada 28±7 días. Las edades de los pacientes fueron de 22 a 89 años de edad con una media de 64 años.

En ambos estudios, la variable principal de eficacia fue el porcentaje de pacientes que ganaron al menos 15 letras de MAVC comparado con el valor basal. En la semana 24, el grupo con EYLEA 2 mg Q4 fue superior al grupo control para la variable principal.

Los resultados del análisis de los ensayos COPERNICUS y GALILEO se muestran en la Tabla 6 y Figura 15 a continuación.

Tabla 6: resultados de eficacia en la semana 24 (Grupo de análisis completo con LOCF) en los ensayos COPERNICUS y GALILEO

	COPERNICUS		GALILEO	
	Control	EYLEA 2 mg Q4 semanas	Control	EYLEA 2 mg Q4 semanas
	N=73	N=114	N=68	N=103
Resultados de eficacia				
Porcentaje de pacientes que ganaron al menos 15 letras de MAVC desde el valor basal (%)	12 %	56 %	22 %	60 %
Diferencia ponderada ^{a, b} (%) (IC del 95,1 %)		44,8 % ^c (32,9; 56,6)		38,3 % ^c (24,4; 52,1)
Cambio medio en la MAVC medida mediante el test de puntuación de letras ETDRS desde el valor basal (DE)	-4,0 (18,0)	17,3 (12,8)	3,3 (14,1)	18,0 (12,2)
Diferencia en la media de MC ^{a, d} (IC del 95,1 %)		21,7 ^c (17,3; 26,1)		14,7 ^c (10,7; 18,7)

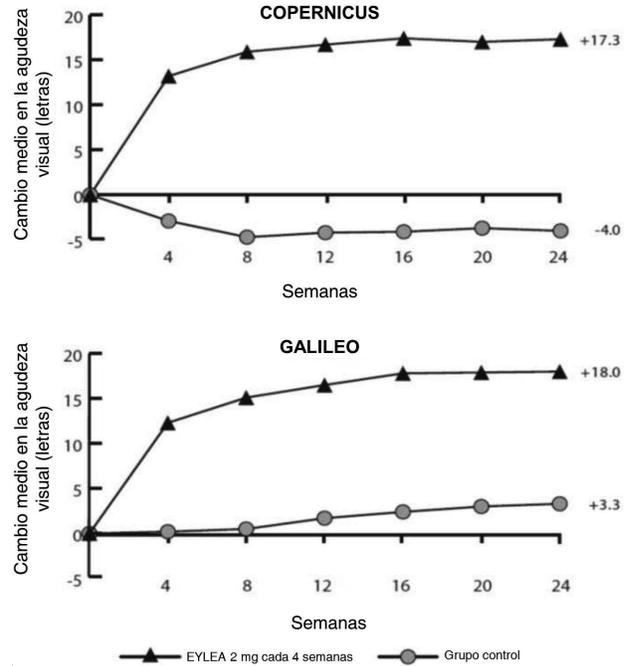
^a La diferencia es EYLEA 2 mg Q4 semanas menos el grupo control

^b La diferencia y el IC se calculan utilizando la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) ajustado a los factores basales; se presentaron intervalos de confianza del 95,1 % para ajustar a las múltiples evaluaciones realizadas durante el estudio

^c $p < 0,01$ comparado con el grupo control

^d Media de MC e IC en base a un modelo ANCOVA

Figura 15: cambio medio en la MAVC medida mediante el test de puntuación de letras ETDRS desde el valor basal hasta la semana 24 en los ensayos COPERNICUS y GALILEO



Los efectos del tratamiento en los subgrupos evaluables (p. ej., edad, género, raza, agudeza visual basal, estado de la perfusión retiniana y duración de la CRVO) en cada ensayo y en el análisis combinado fueron, en general, consistentes con los resultados en la población general.

14.3 Edema macular relacionado con la oclusión de rama venosa retiniana (BRVO)

La seguridad y la eficacia de EYLEA fueron evaluadas en un ensayo de 24 semanas aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado en pacientes con edema macular relacionado con la BRVO. Un total de 181 pacientes fueron tratados y evaluables para eficacia (91 con EYLEA) en el ensayo VIBRANT. En el ensayo, los pacientes fueron asignados al azar en una proporción 1:1 a 2 mg de EYLEA administrados cada 4 semanas (2Q4) o a fotocoagulación con láser administrada en la visita basal y posteriormente según necesidad (grupo control). Las visitas por protocolo tuvieron lugar cada 28±7 días. Las edades de los pacientes fueron de 42 a 94 años de edad con una media de 65 años.

En el ensayo VIBRANT, la variable principal de eficacia fue el porcentaje de pacientes que ganaron al menos 15 letras de MAVC en la semana 24 comparado con el valor basal. En la semana 24, el grupo con EYLEA 2 mg Q4 fue superior al grupo control para la variable principal.

Los resultados detallados del análisis del ensayo VIBRANT se muestran en la Tabla 7 y en la Figura 16 a continuación.

Tabla 7: resultados de eficacia en la semana 24 (Grupo de análisis completo con LOCF) en el ensayo VIBRANT

	VIBRANT	
	Control	EYLEA 2 mg Q4 semanas
	N=90	N=91
Resultados de eficacia		
Porcentaje de pacientes que ganaron al menos 15 letras de MAVC desde el valor basal (%)	26,7 %	52,7 %
Diferencia ponderada ^{a, b} (%) (IC del 95 %)		26,6 % ^c (13,0; 40,1)
Cambio medio en la MAVC medida mediante el test de puntuación de letras ETDRS desde el valor basal (DE)	6,9 (12,9)	17,0 (11,9)
Diferencia en la media de MC ^{a, d} (IC del 95 %)		10,5 ^c (7,1; 14,0)

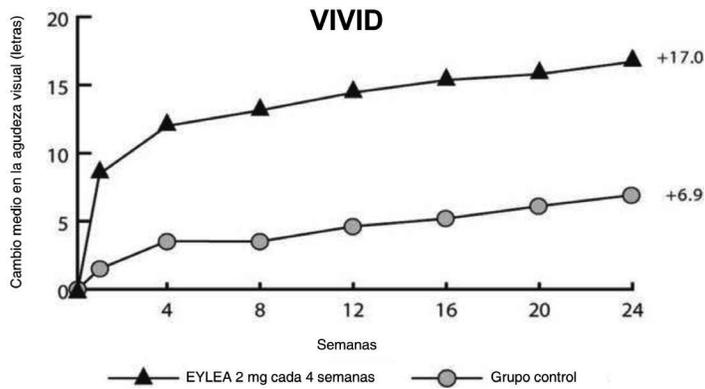
^a La diferencia es EYLEA 2 mg Q4 semanas menos el grupo control

^b La diferencia y el IC están calculados utilizando el esquema de ponderación Mantel-Haenszel ajustado a la región (Norteamérica vs. Japón) y a la categoría de MAVC basal ($> 20/200 \leq 20/200$)

^c $p < 0,01$ comparado con el grupo control

^d Media de MC e IC en base a un modelo ANCOVA

Figura 16: cambio medio en la MAVC medida mediante el test de puntuación de letras ETDRS desde el valor basal hasta la semana 24 en el ensayo VIBRANT



Los efectos del tratamiento en los subgrupos evaluables (p. ej., edad, género y estado de la perfusión retiniana basal) en el ensayo fueron, en general, consistentes con los resultados en la población general.

14.4 Edema macular diabético (EMD)

La seguridad y la eficacia de EYLEA fueron evaluadas en dos ensayos aleatorizados, multicéntricos, doble ciego, controlados en pacientes con DMA exudativa. Un total de 862 pacientes aleatorizados y tratados fueron evaluables para eficacia. Las visitas por protocolo tuvieron lugar cada 28±7 días. Las edades de los pacientes fueron de 23 a 87 años de edad con una media de 63 años.

De estos, 576 fueron aleatorizados a alguno de los grupos con EYLEA en los dos ensayos (VIVID y VISTA). En cada ensayo, los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1:1:1 a 1 de 3 regímenes de dosis: 1) EYLEA 2 mg administrado cada 8 semanas luego de 5 dosis iniciales mensuales (EYLEA 2Q8); 2) EYLEA 2 mg administrado cada 4 semanas (EYLEA 2Q4); y 3) fotocoagulación macular con láser (en la visita basal y posteriormente según necesidad). Comenzando en la semana 24, los pacientes que cumplieran con un umbral preespecificado de pérdida de visión fueron elegibles para recibir tratamiento adicional: los pacientes en los grupos con EYLEA podían recibir tratamiento con láser y los pacientes en el grupo del tratamiento con láser podían recibir EYLEA.

En ambos ensayos, la variable principal de eficacia fue el cambio medio en la MAVC desde el valor basal en la semana 52 medida mediante el test de puntuación de letras ETDRS. La eficacia, tanto en el grupo con EYLEA 2Q8 como en el grupo con EYLEA 2Q4, fue estadísticamente superior que en el grupo control. Esta mejoría en la MAVC estadísticamente superior se mantuvo en la semana 100 en ambos ensayos.

Los resultados del análisis de los ensayos VIVID y VISTA se muestran en la Tabla 8 y Figura 17 a continuación.

Tabla 8: resultados de eficacia en las semanas 52 y 100 (Grupo de análisis completo con LOCF) en los ensayos VIVID y VISTA

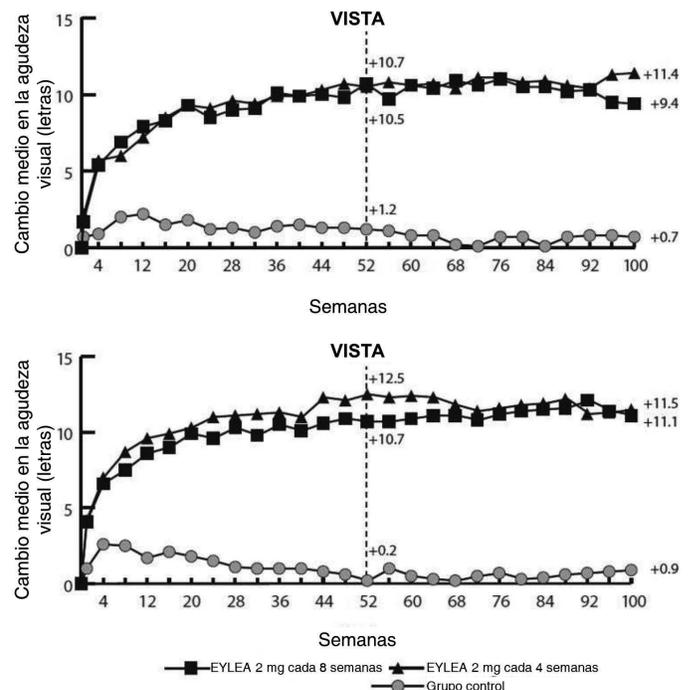
	VIVID			VISTA		
	EYLEA 2 mg Q8 semanas ^a	EYLEA 2 mg Q4 semanas	Control	EYLEA 2 mg Q8 semanas ^a	EYLEA 2 mg Q4 semanas	Control
Grupo de análisis completo	N=135	N=136	N=132	N=151	N=154	N=154
Resultados de eficacia en la semana 52						
Cambio medio en la MAVC medida mediante el test de puntuación de letras ETDRS desde el valor basal (DE)	10,7 (9,3)	10,5 (9,6)	1,2 (10,6)	10,7 (8,2)	12,5 (9,5)	0,2 (12,5)
Diferencia ^{b, c} en la media de MC (IC del 97,5 %)	9,1 ^d (6,3; 11,8)	9,3 ^d (6,5; 12,0)		10,5 ^d (7,7; 13,2)	12,2 ^d (9,4; 15,0)	
Porcentaje de pacientes que ganaron al menos 15 letras de MAVC desde el valor basal (%)	33,3 %	32,4 %	9,1 %	31,1 %	41,6 %	7,8 %
Diferencia ajustada ^{c, e} (%) (IC del 97,5 %)	24,2 % ^d (13,5; 34,9)	23,3 % ^d (12,6; 33,9)		23,3 % ^d (13,5; 33,1)	34,2 % ^d (24,1; 44,4)	

Tabla 8: resultados de eficacia en las semanas 52 y 100 (Grupo de análisis completo con LOCF) en los ensayos VIVID y VISTA (continuación)

	VIVID			VISTA		
	EYLEA 2 mg Q8 semanas ^a	EYLEA 2 mg Q4 semanas	Control	EYLEA 2 mg Q8 semanas ^a	EYLEA 2 mg Q4 semanas	Control
Grupo de análisis completo	N=135	N=136	N=132	N=151	N=154	N=154
Resultados de eficacia en la semana 100						
Cambio medio en la MAVC medida mediante el test de puntuación de letras ETDRS desde el valor basal (DE)	9,4 (10,5)	11,4 (11,2)	0,7 (11,8)	11,1 (10,7)	11,5 (13,8)	0,9 (13,9)
Diferencia ^{b, c} en la media de MC (IC del 97,5 %)	8,2 ^d (5,2; 11,3)	10,7 ^d (7,6; 13,8)		10,1 ^d (7,0; 13,3)	10,6 ^d (7,1; 14,2)	
Porcentaje de pacientes que ganaron al menos 15 letras de MAVC desde el valor basal (%)	31,1 %	38,2 %	12,1 %	33,1 %	38,3 %	13,0 %
Diferencia ajustada ^{c, e} (%) (IC del 97,5 %)	19,0 % ^d (8,0; 29,9)	26,1 % ^d (14,8; 37,5)		20,1 % ^d (9,6; 30,6)	25,8 % ^d (15,1; 36,6)	

- ^a Luego del inicio del tratamiento con 5 dosis mensuales
- ^b Media de MC e IC en base a un modelo ANCOVA con la medida de MAVC basal como una covariable y un factor por grupo de tratamiento. Además, se incluyeron en el modelo factores de estratificación especificados en el protocolo
- ^c La diferencia es el grupo de EYLEA menos el grupo control
- ^d p<0,01 comparado con el grupo control
- ^e La diferencia con el intervalo de confianza (IC) y el test estadístico fue calculada utilizando el esquema de ponderación de Mantel-Haenszel ajustado a factores de estratificación especificados en el protocolo

Figura 17: cambio medio en la MAVC medida mediante el test de puntuación de letras ETDRS desde el valor basal hasta la semana 100 en los ensayos VIVID y VISTA



Los efectos del tratamiento en el subgrupo de pacientes que habían sido tratados previamente con un inhibidor del VEGF antes de su participación en el estudio fueron similares a aquellos observados en pacientes que eran naïve al tratamiento con inhibidores del VEGF antes de su participación en el estudio. Los efectos del tratamiento en los subgrupos evaluables (p. ej., edad, género, raza, HbA1c basal, agudeza visual basal, terapia anti VEGF previa) en cada estudio fueron, en general, consistentes con los resultados en la población general.

14.5 Retinopatía diabética (RD)

Los datos de eficacia y seguridad de EYLEA en retinopatía diabética (RD) derivan de los ensayos VIVID, VISTA y PANORAMA.

VIVID Y VISTA

En los ensayos VIVID y VISTA, uno de los resultados de eficacia fue el cambio en la Escala de severidad de la retinopatía diabética (ETDRS-DRSS) del Estudio del Tratamiento Temprano de la Retinopatía Diabética (ETDRS). El puntaje de la ETDRS-DRSS fue evaluado en la visita basal y luego aproximadamente cada 6 meses durante todo el ensayo [ver *Ensayos clínicos (14.4)*].

Todos los pacientes enrolados tenían RD y EMD en la visita basal. La mayoría de los pacientes enrolados en estos ensayos (77 %) tenían retinopatía diabética no proliferativa (RDNP) de moderada a severa en base a la ETDRS-DRSS. En la semana 100, el porcentaje de pacientes con mejoría de al menos 2 niveles en la ETDRS-DRSS fue significativamente mayor en los dos grupos de tratamiento con EYLEA (2Q4 y 2Q8) comparado con el grupo control.

Los resultados del análisis de la ETDRS-DRSS en la semana 100 en los ensayos VIVID y VISTA se muestran en la Tabla 9 a continuación.

Tabla 9: porcentaje de pacientes que alcanzaron una mejoría de ≥ 2 niveles en la ETDRS-DRSS de la visita basal en la semana 100 en los ensayos VIVID y VISTA

	VIVID			VISTA		
	EYLEA 2 mg Q8 semanas ^a	EYLEA 2 mg Q4 semanas	Control	EYLEA 2 mg Q8 semanas ^a	EYLEA 2 mg Q4 semanas	Control
Pacientes evaluables^b	N=101	N=97	N=99	N=148	N=153	N=150
Número de pacientes con una mejoría de ≥ 2 niveles en la ETDRS-DRSS desde el valor basal (%)	32 (32 %)	27 (28 %)	7 (7 %)	56 (38 %)	58 (38 %)	24 (16 %)
Diferencia ^{c,d} (%) (IC del 97,5 %)	24 % ^e (12, 36)	21 % ^e (9, 33)		22 % ^e (11, 33)	22 % ^e (11, 33)	

Los valores de ETDRS-DRSS post basales no calificables fueron tratados como ausentes y fueron imputados utilizando los últimos valores de ETDRS-DRSS calificables (incluidos los valores basales si todos los valores post basales estaban ausentes o eran no calificables)

- ^a Luego del inicio del tratamiento con 5 dosis mensuales
- ^b El número de pacientes evaluables incluyó a todos los pacientes que tenían datos válidos de ETDRS-DRSS en la visita basal
- ^c La diferencia con el intervalo de confianza (IC) fue calculada utilizando el esquema de ponderación de Mantel-Haenszel ajustado a factores de estratificación especificados en el protocolo
- ^d La diferencia es el grupo de EYLEA menos el grupo control
- ^e $p < 0,01$ comparado con el grupo control

Los resultados de los subgrupos evaluables (p. ej., edad, género, raza, HbA1c basal, agudeza visual basal) para el porcentaje de pacientes que alcanzaron una mejoría de ≥ 2 niveles en la ETDRS-DRSS de la visita basal en la semana 100 fueron, en general, consistentes con los de la población general.

PANORAMA

El ensayo PANORAMA evaluó la seguridad y la eficacia de EYLEA en un ensayo controlado, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego en pacientes con retinopatía diabética no proliferativa (RDNP) de moderadamente severa a severa (ETDRS-DRSS de 47 o 53), sin EMD con involucramiento central (EMD-IC). Un total de 402 pacientes aleatorizados fueron evaluables para eficacia. Las visitas por protocolo tuvieron lugar cada 28 ± 7 días para las primeras 5 visitas y luego cada 8 semanas (56 ± 7 días). Las edades de los pacientes fueron de 25 a 85 años de edad con una media de 55,7 años.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1:1:1 a 1 de 3 regímenes de dosis: 1) 3 inyecciones iniciales mensuales de EYLEA 2 mg seguidas de una inyección luego de 8 semanas y posteriormente, una inyección cada 16 semanas (EYLEA 2Q16); 2) 5 inyecciones mensuales de EYLEA 2 mg seguidas de una inyección cada 8 semanas (EYLEA 2Q8); y 3) tratamiento simulado.

La variable principal de eficacia fue el porcentaje de pacientes que mejoraron ≥ 2 niveles en la DRSS desde el valor basal a la semana 24 en los grupos combinados de EYLEA y a la semana 52 en los grupos 2Q16 y 2Q8 individualmente frente al grupo con tratamiento simulado. Una variable de evaluación secundaria clave fue el porcentaje de pacientes que desarrollaron la variable compuesta de retinopatía diabética proliferativa o neovascularización del segmento anterior hasta la semana 52.

En la semana 52, la eficacia en los grupos 2Q16 y 2Q8 fue superior a la del grupo con tratamiento simulado (ver Tabla 10 y Tabla 11). El porcentaje de pacientes con una mejoría de ≥ 2 niveles a lo largo del tiempo se muestra en la Figura 18.

Tabla 10: porcentaje de pacientes que alcanzaron una mejoría de ≥ 2 niveles en la ETDRS-DRSS desde la visita basal en las semanas 24 y 52 en el ensayo PANORAMA

	PANORAMA				
	Semana 24		Semana 52		
	EYLEA combinados	Control (tratamiento simulado)	EYLEA 2Q16	EYLEA 2Q8	Control (tratamiento simulado)
Grupo de análisis completo	N=269	N=133	N=135	N=134	N=133
Porcentaje de pacientes con una mejoría de ≥ 2 niveles en la ETDRS-DRSS desde el valor basal (%)	58 %	6 %	65 %	80 %	15 %
Diferencia ajustada ^a (%) (IC del 95 %) ^b	52 % ^c (45, 60)		50 % ^c (40, 60)	65 % ^c (56, 74)	

Los valores de ETDRS-DRSS post basales no calificables fueron tratados como ausentes y fueron imputados utilizando los últimos valores de ETDRS-DRSS calificables (incluidos los valores basales si todos los valores post basales estaban ausentes o eran no calificables)

- ^a La diferencia es el grupo de EYLEA menos el grupo con tratamiento simulado
- ^b La diferencia con el IC fue calculada utilizando el esquema de ponderación Mantel-Haenszel ajustado a la variable de estratificación de DRSS basal
- ^c $p < 0,01$ comparado con el grupo control. El valor de p fue calculado utilizando una prueba bilateral de Cochran-Mantel-Haenszel ajustado a la variable de estratificación de DRSS basal

Figura 18: porcentaje de pacientes que alcanzaron una mejoría de ≥ 2 niveles en el puntaje de la ETDRS-DRSS desde la visita basal hasta la semana 52 en el ensayo PANORAMA

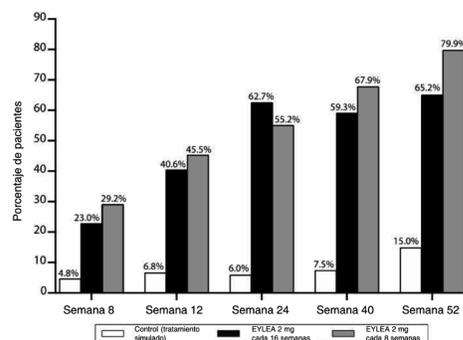


Tabla 11: efecto de EYLEA sobre el empeoramiento de la retinopatía diabética hasta la semana 52 en el ensayo PANORAMA

	EYLEA 2Q16	EYLEA 2Q8	Control (tratamiento simulado)
Grupo de análisis completo	N=135	N=134	N=133
Variable de evaluación compuesta de desarrollo de RDP o NVSA ^a			
Tasa del evento ^b	4,0 % ^d	2,4 % ^d	20,1 %
Tasa de riesgo	0,15	0,12	
Desarrollo de retinopatía diabética proliferativa ^c			
Tasa del evento ^b	1,6 % ^d	0,0 % ^d	11,9 %
Tasa de riesgo	0,11	0,00	

RDP = Retinopatía diabética proliferativa; NVSA = Neovascularización del segmento anterior

- ^a Diagnosticado por el Centro de lectura de imágenes o por el Investigador hasta la semana 52
- ^b Estimada utilizando el método de Kaplan-Meier
- ^c Definido como empeoramiento de ≥ 2 niveles en el puntaje de la ETDRS-DRSS hasta la semana 52
- ^d $p < 0,01$ comparado con el grupo control

14.6 Retinopatía de la prematuridad (ROP)

Los datos de eficacia y seguridad de EYLEA en ROP derivan de dos ensayos (BUTTERFLEYE y FIREFLEYE/FIREFLEYE NEXT). BUTTERFLEYE fue un ensayo de 52 semanas. FIREFLEYE incluyó 24 semanas de tratamiento y seguimiento. FIREFLEYE NEXT fue un ensayo observacional de seguimiento del ensayo FIREFLEYE hasta la semana 52.

Ambos ensayos, BUTTERFLEYE y FIREFLEYE, evaluaron la eficacia, seguridad y tolerabilidad de EYLEA en dos ensayos abiertos, aleatorizados, de 2 brazos paralelos. Estos ensayos se realizaron en niños prematuros con ROP y proporcionaron una comparación entre el tratamiento con EYLEA y la terapia de fotocoagulación con láser. Cada ojo eligible recibió el tratamiento del ensayo asignado en la visita basal. Se administró retratamiento y/o tratamiento de rescate en los casos en que fue necesario en base a criterios preespecificados. El tratamiento de rescate podía potencialmente incluir el tratamiento alternativo (EYLEA o láser). El retratamiento con aflibercept, en los casos en que fue necesario, se administró hasta 2 veces en el ojo correspondiente, con al menos 28 días entre inyecciones consecutivas.

Los pacientes elegibles tenían una edad gestacional al nacer máxima de 32 semanas o un peso máximo al nacer de 1500 g, tenían que pesar >800 g el día del tratamiento y tenían que ser naïve al tratamiento de la ROP, según la Clasificación Internacional de la Retinopatía en Prematuros (CI-ROP 2005) en al menos un ojo con uno de los siguientes hallazgos retinianos:

- ROP Zona I Estadio 1+, 2+, 3 o 3+, o
- ROP Zona II Estadio 2+ o 3+, o
- AP-ROP (ROP agresiva posterior)

La variable de evaluación primaria de cada estudio fue el porcentaje de pacientes con ausencia de ROP activa y los resultados estructurales desfavorables (desprendimiento de retina, agujero macular, pliegue macular, opacidad retrolental) en la semana 52 de edad cronológica.

En el ensayo BUTTERFLEYE, los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 3:1 para recibir 1 de 2 regímenes de tratamiento: 1) EYLEA 0,4 mg en la visita basal y, de ser necesario, hasta 2 inyecciones adicionales y 2) fotocoagulación con láser en cada ojo en la visita basal y, de ser necesario, retratamiento. En FIREFLEYE, los pacientes fueron aleatorizados a los dos mismos tratamientos, pero en una proporción 2:1. Se administró tratamiento de rescate en los casos en que fue necesario en base a criterios preespecificados. En ambos ensayos, más del 92 % de todos los pacientes tratados en el grupo con aflibercept recibieron inyecciones bilaterales durante el estudio.

Los resultados a la semana 52 de edad cronológica de los ensayos BUTTERFLEYE y FIREFLEYE/FIREFLEYE NEXT se muestran en la Tabla 12 a continuación.

El porcentaje de pacientes sin reactivaciones clínicamente significativas de la ROP que tampoco desarrollaron resultados estructurales desfavorables fue más alto en cada brazo de cada ensayo de lo que se hubiera esperado en niños sin tratamiento. Ninguno de los ensayos demostró superioridad de un brazo comparado con el otro. Ninguno de los ensayos demostró inferioridad de un brazo comparado con el otro.

Tabla 12: resultados de eficacia en la semana 52 de edad cronológica en los ensayos BUTTERFLEYE y FIREFLEYE/FIREFLEYE NEXT

	BUTTERFLEYE ^a		FIREFLEYE/FIREFLEYE NEXT ^a	
	EYLEA 0,4 mg	Láser	EYLEA 0,4 mg	Láser
Grupo de análisis completo ^b				
	N=93	N=27	N=75	N=38
Resultados de eficacia				
Porcentaje de pacientes con ausencia de ROP activa y resultados estructurales desfavorables (%)	79,6 %	77,8 %	78,7 %	81,6 %
Diferencia ajustada ^c (%) (IC del 95,1 %)	1,81 % (-15,7; 19,3)		-1,88 % (-17,0; 13,2)	

^a En caso de tratamiento bilateral, el éxito se alcanzó solo si ambos ojos alcanzaron la variable de evaluación primaria. El intervalo entre dos dosis del tratamiento administradas en un mismo ojo debía ser de al menos 28 días.

^b Incluyó los pacientes que habían sido aleatorizados y tratados en los ensayos BUTTERFLEYE y FIREFLEYE/FIREFLEYE NEXT. Esta fue la población del análisis primario de acuerdo con el Plan de análisis estadístico.

^c La diferencia con el intervalo de confianza (IC) fue calculada utilizando el esquema de ponderación de Mantel-Haenszel ajustado al estado basal de la ROP. Criterio de éxito: límite inferior del IC del 95,1 % superior a -5 %.

16 SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

16.1 Suministro

Cada jeringa precargada o vial contiene una solución límpida, de incolora a amarillo pálido para uso en un único ojo. EYLEA es suministrado en las siguientes presentaciones [ver Posología y administración (2.1), (2.2), (2.3), (2.4) y (2.9)]. Descartar el resto del medicamento no utilizado.

NÚMERO NDC	TIPO DE CAJA	CONTENIDO DE LA CAJA
61755-005-01	Jeringa precargada	un blíster con una jeringa de vidrio estéril precargada monodosis de EYLEA 2 mg (0,05 ml de una solución de 40 mg/ml) una información de prescripción
61755-005-02	Kit con un vial y componentes para la inyección	un vial de vidrio monodosis de EYLEA 2 mg (0,05 ml de una solución de 40 mg/ml) una aguja con filtro de 18 G × 1½ pulgadas, 5 micras, para extraer el contenido del vial una aguja para inyección de 30 G × ½ pulgadas para la inyección intravítrea una jeringa de 1 ml para la administración una información de prescripción

16.2 Almacenamiento y manipulación

Refrigerar EYLEA a una temperatura entre 2 °C y 8 °C (36 °F a 46 °F). No congelar. No utilizar más allá de la fecha impresa en la caja y en la etiqueta del envase. Conservar en la caja original hasta el momento de su uso para protegerlo de la luz. No abrir el blíster sellado hasta el momento en que va a ser utilizado.

17 INFORMACIÓN PARA EL ASESORAMIENTO DE PACIENTES

En los días posteriores a la administración de EYLEA, los pacientes se encuentran en riesgo de desarrollar endoftalmítis, desprendimiento de retina o vasculitis retiniana con o sin oclusión. Si el ojo se pone rojo, sensible a la luz, dolorido o se desarrolla un cambio en la visión, indicar al paciente y/o sus cuidadores que deben buscar asistencia inmediata de un oftalmólogo [ver Advertencias y precauciones (5.1)].

Los pacientes pueden llegar a experimentar alteraciones visuales transitorias luego de una inyección intravítrea con EYLEA y las evaluaciones oculares asociadas [ver Reacciones adversas (6)]. Indicar a los pacientes que no deben conducir o utilizar maquinarias hasta que la función visual se haya recuperado lo suficiente.

En niños con ROP, el tratamiento con EYLEA requerirá de períodos prolongados de monitoreo de la ROP.

REGENERON

Fabricado por:

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

777 Old Saw Mill River Road

Tarrytown, NY 10591-6707

Número de licencia en EE. UU.: 1760

Para información sobre la patente:

<https://www.regeneron.com/downloads/us-patent-products.pdf>

EYLEA es una marca registrada de Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

© 2024, Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

Todos los derechos reservados.

Fecha de revisión: octubre de 2024

US.EYL.24.10.0011