

PUNTOS MÁS IMPORTANTES DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

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

EYLEA® HD (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 HD 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 diabético (EMD) (1.2)
- Retinopatía diabética (RD) (1.3)

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- **Degeneración macular asociada a la edad (nDMA) neovascular (exudativa)**
 - La dosis recomendada de EYLEA HD es de 8 mg (0,07 ml de una solución de 114,3 mg/ml) administrada via inyección intravítrea cada 4 semanas (aproximadamente cada 28 días +/- 7 días) para las tres primeras dosis, seguido de 8 mg (0,07 ml de una solución de 114,3 mg/ml) via inyección intravítrea cada 8 a 16 semanas, +/- 1 semana. (2.2)
- **Edema macular diabético (EMD)**
 - La dosis recomendada de EYLEA HD es de 8 mg (0,07 ml de una solución de 114,3 mg/ml) administrada via inyección intravítrea cada 4 semanas (aproximadamente cada 28 días +/- 7 días) para las tres primeras dosis, seguido de 8 mg (0,07 ml de una solución de 114,3 mg/ml) via inyección intravítrea cada 8 a 16 semanas, +/- 1 semana. (2.3)

Retinopatía diabética (RD)

- La dosis recomendada de EYLEA HD es de 8 mg (0,07 ml de una solución de 114,3 mg/ml) administrada via inyección intravítrea cada 4 semanas (aproximadamente cada 28 días +/- 7 días) para las tres primeras dosis, seguido de 8 mg (0,07 ml de una solución de 114,3 mg/ml) via inyección intravítrea cada 8 a 12 semanas, +/- 1 semana. (2.4)

PRESENTACIÓN Y CONCENTRACIONES

- Inyección: 8 mg (0,07 ml de una solución de 114,3 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 que reporten inmediatamente cualquier síntoma compatible con endoftalmitis, desprendimiento de retina o vasculitis retiniana y se los debe tratar adecuadamente. (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)
- Existe un riesgo potencial de eventos tromboembólicos arteriales luego del uso intravítreo de inhibidores del VEGF. (5.3)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 3\%$) reportadas en pacientes tratados con EYLEA HD fueron catarata, hemorragia conjuntival, presión intraocular elevada, molestia visual/dolor ocular/irritación ocular, visión borrosa, flotadores vítreos, desprendimiento vítreo, defecto del epitelio corneal y hemorragia retiniana. (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 diabético (EMD)
- 1.3 Retinopatía diabética (RD)

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Instrucciones importantes sobre la inyección
- 2.2 Degeneración macular asociada a la edad (nDMA) neovascular (exudativa)
- 2.3 Edema macular diabético (EMD)
- 2.4 Retinopatía diabética (RD)
- 2.5 Preparación para la administración
- 2.6 Procedimiento para la inyección

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 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 diabético (EMD)
- 14.3 Retinopatía diabética (RD)

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 en la información de prescripción completa no se encuentran listadas.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

EYLEA HD está indicado para el tratamiento de:

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

1.2 Edema macular diabético (EMD)

1.3 Retinopatía diabética (RD)

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Instrucciones importantes sobre la inyección

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

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

EYLEA HD se encuentra disponible embalado de la siguiente forma:

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

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

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

La dosis recomendada de EYLEA HD es de 8 mg (0,07 ml de una solución de 114,3 mg/ml) administrada via inyección intravítrea cada 4 semanas (aproximadamente cada 28 días +/- 7 días) para las tres primeras dosis, seguido de 8 mg (0,07 ml de una solución de 114,3 mg/ml) via inyección intravítrea cada 8 a 16 semanas, +/- 1 semana.

2.3 Edema macular diabético (EMD)

La dosis recomendada de EYLEA HD es de 8 mg (0,07 ml de una solución de 114,3 mg/ml) administrada via inyección intravítrea cada 4 semanas (aproximadamente cada 28 días +/- 7 días) para las tres primeras dosis, seguido de 8 mg (0,07 ml de una solución de 114,3 mg/ml) via inyección intravítrea cada 8 a 16 semanas, +/- 1 semana.

2.4 Retinopatía diabética (RD)

La dosis recomendada de EYLEA HD es de 8 mg (0,07 ml de una solución de 114,3 mg/ml) administrada via inyección intravítrea cada 4 semanas (aproximadamente cada 28 días +/- 7 días) para las tres primeras dosis, seguido de 8 mg (0,07 ml de una solución de 114,3 mg/ml) via inyección intravítrea cada 8 a 12 semanas, +/- 1 semana.

2.5 Preparación para la administración

Cada vial de vidrio de EYLEA HD se puede usar por única vez en un solo ojo. Descartar el resto del medicamento no utilizado. EYLEA HD no contiene ningún conservante antimicrobiano. La extracción de múltiples dosis de un único vial puede aumentar el riesgo de contaminación y posterior infección.

No utilizar si la caja o sus componentes se encuentran vencidos, dañados o han sido alterados.

Verificar la etiqueta del vial para asegurarse de tener la concentración correcta de aflibercept.

Preparar la inyección intravítrea con los siguientes dispositivos médicos de un solo uso.

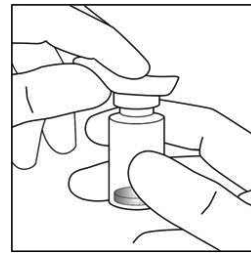
- una aguja con filtro estéril de 5 micras (18 G × 1½ pulgadas)
 - una jeringa Luer Lock de 1 ml (con marca para medir 0,07 ml)
 - una aguja estéril para inyección (30 G × ½ pulgada)
1. Los productos farmacológicos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas o decoloración antes de su administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. **No utilizar el vial si se observan partículas, turbiedad o decoloración.**
 2. Retirar la tapa protectora plástica del vial (ver Figura 1).

Figura 1:



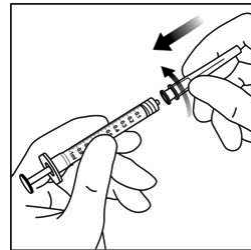
3. Limpiar la parte superior del vial con un paño con alcohol (ver Figura 2).

Figura 2:



4. Utilizar una técnica aséptica para realizar los pasos 4 a 11. Tomar la aguja con filtro de 5 micras (18 G × 1½ pulgadas) y la jeringa de 1 ml de la caja. Fijar la aguja con filtro en la jeringa enroscándola en la punta de la jeringa Luer Lock (ver Figura 3).

Figura 3:



5. 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.
6. Extraer la totalidad del contenido del vial de EYLEA HD 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 4a y Figura 4b).

Figura 4a:

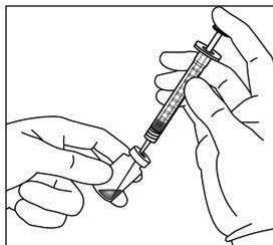
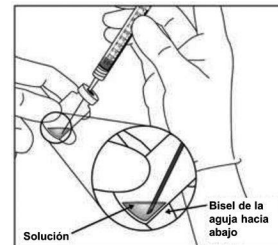
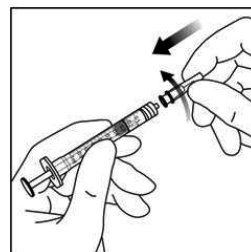


Figura 4b:



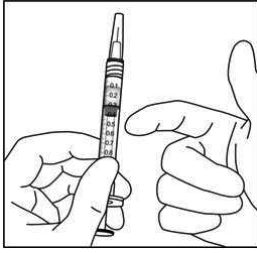
7. Asegurarse de que el vástago del émbolo esté suficientemente retirado hacia atrás al vaciar el vial a fin de vaciar por completo la aguja con filtro.
8. Retirar la aguja con filtro de la jeringa y desecharla de forma adecuada. **Nota:** la aguja con filtro **no** debe utilizarse para la inyección intravítrea.
9. Tomar la aguja para inyección de 30 G × ½ pulgada de la caja y fijarla a la jeringa enroscándola con firmeza en la punta de la jeringa Luer Lock (ver Figura 5).

Figura 5:



10. Mantener la jeringa con la aguja apuntando hacia arriba y 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 6).

Figura 6:



11. Para eliminar todas las burbujas y expulsar el exceso de medicamento, empujar lentamente el émbolo de forma que la punta del émbolo se alinee con la línea de la jeringa que indica 0,07 ml (ver Figura 7a y Figura 7b).

Figura 7a:

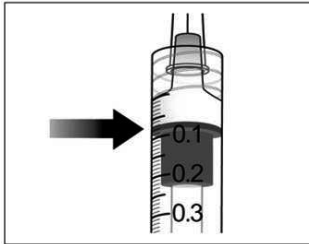
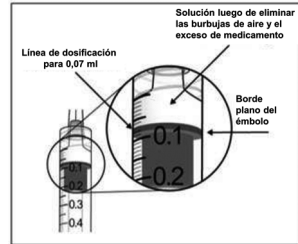


Figura 7b:



2.6 Procedimiento para la inyección

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). Previa 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 que sugiera 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. En caso de que el ojo contralateral requiera tratamiento, debe utilizarse un nuevo vial y debe cambiarse el campo estéril (incluidos jeringa, guantes, paños, espéculo para párpado, aguja con filtro y aguja para inyección, nuevos) antes de la administración de EYLEA HD en el otro ojo.

Luego de la inyección, descartar cualquier resto de medicamento no utilizado o material de descarte de acuerdo con las regulaciones locales.

3 PRESENTACIÓN Y CONCENTRACIONES

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

- Inyección: 8 mg (0,07 ml de una solución de 114,3 mg/ml) en un vial de vidrio para una dosis única

4 CONTRAINDICACIONES

4.1 Infecciones oculares o perioculares

EYLEA HD está contraindicado para pacientes con infecciones oculares o perioculares.

4.2 Inflamación intraocular activa

EYLEA HD está contraindicado para pacientes con inflamación intraocular activa.

4.3 Hipersensibilidad

EYLEA HD 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 Endoftalmítis, desprendimientos de retina y vasculitis retiniana con o sin oclusión

Las inyecciones intravítreas, incluidas aquellas con aflibercept, han sido asociadas a endoftalmítis 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 deben emplear técnicas de inyección asépticas adecuadas al administrar EYLEA HD. Debe indicarse a los pacientes y/o sus cuidadores que deben reportar inmediatamente cualquier signo y/o síntoma compatible con endoftalmítis, desprendimiento de retina o vasculitis retiniana y los mismos deben ser tratados apropiadamente [ver Posología y administración (2.6) 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 aquellas de EYLEA HD [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 (2.6)].

5.3 Eventos tromboembólicos

Existe un riesgo potencial de eventos tromboembólicos arteriales (ETA) luego del uso intravítreo de inhibidores del VEGF, incluido EYLEA HD. 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 el ensayo de DMA exudativa (PULSAR) desde la visita basal hasta la semana 48 fue de 0,4 % (3 de 673) en el grupo combinado de pacientes tratados con EYLEA HD en comparación con el 1,5 % (5 de 336) en los pacientes tratados con EYLEA 2 mg. La incidencia de eventos tromboembólicos reportados en el ensayo de EMD (PHOTON) desde la visita basal hasta la semana 48 fue de 3,1 % (15 de 491) en el grupo combinado de pacientes tratados con EYLEA HD en comparación con el 3,6 % (6 de 167) en los pacientes tratados con EYLEA 2 mg.

6 REACCIONES ADVERSAS

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

- Hipersensibilidad [ver Contraindicaciones (4.3)]
- Endoftalmítis, 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 (5.3)]

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 1164 pacientes fueron tratados con EYLEA HD y 503 pacientes fueron tratados con EYLEA 2 mg en dos ensayos clínicos. Las reacciones adversas más comunes reportadas en ≥ 3 % de los pacientes tratados con EYLEA HD fueron catarata, hemorragia conjuntival, presión intraocular elevada, molestia visual/dolor ocular/irritación ocular, visión borrosa, flotadores vítreos, desprendimiento vítreo, defecto del epitelio corneal y hemorragia retiniana. Los datos descriptos a continuación reflejan la exposición a EYLEA HD o EYLEA 2 mg en ensayos clínicos controlados (PULSAR y PHOTON), cada uno durante 48 semanas [ver Ensayos clínicos (14.1, 14.2)].

Tabla 1: reacciones adversas (≥1 %) en al menos un grupo de los ensayos PULSAR o PHOTON

Reacciones adversas	PULSAR			PHOTON		
	EYLEA HD cada 12 semanas	EYLEA HD cada 16 semanas	EYLEA 2 mg cada 8 semanas	EYLEA HD cada 12 semanas	EYLEA HD cada 16 semanas	EYLEA 2 mg cada 8 semanas
	n=335	n=338	n=336	n=328	n=163	n=167
Catarata ^a	4 %	4 %	4 %	3 %	6 %	3 %
Hemorragia conjuntival ^a	3 %	2 %	1 %	4 %	4 %	4 %
Presión intraocular elevada ^a	4 %	4 %	2 %	3 %	1 %	4 %
Molestia visual/dolor ocular/irritación ocular ^a	3 %	3 %	2 %	4 %	2 %	4 %
Visión borrosa ^a	4 %	6 %	7 %	3 %	3 %	4 %
Flotadores vítreos ^a	1 %	4 %	3 %	5 %	2 %	3 %
Desprendimiento vítreo ^a	2 %	3 %	2 %	4 %	2 %	1 %
Defecto del epitelio corneal ^a	2 %	2 %	3 %	3 %	6 %	1 %
Hemorragia retiniana	3 %	3 %	4 %	0	4 %	1 %
Inflamación intraocular ^a	1 %	1 %	1 %	1 %	0	1 %
Desgarro del epitelio pigmentario retiniano/epiteliopatía ^a	2 %	1 %	2 %	<1 %	0	0
Hemorragia vítrea	<1 %	1 %	1 %	2 %	1 %	1 %
Desprendimiento de retina ^a	1 %	<1 %	0	<1 %	1 %	0
Sensación de cuerpo extraño en los ojos ^a	1 %	1 %	2 %	<1 %	0	0
Desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano ^a	1 %	1 %	2 %	0	0	0

^a Representa el agrupamiento de términos relacionados

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) reportadas en <1 % de los participantes tratados con EYLEA HD fueron hiperemia ocular (incluidos los eventos adversos de hiperemia conjuntival, irritación conjuntival, hiperemia ocular), lagrimeo excesivo, edema de párpado, hipersensibilidad (incluidos los eventos adversos de erupción, urticaria, prurito), desgarro de retina y hemorragia en el sitio de 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 HD 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 de aproximadamente 0,9 veces la exposición farmacocinética estimada de la población en humanos tras una dosis intravítrea de 8 mg (*ver Datos*).

Los estudios de reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta en humanos y no se sabe si EYLEA HD 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 HD puede representar un riesgo para el desarrollo embriofetal humano. EYLEA HD 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 ensayos 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 ensayos 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 de aproximadamente 0,9 veces la exposición sistémica (AUC) farmacocinética estimada de la población en humanos tras una dosis intravítrea de 8 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 HD 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 HD y cualquier posible efecto adverso sobre el niño lactante a causa del EYLEA HD.

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 4 meses luego de la última inyección intravítrea de EYLEA HD.

Infertilidad

No hay información en relación a los efectos de EYLEA HD 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 91 veces más alta (en base al AUC para aflibercept libre) que el nivel sistémico correspondiente estimado en base al análisis farmacocinético de la población en humanos tras una dosis intravítrea de 8 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

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de EYLEA HD en pacientes pediátricos.

8.5 Uso geriátrico

En PULSAR, aproximadamente el 90 % (604/673) de los pacientes en los grupos HDq12 y HDq16 tenía 65 años de edad o más y aproximadamente el 51 % (343/673) tenía 75 años de edad o más.

En PHOTON, aproximadamente el 44 % (214/491) de los pacientes en los grupos HDq12 y HDq16 tenía 65 años de edad o más y aproximadamente el 10 % (50/491) tenía 75 años de edad o más.

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 dimerica 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 HD (aflibercept) es una solución estéril, de límpida a ligeramente opalescente y de incolora a amarillo pálido. EYLEA HD se suministra como una solución acuosa estéril para inyección intravítrea en un vial de vidrio para una única dosis diseñada para proporcionar 0,07 ml (70 microlitros) de solución que contiene 8 mg de aflibercept en un buffer que contiene clorhidrato de arginina (0,737 mg), histidina (0,04 mg), clorhidrato de L-histidina monohidrato (0,093 mg), polisorbato 20 (0,021 mg), sucrosa (3,5 mg) y agua para inyección con un pH de 5.8. EYLEA HD no contiene ningún conservante antimicrobiano.

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

El espesor retiniano aumentado, evaluado mediante tomografía de coherencia óptica (OCT), está asociado a la nDMA y al EMD. Se observaron reducciones en el espesor macular central (CST) en todas las ramas de tratamiento a lo largo de los dos ensayos Fase 3 en nDMA y EMD.

12.3 Farmacocinética

EYLEA HD se administra de forma intravítrea para ejercer efectos locales en el ojo. Luego de la administración intravítrea de EYLEA HD en los pacientes con DMA exudativa 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, 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

Dado que no se han observado diferencias farmacocinéticas relevantes entre las poblaciones con nDMA y EMD, en base a un análisis de los datos farmacocinéticos de estas poblaciones, los parámetros farmacocinéticos estimados se presentan para las dos poblaciones combinadas. Luego de la administración intravítrea unilateral de 8 mg de aflibercept, la C_{max} media (DE) de aflibercept libre en plasma fue de 0,30 (0,27) mg/L, y la mediana de tiempo para alcanzar la concentración máxima en plasma fue de 2,9 días. La acumulación de aflibercept libre en plasma luego de tres dosis intravítreas iniciales mensuales fue mínima (tasa de acumulación media de 1,2); posteriormente, no se observó acumulación adicional.

El volumen de distribución de aflibercept libre luego de la administración intravenosa (I.V.) de aflibercept es de aproximadamente 7 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. El tiempo medio para alcanzar concentraciones no cuantificables de aflibercept libre en plasma para 8 mg administrados de forma intravítrea fue de 3,5 semanas.

Poblaciones específicas

Daño renal y hepático

El análisis farmacocinético de la población reveló que las exposiciones sistémicas a aflibercept en pacientes con daño renal leve a severo (eGFR 15 a <90 ml/min, estimado utilizando la ecuación Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration [CKD-EPI] para eGFR) eran similares a aquellos con función renal normal. El daño hepático leve no tuvo influencia sobre las exposiciones sistémicas al aflibercept en comparación con pacientes con función hepática normal. No hay datos disponibles para pacientes con daño hepático moderado y severo. No es necesario realizar ajustes de dosis en relación al estado del daño renal o hepático.

Otros

No es necesario realizar ajustes de dosis para ninguna de las poblaciones estudiadas (p. ej. edad y raza).

12.6 Inmunogenicidad

La incidencia observada de anticuerpos antidroga depende fuertemente de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Las diferencias entre los métodos de análisis impiden realizar comparaciones significativas entre la incidencia de anticuerpos antidroga en los ensayos descriptos a continuación y la incidencia de anticuerpos antidroga para otros productos.

Durante el tratamiento de 48 semanas con aflibercept administrado IVT, la incidencia de la formación de anticuerpos anti-aflibercept en los grupos de tratamiento con 8 mg fue de 2,7 % (25/937 participantes con nDMA [PULSAR] o EMD [PHOTON]).

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. Todos los cambios fueron revertidos dentro de las 20 semanas posteriores a la suspensión del tratamiento. 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 que era 91 veces más alta que la exposición sistémica farmacocinética estimada en la población de humanos tras una dosis intravítrea de 8 mg.

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, 4 o 7 mg por ojo. Al NOAEL de 0,5 mg por ojo en monos, la exposición sistémica (AUC) para aflibercept libre fue aproximadamente 3 veces más alta que la exposición farmacocinética estimada de la población observada en humanos tras una dosis intravítrea de 8 mg. No se observaron efectos similares en los 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 HD fueron evaluadas en un ensayo aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con comparador activo (PULSAR) en pacientes naïve con nDMA. Se trató un total de 1009 pacientes (673 con EYLEA HD) que fueron analizados para eficacia. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1:1 a 1 de 3 grupos de tratamiento: 1) EYLEA HD administrado cada 12 semanas luego de 3 dosis iniciales mensuales (HDq12); 2) EYLEA HD administrado cada 16 semanas luego de 3 dosis iniciales mensuales (HDq16); 3) EYLEA 2 mg administrado cada 8 semanas (2q8) luego de 3 dosis iniciales mensuales. En los grupos con EYLEA HD, los pacientes podían ser tratados hasta con una frecuencia de cada 8 semanas en base a criterios visuales y anatómicos definidos en el protocolo, comenzando en la semana 16. Los pacientes tenían entre 50 y 96 años de edad con una media de 74,5 años. En la visita basal, la agudeza visual media fue de aproximadamente 60 letras (rango: 24 a 78 letras).

La variable principal de eficacia fue el cambio en la MAVC desde el valor basal en la semana 48 medida mediante el test de puntuación de letras del Estudio del Tratamiento Temprano de la Retinopatía Diabética (ETDRS).

Tanto el tratamiento HDq12 como el HDq16, mostraron ser no inferiores y clínicamente equivalentes al tratamiento 2q8 en lo que respecta al cambio en la puntuación de la MAVC en la semana 48 utilizando el margen de no inferioridad preestablecido de 4 letras. Para los pacientes que completaron la semana 48, la cantidad media de inyecciones administradas fue de 5,2 en el grupo HDq16 (n=312), 6,1 en el grupo HDq12 (n=316) y 6,9 en el grupo EYLEA q8 (n=309). Los resultados detallados del análisis del ensayo PULSAR se muestran en la Tabla 2 y en la Figura 8 debajo.

Los resultados de eficacia en todos los subgrupos (p. ej. edad, género, región geográfica, etnia, raza, MAVC basal y tipo de lesión) fueron consistentes con los de la población general.

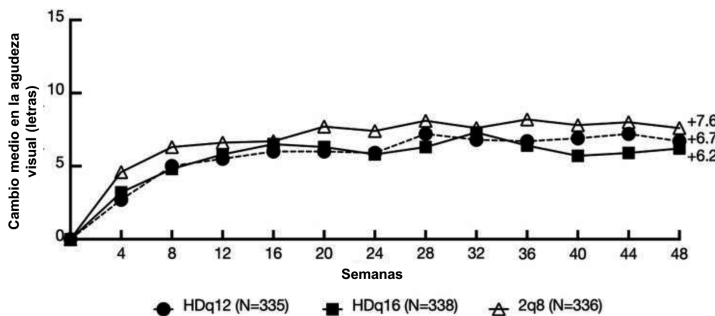
Tabla 2: resultados de eficacia (Grupo de análisis completo) del ensayo PULSAR

Resultados de eficacia	EYLEA HDq12	EYLEA HDq16	EYLEA 2q8
Grupo de análisis completo ^a	N=335	N=338	N=336
Cambio medio en la MAVC medida mediante el test de puntuación de letras ETDRS desde el valor basal (DE) en la semana 48 ^b	6,7 (12,6)	6,2 (11,7)	7,6 (12,2)
Cambio medio de MC (EE) desde el valor basal ^c	6,1 (0,8)	5,9 (0,7)	7,0 (0,7)
Diferencia en la media de MC (IC del 95 %) ^c	-1,0 (-2,9; 0,9)	-1,1 (-3,0; 0,7)	

MAVC = Mejor Agudeza Visual Corregida; ETDRS = Estudio del Tratamiento Temprano de la Retinopatía Diabética [Early Treatment Diabetic Retinopathy Study]; DE = Desviación estándar; MC = Mínimos cuadrados; EE = Error estándar; IC = Intervalo de confianza; MMRM = Modelo mixto para medidas repetidas

- ^a El Grupo de análisis completo (FAS) incluye a todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos 1 dosis de la medicación del estudio
- ^b Valores observados en la semana 48: n=299 para HDq12; n=289 para HDq16; n=285 para 2q8
- ^c Estimación en base al modelo MMRM, calculada para las diferencias de HDq12 menos 2q8 y HDq16 menos 2q8, respectivamente, con un IC bilateral del 95 %

Figura 8: cambio medio en la MAVC desde el valor basal medida mediante el test de puntuación de letras ETDRS por visita hasta la semana 48 (Casos observados)



14.2 Edema macular diabético (EMD)

La seguridad y la eficacia de EYLEA HD fueron evaluadas en un ensayo aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con comparador activo (PHOTON) en pacientes con EMD con compromiso del centro de la mácula. Se trató un total de 658 pacientes (491 con EYLEA HD) que fueron analizados para eficacia. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 2:1:1 a 1 de 3 grupos de tratamiento: 1) EYLEA HD administrado cada 12 semanas luego de 3 dosis iniciales mensuales (HDq12); 2) EYLEA HD administrado cada 16 semanas luego de 3 dosis iniciales mensuales (HDq16); 3) EYLEA 2 mg administrado cada 8 semanas (2q8) luego de 5 dosis iniciales mensuales. En los grupos con EYLEA HD, los pacientes podían ser tratados hasta con una frecuencia de cada 8 semanas en base a criterios visuales y anatómicos definidos en el protocolo, comenzando en la semana 16. Las edades de los pacientes fueron de 24 a 90 años de edad con una media de 62,3 años. Un total de 44 % de los pacientes había sido tratado previamente por EMD. En la visita basal, la agudeza visual media general fue de 63 letras (rango: 24 a 79 letras).

La variable principal de eficacia fue el cambio en la MAVC desde el valor basal en la semana 48 medida mediante el test de puntuación de letras ETDRS. Tanto el tratamiento HDq12 como el HDq16, mostraron ser no inferiores y clínicamente equivalentes al tratamiento 2q8 en lo que respecta al cambio en la puntuación de la MAVC en la semana 48 utilizando el margen de no inferioridad preestablecido de 4 letras. Para los pacientes que completaron la semana 48, la cantidad media de inyecciones administradas fue de 5,0 en el grupo HDq16 (n=155), 6,0 en el grupo HDq12 (n=298) y 7,9 en el grupo EYLEA q8 (n=156). Los resultados detallados del análisis del ensayo PHOTON se muestran en la Tabla 3 y en la Figura 9 debajo.

Tabla 3: resultados de eficacia (Grupo de análisis completo) del ensayo PHOTON

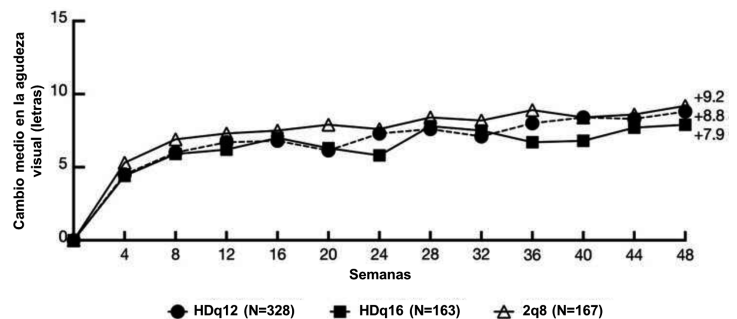
Resultados de eficacia	EYLEA HDq12	EYLEA HDq16	EYLEA 2q8
Grupo de análisis completo ^a	N=328	N=163	N=167
Cambio medio en la MAVC medida mediante el test de puntuación de letras ETDRS desde el valor basal (DE) en la semana 48 ^b	8,8 (9,0)	7,9 (8,4)	9,2 (9,0)
Cambio medio de MC (EE) desde el valor basal ^c	8,1 (0,6)	7,2 (0,7)	8,7 (0,7)
Diferencia en la media de MC (IC del 95 %) ^c	-0,6 (-2,3; 1,1)	-1,4 (-3,3; 0,4)	

MAVC = Mejor Agudeza Visual Corregida; ETDRS = Estudio del Tratamiento Temprano de la Retinopatía Diabética [Early Treatment Diabetic Retinopathy Study]; DE = Desviación estándar; MC = Mínimos cuadrados; EE = Error estándar; IC = Intervalo de confianza; MMRM = Modelo mixto para medidas repetidas.

- ^a El FAS incluye a todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos 1 dosis de la medicación del estudio
- ^b Valores observados en la semana 48: n=277 para HDq12; n=149 para HDq16; n=150 para 2q8
- ^c Estimación en base al modelo MMRM, calculada para las diferencias de HDq12 menos 2q8 y HDq16 menos 2q8, respectivamente, con un IC bilateral del 95 %

Los resultados de eficacia en todos los subgrupos (p. ej. edad, género, región geográfica, etnia, raza, MAVC basal, CRT basal y tratamiento previo del EMD) fueron consistentes con los de la población general.

Figura 9: cambio medio en la MAVC desde el valor basal medida mediante el test de puntuación de letras ETDRS por visita hasta la semana 48 (Casos observados)



14.3 Retinopatía diabética (RD)

Los datos de eficacia y seguridad de EYLEA HD para Retinopatía diabética (RD) derivan del ensayo PHOTON.

En el ensayo PHOTON, uno de los resultados de eficacia principales fue el cambio en la Escala de severidad de la Retinopatía diabética (ETDRS-DRSS) del Estudio del Tratamiento Temprano de la Retinopatía Diabética (ETDRS). Cada uno de los grupos de EYLEA HD fue comparado con el grupo 2q8 utilizando un margen de NI de 10 %.

El puntaje de la ETDRS-DRSS fue evaluado en la visita basal y luego aproximadamente cada 3 meses durante todo el ensayo [ver Ensayos clínicos (14.2)]. Los puntajes basales de la ETDRS-DRSS fueron, en general, similares en todos los grupos de tratamiento.

Los resultados del análisis de los puntajes de la ETDRS-DRSS de la semana 48 en el ensayo PHOTON se muestran en la Tabla 4 a continuación:

Tabla 4: porcentaje de pacientes que alcanzaron una mejoría de ≥ 2 niveles desde el valor basal en el puntaje de la ETDRS-DRSS en la semana 48 (Grupo de análisis completo) en PHOTON

Resultados de eficacia	EYLEA HDq12	EYLEA HDq16	EYLEA 2q8
Grupo de análisis completo ^a	N=328	N=163	N=167
Porcentaje de pacientes con una mejoría de ≥ 2 niveles en el puntaje de la ETDRS-DRSS desde el valor basal (%) ^b	29 %	20 %	27 %
Diferencia ^c (%) (IC del 95 %)	2 % (-6,6; 10,6)	-8 % (-16,9; 1,8)	

Los valores postbasales de la ETDRS-DRSS faltantes o no calificables fueron imputados utilizando los últimos valores calificables de la ETDRS-DRSS. Los pacientes fueron considerados no respondedores en los casos en que todas las mediciones postbasales fueran faltantes o no calificables. Las mediciones basales faltantes o no calificables no fueron incluidas en el denominador.

^a El FAS incluye a todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos 1 dosis de la medicación del estudio

^b Última observación realizada

^c La diferencia con el intervalo de confianza (IC) fue calculada utilizando el método de ponderación de Mantel-Haenszel

El grupo EYLEA HDq16 no cumplió con los criterios de no inferioridad para el porcentaje de pacientes con una mejoría de ≥ 2 niveles en la ETDRS-DRSS y no es considerado clínicamente equivalente al grupo que recibió EYLEA cada 8 semanas.

Los resultados de los subgrupos (p. ej., edad, género, raza, etnia, MAVC basal y tratamiento previo del EMD) para el porcentaje de pacientes que alcanzaron una mejoría de ≥ 2 niveles en la ETDRS-DRSS desde la visita basal hasta la semana 48 fueron, en general, consistentes con los de la población general.

16 SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

16.1 Suministro

EYLEA HD (afibercept) es una solución límpida a ligeramente opalescente, de incolora a amarillo pálido, disponible en las siguientes presentaciones [ver *Posología y administración* (2.5) y (2.6)]. Cada vial es para un único uso en un solo ojo. Descartar el resto del medicamento no utilizado.

NÚMERO NDC	TIPO DE CAJA	CONTENIDO DE LA CAJA
61755-050-01	Kit con un vial y componentes para la inyección	<ul style="list-style-type: none"> un vial de vidrio monodosis con EYLEA HD 8 mg (0,07 ml de una solución de 114,3 mg/ml) una aguja con filtro de 18 G \times 1½ pulgadas, 5 micras, para extraer el contenido del vial una aguja para inyección de 30 G \times ½ pulgada para la inyección intravítrea una jeringa de 1 ml para la administración una información de prescripción
61755-051-01	Vial único	<ul style="list-style-type: none"> un vial de vidrio monodosis con EYLEA HD 8 mg (0,07 ml de una solución de 114,3 mg/ml) una información de prescripción

16.2 Almacenamiento y manipulación

Refrigerar EYLEA HD 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.

17 INFORMACIÓN PARA EL ASESORAMIENTO DE PACIENTES

En los días posteriores a la administración de EYLEA HD, los pacientes se encuentran en riesgo de desarrollar endoftalmitis, 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 HD 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.

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: octubre de 2024

US.EHD.24.10.0104