

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Eylea 40 mg/ml solución inyectable en jeringa precargada.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de solución inyectable contiene 40 mg de aflibercept*.

Una jeringa precargada contiene un volumen extraíble de al menos 0,09 ml, equivalentes a, al menos, 3,6 mg de aflibercept. Esto proporciona una cantidad utilizable para administrar una dosis única de 0,05 ml que contiene 2 mg de aflibercept a pacientes adultos o una dosis única de 0,01 ml que contiene 0,4 mg de aflibercept a recién nacidos pretérmino.

* Proteína de fusión que consiste en porciones de los dominios extracelulares de los receptores 1 y 2 del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) humano fusionados con la porción Fc de la IgG1 humana, y obtenida en células K1 de ovario de hámster chino (CHO) mediante tecnología de DNA recombinante.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyectable).

Solución transparente, de incolora a amarillo pálido e isosmótica.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Eylea está indicado en adultos para el tratamiento de:

- la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) neovascular (exudativa) (ver sección 5.1).
- la alteración visual debida al edema macular secundario a la oclusión de la vena retiniana (oclusión de la rama venosa retiniana (ORVR) u oclusión de la vena central retiniana (OVCR)) (ver sección 5.1).
- la alteración visual debida al edema macular diabético (EMD) (ver sección 5.1).
- la alteración visual debida a la neovascularización coroidea miópica (NVC miópica) (ver sección 5.1).

EYLEA está indicado en recién nacidos pretérmino para el tratamiento de:

- la retinopatía del prematuro (ROP) con afectación de la zona I (estadio 1+, 2+, 3 o 3+), afectación de la zona II (estadio 2+ o 3+) o ROP-PA (ROP agresiva posterior).

4.2 Posología y forma de administración

Eylea se administra exclusivamente por inyección intravítrea.

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

Posología

DMAE exudativa

La dosis recomendada de Eylea es 2 mg de aflibercept, equivalente a 0,05 ml.

El tratamiento con Eylea se inicia con una inyección mensual para las tres primeras dosis. Después, el intervalo de tratamiento se amplía a dos meses.

En función de la valoración de los resultados visuales y/o anatómicos por parte del médico, el intervalo entre tratamientos puede mantenerse en dos meses o ampliarse más, utilizando una pauta posológica de “tratar y extender”, aumentando los intervalos entre inyecciones en incrementos de 2 o 4 semanas para mantener unos resultados visuales y/o anatómicos estables.

Si se observa un deterioro de los resultados visuales y/o anatómicos, se debe reducir el intervalo entre dosis consecuentemente.

No es necesario realizar una monitorización entre inyecciones. De acuerdo al criterio médico, el programa de visitas de monitorización puede ser más frecuente que las visitas para administrar las inyecciones.

No se han estudiado intervalos de tratamiento superiores a cuatro meses ni inferiores a 4 semanas entre inyecciones (ver sección 5.1).

Edema macular secundario a OVR (OVR de rama o central)

La dosis recomendada de Eylea es 2 mg de aflibercept, equivalente a 0,05 ml.

Después de la inyección inicial, el tratamiento se administra mensualmente. El intervalo entre dos dosis no debe ser inferior a un mes.

Si los resultados visuales y anatómicos indican que el paciente no se está beneficiando del tratamiento continuado, se debe interrumpir el tratamiento con Eylea.

El tratamiento se administra mensualmente y de forma continuada hasta que se observa una agudeza visual máxima y/o no hay signos de actividad de la enfermedad. Pueden ser necesarias tres o más inyecciones mensuales consecutivas.

El tratamiento se puede entonces continuar con una pauta de “tratar y extender”, aumentando gradualmente los intervalos para mantener unos resultados visuales y/o anatómicos estables, aunque no se dispone de datos suficientes para concretar la duración de estos intervalos. Si se observa un deterioro de los resultados visuales y/o anatómicos, se debe reducir el intervalo entre dosis según corresponda.

El médico responsable debe determinar el programa de monitorización y tratamiento en base a la respuesta individual de cada paciente.

La monitorización de la actividad de la enfermedad puede incluir examen clínico, técnicas de análisis funcional o de imagen (por ejemplo, tomografía de coherencia óptica o angiografía con fluoresceína).

Edema macular diabético

La dosis recomendada de Eylea es 2 mg de aflibercept, equivalente a 0,05 ml.

El tratamiento con Eylea se inicia con una inyección mensual para las cinco primeras dosis consecutivas, seguido de una inyección cada dos meses.

En función de la valoración de los resultados visuales y/o anatómicos por parte del médico, el intervalo entre tratamientos puede mantenerse en 2 meses o individualizarse, como en una pauta posológica de “tratar y extender”, donde los intervalos entre tratamientos se suelen aumentar en incrementos de 2 semanas para mantener unos resultados visuales y/o anatómicos estables. Existen

datos limitados para intervalos de tratamiento superiores a 4 meses. Si se observa un deterioro de los resultados visuales y/o anatómicos, se debe reducir el intervalo entre dosis según corresponda. No se han estudiado intervalos de tratamiento inferiores a 4 semanas (ver sección 5.1).

El programa de monitorización se determinará según criterio médico.

Si los resultados visuales y anatómicos indican que el paciente no se beneficia del tratamiento continuado, se debe interrumpir el tratamiento con Eylea.

Neovascularización coroidea miópica

La dosis recomendada de Eylea es una única inyección intravítrea de 2 mg de aflibercept equivalente a 0,05 ml.

Se pueden administrar dosis adicionales si los resultados visuales y/o anatómicos indican que la enfermedad persiste. Las recurrencias se deben tratar como una nueva manifestación de la enfermedad.

El programa de monitorización se determinará según criterio médico.

El intervalo entre dos dosis no debe ser inferior a un mes.

Retinopatía del prematuro (ROP)

La dosis recomendada de Eylea es una única inyección intravítrea de 0,4 mg de aflibercept equivalente a 0,01 ml.

El tratamiento de la ROP se inicia con una única inyección por ojo y se puede administrar de forma bilateral el mismo día. En total, se pueden administrar hasta 2 inyecciones por ojo dentro de los 6 meses posteriores al inicio del tratamiento si hay signos de actividad de la enfermedad. El intervalo de tratamiento entre las 2 dosis inyectadas en el mismo ojo debe ser de al menos 4 semanas.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática y/o renal

No se han realizado estudios específicos con Eylea en pacientes con insuficiencia hepática y/o renal.

Los datos disponibles no sugieren que sea necesario ajustar la dosis de Eylea en estos pacientes (ver sección 5.2).

Pacientes de edad avanzada

No se necesitan consideraciones especiales. La experiencia en pacientes mayores de 75 años con EMD es limitada.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Eylea en niños ni adolescentes menores de 18 años de edad para indicaciones distintas de la ROP (ver sección 4.4). No existe una recomendación de uso específica para Eylea en las indicaciones de DMAE exudativa, OVCR, ORVR, EMD y NVC miópica en la población pediátrica.

Forma de administración

Las inyecciones intravítreas deben realizarse teniendo en cuenta los estándares médicos y las directrices pertinentes, por un médico cualificado que tenga experiencia en la administración de inyecciones intravítreas. En general, deben asegurarse unas medidas de anestesia y de asepsia adecuadas, que incluyan el uso de un microbicida tópico de amplio espectro (p. ej., povidona yodada aplicada en la piel de la zona periocular, párpado y superficie ocular). Se recomienda el lavado

quirúrgico de las manos, uso de guantes estériles, un campo estéril y un blefarostato estéril para los párpados (o equivalente).

Inmediatamente después de la inyección intravítrea, se debe monitorizar a los pacientes a fin de detectar una elevación de la presión intraocular. Una monitorización adecuada puede consistir en la comprobación de la perfusión de la cabeza del nervio óptico o en la realización de una tonometría. En caso necesario, debe estar disponible un equipo de paracentesis estéril.

Tras la inyección intravítrea, se debe instruir a los pacientes adultos sobre la necesidad de notificar inmediatamente cualquier síntoma que sugiera endoftalmitis (p. ej., dolor ocular, enrojecimiento del ojo, fotofobia o visión borrosa).

Los profesionales sanitarios deben observar a los pacientes con ROP en busca de signos que sugieran endoftalmitis (p. ej., enrojecimiento/irritación del ojo, secreción ocular, hinchazón palpebral, fotofobia).

También se debe instruir a los padres y cuidadores para que observen y notifiquen sin demora cualquier signo que sugiera endoftalmitis.

Cada jeringa precargada debe usarse exclusivamente para el tratamiento de un solo ojo. La extracción de múltiples dosis de una jeringa precargada puede aumentar el riesgo de contaminación y posterior infección.

Adultos

La jeringa precargada contiene más cantidad que la dosis recomendada de 2 mg de aflibercept (equivalente a 0,05 ml de solución inyectable). El volumen extraíble de la jeringa es la cantidad que puede extraerse de la jeringa y no debe utilizarse en su totalidad. Para la jeringa precargada de Eylea, el volumen extraíble es de al menos 0,09 ml. **El exceso de volumen debe eliminarse antes de administrar la dosis recomendada** (ver sección 6.6).

Si se inyecta todo el volumen de la jeringa precargada puede dar lugar a una sobredosis. Para eliminar las burbujas y el exceso de medicamento, apriete lentamente el émbolo **hasta alinear la base de la cúpula del émbolo (no la punta de la cúpula) con la línea de dosificación de la jeringa** (equivalente a 0,05 ml, es decir, 2 mg de aflibercept) (ver secciones 4.9 y 6.6).

La aguja de inyección se debe introducir 3,5 – 4,0 mm por detrás del limbo en la cavidad vítrea, evitando el meridiano horizontal y en dirección al centro del globo. Seguidamente debe liberarse el volumen de inyección de 0,05 ml; las inyecciones siguientes se deben aplicar cada vez en un punto escleral distinto.

Tras la inyección, debe desecharse todo resto de producto no utilizado.

Población pediátrica

Para el tratamiento de recién nacidos pretérmino, se debe utilizar el dispositivo dosificador pediátrico PICLEO en combinación con la jeringa precargada para la administración de una dosis única de 0,4 mg de aflibercept (equivalente a 0,01 ml de solución inyectable) (ver sección 6.6).

La aguja de inyección se debe introducir en el ojo a 1,0-2,0 mm del limbo, dirigida hacia el nervio óptico.

Tras la inyección, debe desecharse todo resto de producto no utilizado.

Para la manipulación del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 **Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo aflibercept o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Infección ocular o periocular activa o sospecha de éstas.

Inflamación intraocular activa grave.

4.4 **Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Reacciones relacionadas con la inyección intravítrea

Las inyecciones intravítreas, incluidas las de Eylea, se han asociado a endoftalmitis, inflamación intraocular, desprendimiento retiniano regmatógeno, desgarro retiniano y catarata traumática iatrogénica (ver sección 4.8). Siempre que se administre Eylea, se deben emplear técnicas de inyección asépticas adecuadas. Además, se deben monitorizar los pacientes durante la semana siguiente a la inyección para, en caso de infección, poder instaurar inmediatamente el tratamiento. Se debe instruir a los pacientes adultos sobre la necesidad de notificar inmediatamente cualquier síntoma que sugiera endoftalmitis o cualquiera de los acontecimientos indicados anteriormente.

Los profesionales sanitarios deben observar a los pacientes con ROP en busca de signos que sugieran endoftalmitis (p. ej., enrojecimiento/irritación del ojo, secreción ocular, hinchazón palpebral, fotofobia).

También se debe instruir a los padres y cuidadores para que observen y notifiquen sin demora cualquier signo que sugiera endoftalmitis.

La jeringa precargada contiene más cantidad que la dosis recomendada de 2 mg de aflibercept (equivalente a 0,05 ml) para pacientes adultos. El exceso de volumen debe eliminarse antes de la administración (ver secciones 4.2 y 6.6).

La jeringa precargada contiene más cantidad que la dosis recomendada de 0,4 mg (equivalente a 0,01 ml) para los recién nacidos pretérmino (ver sección 6.6). La jeringa precargada se debe utilizar en combinación con el dispositivo dosificador pediátrico PICLEO para evitar un volumen superior al recomendado, que podría provocar un aumento de la presión intraocular (ver las secciones 4.9 y 6.6).

Se han observado aumentos de la presión intraocular en los 60 minutos siguientes a la administración de una inyección intravítrea, incluidas las de Eylea (ver sección 4.8). Es necesario tener especial precaución en los pacientes con glaucoma mal controlado (no inyectar Eylea cuando la presión intraocular sea ≥ 30 mmHg). Por consiguiente, en todos los casos, se debe monitorizar y tratar adecuadamente tanto la presión intraocular como la perfusión de la cabeza del nervio óptico.

Inmunogenicidad

Dado que se trata de una proteína terapéutica, hay un potencial de inmunogenicidad con Eylea (ver sección 4.8). Se debe instruir a los pacientes sobre la necesidad de notificar cualquier signo o síntoma de inflamación intraocular, p. ej., dolor, fotofobia o enrojecimiento, ya que puede ser un signo clínico atribuible a hipersensibilidad.

Efectos sistémicos

Se han notificado acontecimientos adversos sistémicos, incluyendo hemorragias no oculares y acontecimientos tromboembólicos arteriales tras la inyección intravítrea de inhibidores del VEGF, existiendo un riesgo teórico de que puedan relacionarse con la inhibición del VEGF. Los datos sobre seguridad del tratamiento de pacientes con OVCR, ORVR, EMD o NVC miópica con antecedentes de ictus, de ataques isquémicos transitorios o de infarto de miocardio en los últimos 6 meses son limitados. Se debe tener precaución cuando se traten tales pacientes.

Otros

Al igual que ocurre con otros tratamientos anti-VEGF intravítreos para la DMAE, OVCR, ORVR, EMD y NVC miópica son pertinentes las siguientes afirmaciones:

- No se ha estudiado sistemáticamente la seguridad y eficacia del tratamiento con Eylea aplicado en los dos ojos a la vez (ver sección 5.1). Si se realiza el tratamiento bilateral a la vez, se podría producir un incremento de la exposición sistémica que podría aumentar el riesgo de acontecimientos adversos sistémicos.
- Uso concomitante de otros anti-VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular)
No hay datos disponibles sobre el uso concomitante de Eylea con otros medicamentos anti-VEGF (por vía sistémica u ocular).
- Entre los factores de riesgo asociados con el desarrollo de un desgarro del epitelio pigmentario de la retina tras la terapia con anti-VEGF para la DMAE exudativa, se incluye el desprendimiento amplio y/o importante del epitelio pigmentario de la retina. Cuando se inicie un tratamiento con Eylea se debe tener precaución en pacientes con estos factores de riesgo de desarrollar desgarros del epitelio pigmentario de la retina.
- El tratamiento se debe aplazar en pacientes con desprendimiento de retina regmatógeno o con agujeros maculares en estadio 3 o 4.
- En caso de rotura retiniana, se debe aplazar la dosis y el tratamiento no se debe reanudar hasta que se haya reparado la rotura.
- La dosis se debe aplazar y el tratamiento no se debe reanudar antes del siguiente tratamiento programado en caso de:
 - Una disminución en la agudeza visual mejor corregida (AVMC) de ≥ 30 letras comparado con la última evaluación de la agudeza visual.
 - Una hemorragia subretiniana que afecte al centro de la fovea o, si el tamaño de la hemorragia es de $\geq 50\%$ del área total de la lesión.
- La dosis se debe aplazar en los 28 días previos o posteriores a una cirugía intraocular planificada o realizada.
- No se debe usar Eylea durante el embarazo salvo que el beneficio esperado supere el riesgo potencial para el feto (ver sección 4.6).
- Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos 3 meses después de la última inyección intravítrea de aflibercept (ver sección 4.6).
- La experiencia en el tratamiento de pacientes con OVCR y ORVR isquémicas es limitada. No se recomienda el tratamiento en pacientes que presenten signos clínicos de pérdida irreversible de la función visual isquémica.

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones para los adultos también son aplicables a los recién nacidos pretérmino con ROP. No se ha establecido el perfil de seguridad a largo plazo en recién nacidos pretérmino.

Poblaciones con datos limitados

Solo existe experiencia limitada en el tratamiento de sujetos con EMD debido a diabetes de tipo I, de pacientes diabéticos con una hemoglobina glicosilada (en inglés, HbA1c) superior al 12% o con retinopatía diabética proliferativa.

Eylea no ha sido estudiado en pacientes con infecciones sistémicas activas ni en pacientes con enfermedades oculares concurrentes, tales como desprendimiento de retina o agujero macular. Tampoco existe experiencia en el tratamiento con Eylea de pacientes diabéticos con hipertensión no controlada. El médico debe tener en cuenta esta falta de información a la hora de tratar a dichos pacientes.

Para la NVC miópica no existe experiencia con Eylea en el tratamiento de pacientes no asiáticos, en pacientes que se han sometido a tratamiento para la NVC miópica con anterioridad, ni en pacientes con lesiones extrafoveales.

Información sobre excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por unidad de dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

No se ha estudiado el uso conjunto de terapia fotodinámica (TFD) con verteporfina y Eylea, por lo que no se ha establecido un perfil de seguridad.

Población pediátrica

No se han realizado estudios de interacciones.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos 3 meses después de la última inyección intravítrea de aflibercept (ver sección 4.4).

Embarazo

No hay datos relativos al uso de aflibercept en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad fetoembrionaria (ver sección 5.3).

Aunque la exposición sistémica tras la administración ocular es muy baja, no se debe usar Eylea durante el embarazo a menos que el beneficio potencial supere al riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Según datos muy limitados en humanos, aflibercept se puede excretar en la leche materna a niveles bajos. Aflibercept es una molécula proteica de gran tamaño y se espera que la cantidad de medicamento absorbida por el lactante sea mínima. Se desconocen los efectos de aflibercept en un recién nacido o lactante.

Como medida de precaución, no se recomienda la lactancia durante el uso de Eylea.

Fertilidad

Los resultados de los estudios en animales con elevada exposición sistémica indican que aflibercept puede alterar la fertilidad masculina y femenina (ver sección 5.3). No se prevé que se produzcan estos efectos tras una administración ocular con una exposición sistémica muy baja.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La inyección de Eylea tiene una influencia leve en la capacidad para conducir y utilizar máquinas debido a las posibles alteraciones visuales transitorias asociadas o bien a la inyección o al examen ocular. Los pacientes no deben conducir ni utilizar máquinas hasta que su función visual se haya recuperado lo suficiente.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La población total de seguridad en los ocho estudios de fase III estuvo constituida por 3.102 pacientes. De ellos, 2.501 fueron tratados con la dosis recomendada de 2 mg.

Se produjeron reacciones adversas oculares graves en el ojo en estudio relacionadas con el procedimiento de inyección en menos de 1 de cada 1.900 inyecciones intravítreas de Eylea, que

incluyeron ceguera, endoftalmitis, desprendimiento de retina, catarata traumática, catarata, hemorragia vítrea, desprendimiento de vítreo y aumento de la presión intraocular (ver sección 4.4).

Las reacciones adversas observadas más frecuentemente (en al menos 5% de los pacientes tratados con Eylea) fueron hemorragia conjuntival (25%), hemorragia retiniana (11%), agudeza visual reducida (11%), dolor ocular (10%), catarata (8%), aumento de la presión intraocular (8%), desprendimiento de vítreo (7%) y partículas flotantes en el vítreo (7%).

Tabla de reacciones adversas

Los datos de seguridad descritos a continuación incluyen todas las reacciones adversas de los ocho estudios de fase III en las indicaciones de DMAE exudativa, OVCR, ORVR, EMD y NVC miópica con una posibilidad razonable de relación causal con el procedimiento de inyección o con el medicamento.

Las reacciones adversas se enumeran según clasificación por órganos y sistemas y por frecuencia, utilizando el criterio siguiente:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$).

En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

Clasificación por órganos y sistemas-MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad***	
Trastornos oculares	Agudeza visual reducida, Hemorragia retiniana, Hemorragia conjuntival, Dolor ocular	Desgarro del epitelio pigmentario retiniano*, Desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano, Degeneración retiniana, Hemorragia vítrea, Catarata, Catarata cortical, Catarata nuclear, Catarata subcapsular, Erosión corneal, Abrasión corneal, Aumento de la presión intraocular, Visión borrosa, Partículas flotantes en el vítreo, Desprendimiento de vítreo, Dolor en el lugar de inyección, Sensación de cuerpo extraño en los ojos, Aumento del lagrimeo, Edema palpebral, Hemorragia en el lugar de inyección, Queratitis punteada, Hiperemia conjuntival, Hiperemia ocular	Endoftalmitis**, Desprendimiento de retina, Desgarro retiniano, Iritis, Uveítis, Iridociclitis, Opacidad lenticular, Defecto en el epitelio corneal, Iritación en el lugar de inyección, Sensación anormal en el ojo, Iritación palpebral, Células flotantes en la cámara anterior, Edema corneal	Ceguera, Catarata traumática, Vitritis, Hipopion

* Asociadas a DMAE exudativa. Observadas únicamente en los estudios de DMAE exudativa.

** Endoftalmitis en cultivo positivo y cultivo negativo.

*** Durante el periodo poscomercialización, las notificaciones de hipersensibilidad incluyeron erupción, prurito, urticaria y casos aislados de reacciones anafilácticas/anafilactoides graves.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

En los ensayos de fase III en DMAE exudativa se observó un aumento de la incidencia de hemorragia conjuntival en los pacientes en tratamiento con medicamentos antitrombóticos. Este aumento de la incidencia fue comparable entre los pacientes tratados con ranibizumab o con Eylea.

Los acontecimientos tromboembólicos arteriales (ATA) son acontecimientos adversos potencialmente relacionados con la inhibición sistémica del VEGF. Tras el uso intravítreo de inhibidores del VEGF existe un riesgo teórico de acontecimientos tromboembólicos arteriales, incluidos ictus e infarto de miocardio.

Se observó una tasa de incidencia baja de eventos tromboembólicos arteriales en los ensayos clínicos con Eylea en pacientes con DMAE, EMD, OVR, NVC miópica y ROP. No se observaron diferencias notables entre los grupos tratados con aflibercept y los respectivos grupos comparadores en todas las indicaciones.

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, Eylea presenta un potencial de inmunogenicidad.

Población pediátrica

La seguridad de Eylea para el tratamiento de la ROP se evaluó en un estudio de fase III de 6 meses, que incluyó a 75 recién nacidos pretérmino tratados con 0,4 mg de aflibercept al inicio del estudio. No se ha establecido el perfil de seguridad a largo plazo en recién nacidos pretérmino.

Las reacciones adversas notificadas en más de un paciente tratado con 0,4 mg de aflibercept fueron desprendimiento de retina, hemorragia retiniana, hemorragia conjuntival, hemorragia en el lugar de inyección, aumento de la presión intraocular y edema palpebral.

Las reacciones adversas establecidas para las indicaciones en los adultos se consideran aplicables a los recién nacidos pretérmino con ROP, aunque no todas se observaron en el estudio de fase III.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

En los ensayos clínicos, se han usado dosis de hasta 4 mg en intervalos mensuales y en casos aislados se produjeron sobredosis con 8 mg.

La sobredosificación con un volumen de inyección elevado puede aumentar la presión intraocular. Por lo tanto, en caso de sobredosis se debe monitorizar la presión intraocular e iniciarse el tratamiento adecuado, si el médico responsable del tratamiento lo considera necesario (ver sección 6.6).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes oftalmológicos, agentes antineovascularización. Código ATC: S01LA05.

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.

Aflibercept se produce en células K1 de ovario de hámster chino (CHO) mediante tecnología de DNA recombinante.

Aflibercept actúa como un receptor anzuelo soluble que se une al VEGF-A y al PlGF con mayor afinidad que sus receptores naturales, por lo que es capaz de inhibir la unión y activación de estos receptores habituales para el VEGF.

Mecanismo de acción

El factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A) y el factor de crecimiento placentario (PlGF) son miembros de la familia VEGF de factores angiogénicos que pueden actuar como potentes factores mitógenos, quimiotácticos y de permeabilización vascular para las células endoteliales. El VEGF actúa a través de dos receptores tirosina quinasa, VEGFR-1 y VEGFR-2, presentes en la superficie de las células endoteliales. El PlGF se une solamente a VEGFR-1, que también se encuentra en la superficie de los leucocitos. La activación excesiva de estos receptores por el VEGF-A puede provocar una neovascularización patológica y una permeabilidad vascular excesiva. El PlGF puede actuar sinérgicamente con el VEGF-A en estos procesos y se sabe que también favorece la infiltración leucocitaria y la inflamación vascular.

Efectos farmacodinámicos

DMAE exudativa

La DMAE exudativa se caracteriza por una neovascularización coroidea (NVC) patológica. La fuga de sangre y fluido de la NVC puede causar un engrosamiento o edema retiniano y/o hemorragias sub/intrarretinianas, con la consiguiente pérdida de agudeza visual.

En los pacientes tratados con Eylea (una inyección mensual durante tres meses consecutivos, seguida de una inyección cada 2 meses), el grosor central de la retina (GCR) disminuyó poco tiempo después del inicio del tratamiento y el tamaño medio de las lesiones de NVC se redujo, de acuerdo con los resultados observados con la pauta de administración mensual de ranibizumab en dosis de 0,5 mg.

En el ensayo VIEW1, se produjeron reducciones medias del GCR en la tomografía de coherencia óptica (OCT) (de -130 y -129 micras en la semana 52 para los grupos tratados con Eylea 2 mg cada dos meses y con ranibizumab 0,5 mg cada mes, respectivamente). Asimismo, en la semana 52 del ensayo VIEW2 se observaron reducciones medias del GCR en la OCT (de -149 y -139 micras para los grupos tratados con Eylea, 2 mg cada dos meses, y con ranibizumab, 0,5 mg cada mes, respectivamente). En general, las reducciones del tamaño de la NVC y del GCR se mantuvieron en el segundo año de los ensayos.

El estudio ALTAIR se llevó a cabo en pacientes japoneses con DMAE exudativa sin tratamiento previo, con resultados similares a los de los estudios VIEW, utilizando 3 inyecciones mensuales iniciales de Eylea 2 mg, seguidas de una inyección después de otros 2 meses, y luego continuando con una pauta de “tratar y extender” con intervalos de tratamiento variables (ajustes de 2 o 4 semanas) hasta un intervalo máximo de 16 semanas, de acuerdo con criterios preespecificados. En la semana 52, se observaron reducciones medias del grosor central de la retina (GCR) en la OCT de -134,4 y -126,1 micras para el grupo de ajuste de 2 semanas y el grupo de ajuste de 4 semanas, respectivamente. La proporción de pacientes sin fluido en la OCT en la semana 52 fue 68,3% y 69,1% en los grupos de ajuste de 2 y 4 semanas, respectivamente. En general, la reducción del GCR se mantuvo en ambos grupos de tratamiento en el segundo año del estudio ALTAIR.

El estudio ARIES se diseñó para evaluar la no-inferioridad de Eylea 2 mg en la pauta posológica de “tratar y extender” iniciada inmediatamente después de las 3 inyecciones mensuales iniciales y una inyección adicional a los dos meses frente a una pauta posológica “tratar y extender” iniciada después de un año de tratamiento. Para los pacientes que necesitaron una dosis más frecuente que la Q8 al menos una vez en el transcurso del estudio, el GCR se mantuvo más alto pero la disminución media del GCR desde el valor basal hasta la semana 104 fue de 160,4 micras, similar a los pacientes tratados con intervalos de frecuencia de Q8 o inferiores.

Edema macular secundario a OVCR y ORVR

En la OVCR y la ORVR, se produce isquemia retiniana lo que activa la liberación de VEGF, lo cual a su vez desestabiliza las uniones estrechas y promueve la proliferación de células endoteliales. La sobre-regulación de VEGF se asocia a la ruptura de la barrera hematorretiniana, aumento de permeabilidad vascular, edema retiniano y complicaciones de la neovascularización.

En los pacientes tratados con 6 inyecciones mensuales consecutivas de Eylea 2 mg, se observó una respuesta morfológica uniforme, rápida y robusta (medida por las mejorías en el GCR medio). En la semana 24, la reducción en el GCR fue estadísticamente superior frente al control en los 3 estudios (COPERNICUS en OVCR: -457 frente a -145 micras; GALILEO en OVCR: -449 frente a -169 micras; VIBRANT en ORVR: -280 frente a -128 micras). Esta reducción con respecto al valor basal de GCR se mantuvo hasta el final de cada estudio, semana 100 en el estudio COPERNICUS, semana 76 en el estudio GALILEO y semana 52 en el estudio VIBRANT.

Edema macular diabético

El edema macular diabético es una consecuencia de la retinopatía diabética y se caracteriza por el aumento de la vasopermeabilidad y lesiones de los capilares retinianos que pueden ocasionar pérdida de la agudeza visual.

En los pacientes tratados con Eylea, la mayoría de los cuales padecían diabetes tipo II, se observó una respuesta rápida y robusta en la morfología (GCR, escala DRSS).

En los ensayos VIVID^{DME} y VISTA^{DME}, se observó una mayor reducción media del GCR estadísticamente significativa desde el valor basal hasta la semana 52 en pacientes tratados con Eylea respecto al grupo de control con láser, de -192,4 y -183,1 micras para los grupos tratados con Eylea 2Q8 y de -66,2 y -73,3 micras para los grupos de control, respectivamente. En la semana 100 las reducciones continuaron, siendo de -195,8 y -191,1 micras para los grupos tratados con Eylea 2Q8 y de -85,7 y -83,9 micras para los grupos de control en los ensayos VIVID^{DME} y VISTA^{DME}, respectivamente.

Se evaluó de forma preespecificada una mejoría de ≥ 2 niveles según la puntuación de la escala DRSS de gravedad de la retinopatía diabética en los ensayos VIVID^{DME} y VISTA^{DME}. La puntuación DRSS fue graduable en el 73,7% de los pacientes en VIVID^{DME} y en el 98,3% de los pacientes en VISTA^{DME}. En la semana 52, el 27,7% y el 29,1% de los grupos tratados con Eylea 2Q8, y el 7,5% y el 14,3% de los grupos de control experimentaron una mejoría de ≥ 2 niveles en la DRSS. En la semana 100, los porcentajes respectivos fueron del 32,6% y el 37,1% en los grupos tratados con Eylea 2Q8 y del 8,2% y el 15,6% de los grupos de control.

El estudio VIOLET comparó tres pautas posológicas diferentes de Eylea 2 mg para el tratamiento de EMD después de al menos un año de tratamiento con intervalos fijos, donde el tratamiento se inició con una inyección mensual para las 5 primeras dosis consecutivas seguidas de una dosis cada 2 meses. En la semana 52 y 100 del estudio, es decir, en el segundo y tercer año de tratamiento, los cambios medios de GCR fueron clínicamente similares para “tratar y extender” (2T&E), *pro re nata* (2PRN) y 2Q8, -2.1, 2.2 y -18.8 micras en la semana 52, y 2.3, -13.9 y -15.5 micras en la semana 100, respectivamente.

Neovascularización coroidea miópica

La neovascularización coroidea miópica (NVC miópica) es una causa frecuente de ceguera en adultos con miopía patológica. Se desarrolla como mecanismo de cicatrización consecuente a rupturas de la membrana de Bruch y constituye el acontecimiento de la miopía patológica que más pone en riesgo la visión.

En los pacientes tratados con Eylea en el ensayo MYRROR (una inyección administrada al inicio del tratamiento e inyecciones adicionales administradas en caso de persistencia o recurrencia de la

enfermedad), el GCR se redujo poco después de iniciar el tratamiento, favoreciendo a Eylea en la semana 24 (-79 micras y -4 micras para el grupo de tratamiento con Eylea 2 mg y el grupo control, respectivamente), manteniéndose desde el inicio hasta la semana 48. Adicionalmente, se redujo el tamaño medio de la lesión de NVC.

Eficacia clínica y seguridad

DMAE exudativa

La seguridad y la eficacia de Eylea se evaluaron en dos ensayos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con comparador activo en pacientes con DMAE exudativa (VIEW1 y VIEW2) con un total de 2.412 pacientes tratados y evaluables para la eficacia (1.817 con Eylea). La edad de los pacientes estuvo comprendida entre 49 y 99 años, con una media de 76 años. En estos ensayos clínicos, aproximadamente el 89 % (1.616/1.817) de los pacientes randomizados al tratamiento con Eylea tenían 65 años de edad o más y aproximadamente el 63% (1.139/1.817) tenían 75 años o más. En cada ensayo, los pacientes se asignaron aleatoriamente en una proporción de 1:1:1:1 a 1 de las 4 pautas siguientes de administración:

- 1) Eylea administrado a la dosis de 2 mg cada 8 semanas tras recibir 3 dosis mensuales (1 dosis cada mes) iniciales (Eylea 2Q8);
- 2) Eylea administrado a la dosis de 2 mg cada 4 semanas (Eylea 2Q4);
- 3) Eylea administrado a la dosis de 0,5 mg cada 4 semanas (Eylea 0,5Q4); y
- 4) ranibizumab administrado a dosis de 0,5 mg cada 4 semanas (ranibizumab 0,5Q4).

En el segundo año de los ensayos, los pacientes continuaron recibiendo la dosis inicialmente asignada, pero con una pauta de dosificación modificada basada en la evaluación de los resultados visuales y anatómicos, con un intervalo de dosificación máximo de 12 semanas definido en el protocolo.

En ambos ensayos, la variable primaria de la eficacia fue la proporción de pacientes del conjunto por protocolo que mantuvieron la visión, es decir, la pérdida de menos de 15 letras de agudeza visual en la semana 52 desde el valor basal.

En la semana 52 del estudio VIEW1, el 95,1% de los pacientes del grupo con Eylea 2Q8 conservaba la visión frente a un 94,4% de los pacientes del grupo tratado con ranibizumab 0,5Q4. En la semana 52 del estudio VIEW2, el 95,6% de los pacientes del grupo con Eylea 2Q8 conservaba la visión frente a un 94,4% de los pacientes del grupo tratado con ranibizumab 0,5Q4. En ambos estudios, se constató que el tratamiento con Eylea era no inferior y clínicamente equivalente al del grupo tratado con ranibizumab 0,5Q4.

En la tabla 2 y la figura 1 siguientes se muestran los resultados detallados del análisis combinado de ambos ensayos.

Tabla 2: Resultados de eficacia en la semana 52 (análisis primario) y semana 96; datos combinados de los ensayos VIEW1 y VIEW2^{B)}

Resultado de eficacia	Eylea 2Q8 ^{E)} (Eylea 2 mg cada 8 semanas tras 3 dosis iniciales mensuales) (N = 607)		Ranibizumab 0,5Q4 (ranibizumab 0,5 mg cada 4 semanas) (N = 595)	
	Semana 52	Semana 96	Semana 52	Semana 96
Número medio de inyecciones desde el inicio de los estudios	7,6	11,2	12,3	16,5
Número medio de inyecciones desde la Semana 52 a la 96		4,2		4,7
Porcentaje de pacientes con < 15 letras de pérdida desde el valor basal (CPP ^{A)})	95,33% ^{B)}	92,42%	94,42% ^{B)}	91,60%
Diferencia ^{C)} (IC del 95%) ^{D)}	0,9% (-1,7; 3,5) ^{F)}	0,8% (-2,3; 3,8) ^{F)}		
Cambio medio en la MAVC medida mediante la puntuación de letras del ETDRS ^{A)} desde el inicio de los estudios	8,40	7,62	8,74	7,89
Diferencia en el cambio medio de MC ^{A)} (letras del ETDRS) ^{C)} (IC del 95%) ^{D)}	-0,32 (-1,87; 1,23)	-0,25 (-1,98; 1,49)		
Porcentaje de pacientes con ≥15 letras de ganancia de visión con respecto al inicio de los estudios	30,97%	33,44%	32,44%	31,60%
Diferencia ^{C)} (IC del 95%) ^{D)}	-1,5% (-6,8; 3,8)	1,8% (-3,5; 7,1)		

A) MAVC: Mejor agudeza visual corregida

ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (estudio sobre el tratamiento precoz de la retinopatía diabética).

MC: Media de los mínimos cuadrados derivados del análisis de la covarianza (ANCOVA).

CPP: Conjunto por protocolo

B) Conjunto de análisis completos (CAC), traslación de la última observación disponible (TUOD) para todos los análisis, excepto para el porcentaje de pacientes con conservación de la agudeza visual en la semana 52, que se calcula en el CPP.

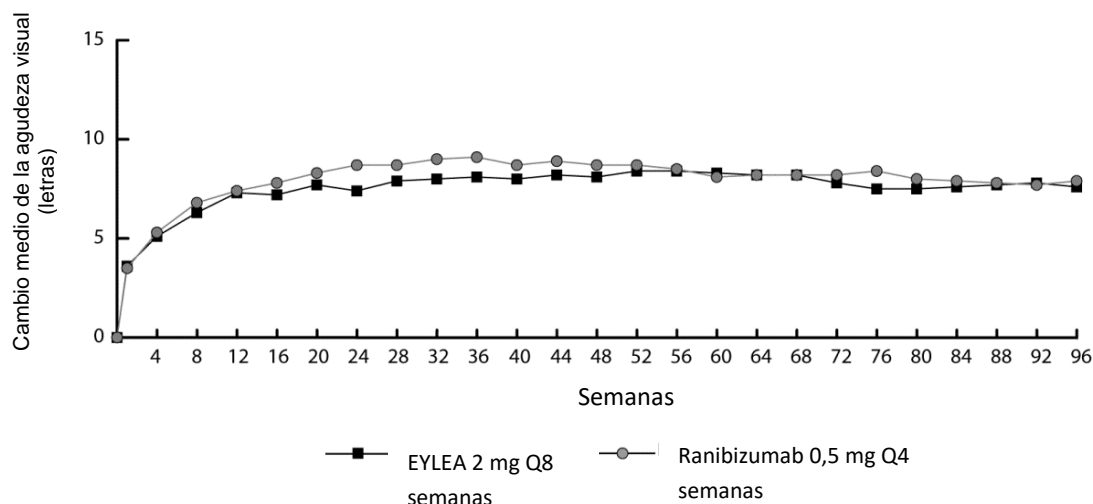
C) La diferencia es el valor del grupo tratado con Eylea menos el valor del grupo tratado con ranibizumab. Un valor positivo favorece a Eylea.

D) Intervalo de confianza (IC) calculado mediante aproximación normal.

E) Después del inicio del tratamiento con tres dosis mensuales.

F) Un intervalo de confianza que se encuentre completamente por encima de -10% indica una no inferioridad de Eylea con respecto a ranibizumab.

Figura 1. Cambio medio de la agudeza visual desde el inicio hasta la semana 96 para los datos combinados de los estudios VIEW1 y VIEW2



En el análisis de datos combinados de VIEW1 y VIEW2, Eylea demostró cambios clínicamente significativos con respecto al valor basal en la variable secundaria preespecificada de la eficacia correspondiente al NEI VFQ-25 (*National Eye Institute Visual Function Questionnaire*: cuestionario de función visual del Instituto Oftalmológico Nacional) sin diferencias clínicamente relevantes respecto a ranibizumab. La magnitud de estos cambios fue similar a la observada en los estudios publicados, lo que corresponde a una ganancia de 15 letras en la agudeza visual mejor corregida (AVMC).

En el segundo año de los ensayos, generalmente se mantuvo la eficacia hasta la última evaluación en la semana 96 y un 2-4% de los pacientes necesitaron todas las inyecciones con una periodicidad mensual y una tercera parte de los pacientes necesitaron como mínimo una inyección con intervalo de tratamiento mensual.

En todos los grupos tratados en ambos ensayos se produjeron reducciones evidentes en el área media de NVC.

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

ALTAIR es un estudio multicéntrico, aleatorizado y abierto de 96 semanas en 247 pacientes japoneses con DMAE exudativa sin tratamiento previo, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de Eylea después de dos intervalos de ajuste diferentes (2 semanas y 4 semanas) de una pauta posológica de “tratar y extender”.

Todos los pacientes recibieron dosis mensuales de Eylea 2 mg durante 3 meses, seguidas de una inyección después de un intervalo adicional de 2 meses. En la semana 16, los pacientes se asignaron aleatoriamente en una relación 1:1 en dos grupos de tratamiento: 1) Eylea “tratar y extender” con ajustes de 2 semanas y 2) Eylea “tratar y extender” con ajustes de 4 semanas. La extensión o acortamiento del intervalo de tratamiento se decidió de acuerdo con criterios visuales y/o anatómicos definidos por el protocolo con un intervalo máximo de tratamiento de 16 semanas para ambos grupos.

La variable primaria de eficacia fue el cambio medio en la MAVC desde el valor basal hasta la semana 52. Las variables secundarias de eficacia fueron la proporción de pacientes que no perdieron

≥ 15 letras y la proporción de pacientes que ganaron al menos 15 letras en la MAVC desde el valor basal hasta la semana 52.

En la semana 52, los pacientes en el grupo de “tratar y extender” con ajustes de 2 semanas ganaron una media de 9,0 letras desde el valor basal, en comparación con 8,4 letras para los del grupo de ajuste de 4 semanas [diferencia en la media de MC en letras (IC 95%): -0,4 (-3,8; 3,0), ANCOVA]. La proporción de pacientes que no perdieron ≥ 15 letras en los dos grupos de tratamiento fue similar (96,7% en el grupo de ajuste de 2 semanas y 95,9% en el grupo de ajuste de 4 semanas). La proporción de pacientes que ganaron ≥ 15 letras en la semana 52 fue 32,5% en el grupo de ajuste de 2 semanas y 30,9% en el grupo de ajuste de 4 semanas. La proporción de pacientes que extendió su intervalo de tratamiento a 12 semanas o más allá fue del 42,3% en el grupo de ajuste de 2 semanas y del 49,6% en el grupo de ajuste de 4 semanas. Además, en el grupo de ajuste de 4 semanas, el 40,7% de los pacientes se extendió a intervalos de 16 semanas. En la última visita hasta la semana 52, el 56,8% y 57,8% de los pacientes en los grupos de ajuste de 2 y 4 semanas, respectivamente, tuvieron su próxima inyección programada en un intervalo de 12 semanas o más.

En el segundo año del estudio, la eficacia se mantuvo generalmente hasta, e incluyendo, la última evaluación en la semana 96, con una ganancia media con respecto al valor inicial de 7,6 letras para el grupo de ajuste de 2 semanas y de 6,1 letras para el grupo de ajuste de 4 semanas. La proporción de pacientes que extendió su intervalo de tratamiento a 12 semanas o más fue de 56.9% en el grupo de ajuste de 2 semanas y de 60.2% en el grupo de ajuste de 4 semanas. En la última visita, antes de la semana 96, el 64.9% y 61.2% de los pacientes en los grupos de ajuste de 2 y 4 semanas, respectivamente, tuvieron su siguiente inyección programada en un intervalo de 12 semanas o más. Durante el segundo año de tratamiento, los pacientes de los grupos de ajuste de 2 y 4 semanas recibieron un promedio de 3,6 y 3,7 inyecciones, respectivamente. Durante los dos años de tratamiento, los pacientes recibieron un promedio de 10,4 inyecciones.

Los perfiles de seguridad ocular y sistémica fueron similares a la seguridad observada en los estudios pivotales VIEW1 y VIEW2.

ARIES es un estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto y controlado con control activo de 104 semanas de duración, realizado en 269 pacientes con DMAE exudativa sin tratamiento previo. Este estudio fue diseñado para evaluar la no-inferioridad en términos de eficacia así como la seguridad en la pauta posológica “tratar y extender” iniciada después de 3 dosis mensuales consecutivas seguidas de la extensión a un intervalo de tratamiento de 2 meses frente a una pauta posológica “tratar y extender” iniciada después de un año de tratamiento.

El estudio ARIES también exploró el porcentaje de pacientes que requerían un tratamiento más frecuente que cada 8 semanas basado en la decisión del investigador. De los 269 pacientes, 62 pacientes recibieron dosis más frecuentes al menos una vez durante el curso del estudio. Esos pacientes permanecieron en el estudio y recibieron tratamiento según el mejor criterio clínico del investigador, pero no con más frecuencia que cada 4 semanas. Posteriormente, sus intervalos de tratamiento podían volver a ampliarse. El intervalo medio de tratamiento después de la decisión de tratar con mayor frecuencia fue de 6,1 semanas. En la semana 104, la MAVC fue menor en los pacientes que necesitaron un tratamiento más intensivo al menos una vez durante el estudio, en comparación con los pacientes que no lo requirieron y el cambio medio en la MAVC desde el valor basal hasta el final del estudio fue de $+2,3 \pm 15,6$ letras. Entre los pacientes tratados con mayor frecuencia, el 85,5% mantuvo la visión, por ejemplo, perdieron menos de 15 letras, y el 19,4% ganó

15 letras o más. El perfil de seguridad de los pacientes tratados con mayor frecuencia que cada 8 semanas fue similar a los datos de seguridad de los estudios VIEW 1 y VIEW 2.

Edema macular secundario a OVCR

Se evaluó la seguridad y eficacia de Eylea en dos estudios aleatorizados, multicéntricos, doble ciego, controlados con tratamiento simulado en pacientes con edema macular secundario a OVCR (COPERNICUS y GALILEO) con un total de 358 pacientes tratados y evaluables en cuanto a eficacia (217 con Eylea). La edad de los pacientes estuvo comprendida entre 22 y 89 años, con una media de 64 años. En los ensayos de OVCR, aproximadamente el 52% (112/217) de los pacientes asignados a tratamiento con Eylea tenían 65 años o más y aproximadamente el 18% (38/217) tenían 75 años o más. En ambos estudios, los pacientes fueron asignados al azar en una relación de 3:2, o bien a Eylea 2 mg administrado cada 4 semanas (2Q4) o al grupo control que recibió inyecciones simuladas, cada 4 semanas hasta un total de 6 inyecciones.

Después de 6 inyecciones mensuales consecutivas, los pacientes recibieron tratamiento sólo si cumplían con los criterios pre-definidos de retratamiento, excepto para los pacientes en el grupo de control en el estudio GALILEO que continuaron recibiendo tratamiento simulado (de control a control) hasta la semana 52. A partir de este momento, se trataron a todos los pacientes que cumplían criterios predefinidos.

En ambos estudios, la variable primaria de eficacia fue el porcentaje de pacientes que ganaron al menos 15 letras en MAVC en la semana 24, en comparación con el valor basal. Una variable secundaria de eficacia fue el cambio en la agudeza visual en la semana 24, comparado con el valor basal.

La diferencia entre los grupos de tratamiento fue favorable a Eylea en ambos estudios, de forma estadísticamente significativa. La mejoría máxima de la agudeza visual se obtuvo a los 3 meses con la posterior estabilización de la agudeza visual y el GCR hasta los 6 meses. La diferencia estadísticamente significativa se mantuvo hasta la semana 52.

En la tabla 3 y figura 2 siguientes se muestran los resultados detallados de los análisis de ambos estudios.

Tabla 3: Resultados de eficacia en las semanas 24, 52 y 76/100 (Conjunto de análisis completo con TUOD^{C)}) en los estudios COPERNICUS y GALILEO

Resultados de eficacia	COPERNICUS						GALILEO					
	24 Semanas		52 Semanas		100 Semanas		24 Semanas		52 Semanas		76 Semanas	
	Eylea 2 mg Q4 (N=114)	Control (N=73)	Eylea 2 mg (N=114)	Control ^{E)} (N=73)	Eylea ^{F)} 2 mg (N=114)	Control ^{E,F)} (N=73)	Eylea 2 mg Q4 (N=103)	Control (N=68)	Eylea 2 mg (N=103)	Control (N=68)	Eylea ^{G)} 2 mg (N=103)	Control ^{G)} (N=68)
Porcentaje de pacientes con una ganancia de ≥ 15 letras frente al inicio de los estudios	56%	12%	55%	30%	49,1%	23,3%	60%	22%	60%	32%	57,3%	29,4%
Diferencia ponderada ^{A,B,E)} (95% IC) Valor-p	44,8% (33,0; 56,6) p < 0,0001		25,9% (11,8; 40,1) p = 0,0006		26,7% (13,1; 40,3) p=0,0003		38,3% (24,4; 52,1) p < 0,0001		27,9% (13,0; 42,7) p = 0,0004		28,0% (13,3; 42,6) p=0,0004	
Cambio medio en la MAVC ^{C)} medida mediante la puntuación de letras del ETDRS ^{C)} desde el inicio de los estudios (SD)	17,3 (12,8)	-4,0 (18,0)	16,2 (17,4)	3,8 (17,1)	13,0 (17,7)	1,5 (17,7)	18,0 (12,2)	3,3 (14,1)	16,9 (14,8)	3,8 (18,1)	13,7 (17,8)	6,2 (17,7)
Diferencia del cambio medio de MC ^{A,C,D,E)} (95% IC) Valor-p	21,7 (17,4; 26,0) p < 0,0001		12,7 (7,7; 17,7) p < 0,0001		11,8 (6,7; 17,0) p < 0,0001		14,7 (10,8; 18,7) p < 0,0001		13,2 (8,2; 18,2) p < 0,0001		7,6 (2,1; 13,1) p=0,0070	

A) La diferencia es Eylea 2 mg Q4 semanas menos control

B) La diferencia y el intervalo de confianza (IC) se calculan con el test Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) ajustado a cada región (America vs. otros países para COPERNICUS y Europa vs. Asia/Pacífico para GALILEO) y la categoría del valor basal de la MAVC ($> 20/200$ y $\leq 20/200$)

C) MAVC: Mejor Agudeza Visual Corregida

ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (Estudio sobre el tratamiento precoz de la retinopatía diabética)

TUOD: Traslación de la última observación disponible

SD: Desviación estándar

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

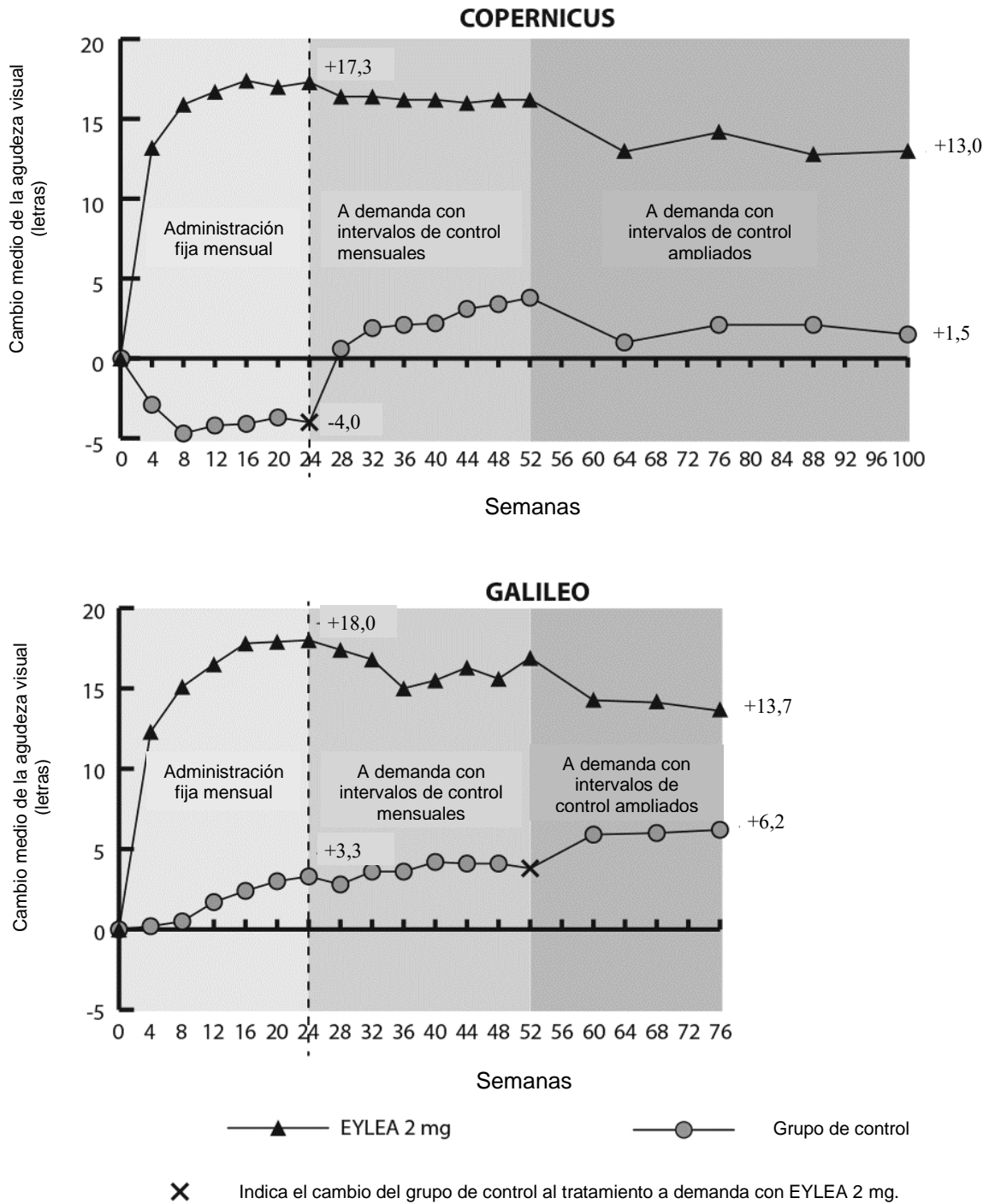
D) Diferencia en el cambio medio de MC e intervalo de confianza en base a un modelo ANCOVA con los factores grupo de tratamiento, región (America vs. otros países para COPERNICUS y Europa vs. Asia/Pacífico para GALILEO) y la categoría del valor basal de la MAVC ($> 20/200$ y $\leq 20/200$)

E) En el estudio COPERNICUS, los pacientes del grupo control podían recibir Eylea según necesidad, cada 4 semanas desde la semana 24 hasta la semana 52; los pacientes tenían visitas cada 4 semanas

F) En el estudio COPERNICUS, los pacientes del grupo control y de Eylea recibieron Eylea 2 mg según necesidad, cada 4 semanas desde la semana 52 hasta la semana 96; los pacientes tenían visitas trimestrales obligatorias, pero si era necesario podían acudir a la consulta con una frecuencia de hasta cada 4 semanas

G) En el estudio GALILEO, los pacientes del grupo control y de Eylea 2 mg recibieron Eylea 2 mg según necesidad cada 8 semanas desde la semana 52 hasta la semana 68; los pacientes tenían visitas obligatorias cada 8 semanas

Figura 2: Cambio medio de la agudeza visual desde el inicio hasta la semana 76/100 por grupo de tratamiento para los ensayos COPERNICUS y GALILEO (conjunto de análisis completo)



En GALILEO, el 86,4% (n=89) del grupo Eylea y el 79,4% (n=54) del grupo de tratamiento simulado tenían OVCR con perfusión en el momento basal. En la semana 24, este porcentaje fue del 91,8% (n=89) en el grupo Eylea y el 85,5% (n=47) en el grupo de tratamiento simulado. Se mantuvieron estas proporciones en la semana 76, con el 84,3% (n=75) en el grupo Eylea y el 84,0% (n=42) en el grupo de tratamiento simulado.

En COPERNICUS, el 67,5% (n = 77) del grupo Eylea y el 68,5% (n = 50) del grupo de tratamiento simulado tenían OVCR con perfusión en el momento basal. En la semana 24, este porcentaje fue del 87,4% (n = 90) en el grupo Eylea y el 58,6% (n = 34) en el grupo de tratamiento simulado. Se mantuvieron estas proporciones en la semana 100 con el 76,8 % (n = 76) en el grupo Eylea y el 78% (n = 39) en el grupo con tratamiento simulado. Los pacientes del grupo de tratamiento simulado fueron considerados idóneos para recibir Eylea a partir de la semana 24.

El efecto beneficioso del tratamiento con Eylea sobre la función visual fue similar en los subgrupos de pacientes perfundidos y no perfundidos al inicio del estudio. Los efectos del tratamiento en otros subgrupos evaluables (p. ej., edad, sexo, raza, agudeza visual basal, duración de la OVCR) en cada estudio fueron en general coherentes con los resultados en las poblaciones generales.

En el análisis de los datos combinados de GALILEO y COPERNICUS, Eylea demostró cambios clínicamente significativos desde el inicio en la variable secundaria predefinida de eficacia, según el Cuestionario de Función Visual del National Eye Institute (NEI VFQ-25). La magnitud de estos cambios fue similar a la observada en los estudios publicados, lo que correspondía a un aumento de 15 letras en la mejor agudeza visual corregida (MAVC).

Edema macular secundario a ORVR

Se evaluó la seguridad y eficacia de Eylea en un estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y controlado con tratamiento activo en pacientes con edema macular secundario a ORVR (VIBRANT), que incluye oclusión venosa hemirretiniana. Un total de 181 pacientes fueron tratados y evaluados en cuanto a eficacia (91 con Eylea). La edad de los pacientes estuvo comprendida entre 42 y 94 años, con una media de 65 años. En el estudio ORVR, aproximadamente el 58% (53/91) de los pacientes asignados aleatoriamente al tratamiento con Eylea tenían 65 años de edad o más y aproximadamente el 23% (21/91) tenían 75 años o más. En este estudio, los pacientes fueron aleatorizados en una relación 1:1, o bien a Eylea 2 mg, administrado cada 8 semanas después de 6 inyecciones mensuales iniciales, o bien a fotocoagulación con láser administrada en el periodo basal (grupo de control con láser). Los pacientes en el grupo de control con láser podían recibir fotocoagulación con láser adicional (denominada “tratamiento de rescate con láser”) comenzando en la semana 12, con un intervalo mínimo de 12 semanas. En base a criterios previamente establecidos, los pacientes en el grupo con láser podían recibir tratamiento de rescate con Eylea 2 mg a partir de la semana 24, administrado cada 4 semanas durante 3 meses, y a continuación cada 8 semanas.

En el estudio VIBRANT, la variable primaria de eficacia fue el porcentaje de pacientes que ganaron al menos 15 letras en la MAVC en la semana 24, en comparación con el valor basal, y el grupo tratado con Eylea fue superior al grupo de control con láser.

Una variable secundaria de eficacia fue el cambio en la agudeza visual en la semana 24, comparado con el valor basal, que fue estadísticamente significativo favorable a Eylea en el estudio VIBRANT. La evolución de la mejoría visual fue rápida y se alcanzó el pico a los 3 meses, con un mantenimiento del efecto hasta el 12° mes.

En el grupo tratado con láser, 67 pacientes recibieron tratamiento de rescate con Eylea a partir de la semana 24 (grupo controlado con tratamiento activo/grupo de Eylea 2 mg), lo que dio lugar a una mejora de la agudeza visual en aproximadamente 5 letras de las semanas 24 a la 52.

En la tabla 4 y la figura 3 siguientes se muestran los resultados detallados del análisis del estudio VIBRANT.

Tabla 4: Resultados de eficacia en las semanas 24 y 52 (Conjunto de análisis completo con TUOD) en el estudio VIBRANT

Resultados de eficacia	VIBRANT			
	24 Semanas		52 Semanas	
	Eylea 2 mg Q4 (N = 91)	Control con tratamiento activo (láser) (N = 90)	Eylea 2 mg Q8 (N = 91) ^{D)}	Control con tratamiento activo (láser)/Eylea 2 mg ^{E)} (N = 90)
Porcentaje de pacientes con una mejoría de ≥ 15 letras con respecto al valor basal (%)	52,7 %	26,7 %	57,1 %	41,1 %
Diferencia ponderada ^{A,B)} (%) (IC del 95 %) Valor-p	26,6 % (13,0; 40,1) p = 0,0003		16,2 % (2,0; 30,5) p = 0,0296	
Cambio medio en la MAVC medida mediante la puntuación de letras del ETDRS con respecto al valor basal (DE)	17,0 (11,9)	6,9 (12,9)	17,1 (13,1)	12,2 (11,9)
Diferencia del cambio medio de MC ^{A,C)} (IC del 95 %) Valor-p	10,5 (7,1; 14,0) p < 0,0001		5,2 (1,7; 8,7) p = 0,0035 ^{F)}	

A) La diferencia es Eylea 2 mg Q4 semanas menos control con láser

B) La diferencia y el IC del 95 % se calculan con la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel ajustado a cada región (Norteamérica frente a Japón) y el valor basal de la MAVC ($> 20/200$ y $\leq 20/200$)

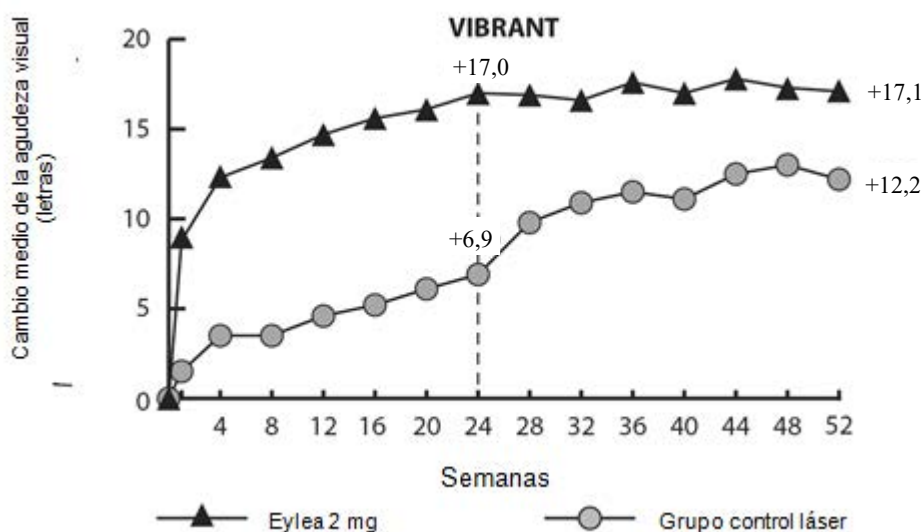
C) Diferencia en la media de MC e IC del 95% basados en un modelo ANCOVA con los factores grupo de tratamiento, la categoría del valor basal de la MAVC ($> 20/200$ y $\leq 20/200$) y la región (Norteamérica frente a Japón) como efectos fijos y el valor basal de la MAVC como covariable

D) A partir de la semana 24, se amplió el intervalo de tratamiento del grupo de tratamiento con Eylea de 4 semanas a 8 semanas hasta la semana 48

E) A partir de la semana 24, los pacientes en el grupo de láser podían recibir tratamiento de rescate con Eylea, si cumplían al menos uno de los criterios de elegibilidad predefinidos. Un total de 67 pacientes recibieron tratamiento de rescate con Eylea. La pauta posológica fija fue de Eylea 2 mg tres veces cada 4 semanas, seguido de inyecciones cada 8 semanas

F) Valor nominal de p

Figura 3: Cambio medio de la MAVC medida mediante la puntuación de letras del ETDRS desde el inicio hasta la semana 52 en el estudio VIBRANT



Al inicio, el porcentaje de pacientes perfundidos en los grupos de Eylea y de láser fue del 60% y 68%, respectivamente. En la semana 24 estos porcentajes eran del 80% y 67%, respectivamente. En el grupo de Eylea, el porcentaje de pacientes perfundidos se mantuvo hasta la semana 52. En el grupo tratado con láser, en el que los pacientes fueron aptos para el tratamiento de rescate con Eylea a partir de la semana 24, el porcentaje de pacientes perfundidos aumentó al 78% en la semana 52.

Edema macular diabético

La seguridad y la eficacia de Eylea se evaluaron en dos ensayos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con comparador activo en pacientes con EMD (VIVID^{DME} y VISTA^{DME}). Un total de 862 pacientes fueron tratados y evaluados en cuanto a eficacia, 576 con Eylea. La edad de los pacientes estuvo comprendida entre 23 y 87 años, con una media de 63 años. En los ensayos en EMD, aproximadamente el 47% (268/576) de los pacientes aleatorizados al tratamiento con Eylea tenían 65 años de edad o más y aproximadamente el 9% (52/576) tenían 75 años o más. La mayoría de los pacientes en ambos ensayos tenían diabetes tipo II.

En ambos ensayos, los pacientes se asignaron aleatoriamente en una proporción de 1:1:1 a 1 de las 3 pautas siguientes de administración:

- 1) Eylea administrado a la dosis de 2 mg cada 8 semanas tras recibir 5 inyecciones mensuales iniciales (Eylea 2Q8);
- 2) Eylea administrado a la dosis de 2 mg cada 4 semanas (Eylea 2Q4); y
- 3) fotocoagulación macular con láser (control activo).

A partir de la semana 24, los pacientes que cumplían un umbral predefinido de pérdida de visión eran considerados idóneos para recibir tratamiento adicional: los pacientes de los grupos de Eylea podían recibir láser y los pacientes del grupo de control podían recibir Eylea.

En ambos ensayos, la variable primaria de la eficacia fue el cambio medio en la MAVC de la semana 52 y tanto el grupo de Eylea 2Q8 como el de Eylea 2Q4 demostraron significación estadística y fueron superiores al grupo de control. Este beneficio se mantuvo hasta la semana 100.

Los resultados detallados del análisis de los ensayos VIVID^{DME} y VISTA^{DME} se muestran en la tabla 5 y en la figura 4 siguientes.

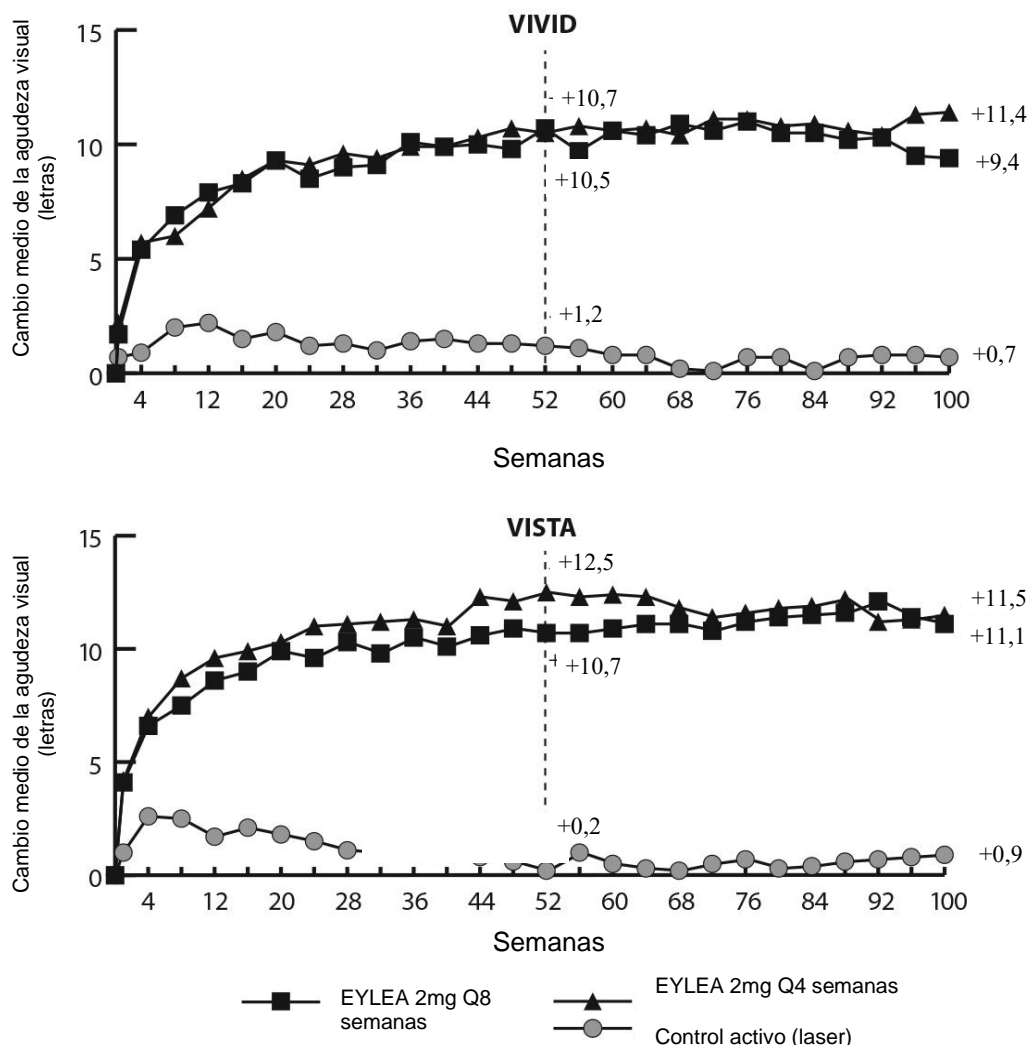
Tabla 5: Resultados de eficacia en la semana 52 y la semana 100 (conjunto de análisis completos con TUOD) en los ensayos VIVID^{DME} y VISTA^{DME}

Resultados de eficacia	VIVID ^{DME}						VISTA ^{DME}					
	52 semanas			100 semanas			52 semanas			100 semanas		
	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Eylea 2 mg Q4 (N = 136)	Control activo (láser) (N = 132)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Eylea 2 mg Q4 (N = 136)	Control activo (láser) (N = 132)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Eylea 2 mg Q4 (N = 154)	Control activo (láser) (N = 154)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N=151)	Eylea 2 mg Q4 (N=154)	Control activo (láser) (N=154)
Cambio medio en la MAVC medida mediante la puntuación de letras del ETDRS ^E respecto al valor basal	10,7	10,5	1,2	9,4	11,4	0,7	10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
Diferencia en la media de MC ^{B,C,E} (IC del 97,5%)	9,1 (6,3; 11,8)	9,3 (6,5; 12,0)		8,2 (5,2; 11,3)	10,7 (7,6; 13,8)		10,45 (7,7; 13,2)	12,19 (9,4; 15,0)		10,1 (7,0; 13,3)	10,6 (7,1; 14,2)	
Porcentaje de pacientes con ganancia de ≥15 letras respecto al valor basal	33%	32%	9%	31,1%	38,2%	12,1%	31%	42%	8%	33,1%	38,3%	13,0%
Diferencia ajustada ^{D,C,E} (IC del 97,5%)	24% (13,5; 34,9)	23% (12,6; 33,9)		19,0% (8,0; 29,9)	26,1% (14,8; 37,5)		23% (13,5; 33,1)	34% (24,1; 44,4)		20,1% (9,6; 30,6)	25,8% (15,1; 36,6)	

- A Después del inicio del tratamiento con 5 inyecciones mensuales
- B Media de MC e IC en base a un modelo ANCOVA con una medición de MAVC basal como covarianza y un grupo de tratamiento por factor. Además, la región (Europa/Australia frente a Japón) se ha incluido como factor para VIVID^{DME}, y los antecedentes de IM o AVC como factor para VISTA^{DME}
- C La diferencia es el grupo de Eylea menos el grupo de control activo (láser)
- D La diferencia con el intervalo de confianza (IC) y la prueba estadística se calculan con el esquema de ponderación de Mantel-Haenszel ajustado a cada región (Europa/Australia frente a Japón) para VIVID^{DME} y los antecedentes médicos de IM o AVC para VISTA^{DME}
- E MAVC: Mejor Agudeza Visual Corregida
ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (Estudio sobre el tratamiento precoz de la retinopatía diabética)

TUOD: Traslación de la última observación disponible
MC: Media de los mínimos cuadrados derivada de ANCOVA
IC: Intervalo de confianza

Figura 4: Cambio medio en la MAVC medida mediante la puntuación de letras del ETDRS desde el inicio hasta la semana 100 en los ensayos VIVID^{DME} y VISTA^{DME}



Los efectos del tratamiento en los subgrupos evaluables (p. ej., edad, sexo, raza, HbA1c basal, agudeza visual basal, terapia anterior con anti-VEGF) en cada ensayo y en el análisis combinado fueron por lo general acordes con los resultados en las poblaciones generales.

En los ensayos VIVID^{DME} y VISTA^{DME}, 36 (9%) y 197 (43%) pacientes recibieron terapia anterior con anti-VEGF, respectivamente, con un período de lavado de 3 meses o más. Los efectos del tratamiento en los subgrupos de pacientes que habían sido tratados previamente con un inhibidor del VEGF fueron similares a los observados en pacientes sin tratamiento previo con inhibidores del VEGF.

Los pacientes con enfermedad bilateral se consideraron idóneos para recibir tratamiento con anti-VEGF en el otro ojo si el médico lo consideraba necesario. En el ensayo VISTA^{DME}, 217 (70,7%) de los pacientes tratados con Eylea recibieron inyecciones bilaterales de Eylea hasta la semana 100; en el ensayo VIVID^{DME}, 97 (35,8%) de los pacientes tratados con Eylea recibieron tratamiento con un anti-VEGF diferente en el otro ojo.

Un ensayo comparativo independiente (DRCR.net Protocol T) utilizó una pauta posológica flexible basada en criterios estrictos de retratamiento según OCT y visión. En el grupo de tratamiento con aflibercept (n = 224) en la semana 52, esta pauta de tratamiento dio lugar a pacientes que recibían una media de 9,2

inyecciones, similar al número de dosis administradas en el grupo de Eylea 2Q8 en VIVID^{DME} y VISTA^{DME}, mientras que la eficacia global en el grupo de tratamiento con aflibercept en el Protocol T fue comparable al grupo de Eylea 2Q8 en VIVID^{DME} y VISTA^{DME}. En el Protocol T se observó una ganancia media de 13,3 letras, con el 42% de pacientes que ganaron al menos 15 letras de visión desde el valor basal. Los resultados de seguridad mostraron que la incidencia global de acontecimientos adversos oculares y no oculares (incluidos los ATA) fueron comparables en todos los grupos de tratamiento en cada uno de los estudios y entre los estudios.

VIOLET, un estudio aleatorizado, multicéntrico y control activo de 100 semanas de duración en pacientes con EMD, comparó tres pautas posológicas diferentes de Eylea 2 mg para el tratamiento del EMD después de al menos un año de tratamiento a intervalos fijos, donde el tratamiento se inició con una inyección mensual para las 5 primeras dosis consecutivas seguidas de una dosis cada 2 meses. El estudio evaluó la no inferioridad de Eylea 2 mg administrado según la pauta “tratar y extender” (2T&E, donde los intervalos entre las inyecciones se mantuvieron en un mínimo de 8 semanas y se ampliaron gradualmente en función de los resultados clínicos y anatómicos) y Eylea 2 mg administrado según requerido (2PRN, donde los pacientes fueron observados cada 4 semanas y se trataron cuando fue necesario en función de los resultados clínicos y anatómicos), en comparación con Eylea 2 mg tratados cada 8 semanas (2Q8) durante el segundo y tercer año de tratamiento.

La variable primaria de la eficacia (cambio en la MAVC desde el valor basal hasta la semana 52) fue $0,5 \pm 6,7$ letras en el grupo 2T&E y $1,7 \pm 6,8$ letras en el grupo 2PRN comparado con $0,4 \pm 6,7$ letras en el grupo 2Q8, alcanzándose la no inferioridad estadística ($p < 0,0001$ para ambas comparaciones; margen NI 4 letras). Los cambios en la MAVC desde el valor basal hasta la semana 100 fueron consistentes con los resultados de la semana 52: $-0,1 \pm 9,1$ letras en el grupo 2T&E y $1,8 \pm 9,0$ letras en el grupo 2PRN comparado con $0,1 \pm 7,2$ letras en el grupo 2Q8. El número medio de inyecciones durante 100 semanas fue de 12,3; 10,0 y 11,5 para 2Q8fijo, 2T&E y 2PRN, respectivamente.

Los perfiles de seguridad ocular y sistémica en los 3 grupos de tratamiento fueron similares a los observados en los ensayos pivotaes VIVID y VISTA.

En el grupo 2T&E, los aumentos y reducciones en los intervalos de inyección fueron a criterio del investigador; en el estudio se recomendaron incrementos de 2 semanas.

Neovascularización coroidea miópica

La seguridad y la eficacia de Eylea se evaluaron en un ensayo aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con tratamiento simulado en pacientes asiáticos con NVC miópica que nunca habían recibido tratamiento. En total se trataron y evaluaron en cuanto a la eficacia 121 pacientes (90 con Eylea). La edad de los pacientes estuvo comprendida entre 27 y 83 años, con una media de 58 años. En el estudio de NVC miópica, aproximadamente el 36% (33/91) de los pacientes aleatorizados al tratamiento con Eylea tenían 65 años o más y aproximadamente el 10% (9/91) tenían 75 años o más.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 3:1 para recibir o bien 2 mg de Eylea en inyección intravítrea o inyección simulada, administrada una vez al inicio del ensayo, e inyecciones adicionales administradas mensualmente, en el caso de persistencia o recurrencia de la enfermedad, hasta la semana 24, momento en el que se evaluó la variable primaria. En la semana 24, los pacientes inicialmente asignados de forma aleatoria al grupo de tratamiento simulado, podían recibir la primera dosis de Eylea. Después, los pacientes de ambos grupos podían seguir recibiendo inyecciones adicionales en caso de persistencia o recurrencia de la enfermedad.

La diferencia entre los grupos de tratamiento fue estadísticamente significativa y favorable a Eylea para la variable primaria (cambio en la MAVC) y la segunda variable confirmatoria (proporción de pacientes que ganaron 15 letras de visión en la MAVC) en la semana 24 con respecto al valor basal. Las diferencias en ambas variables se mantuvieron hasta la semana 48.

Los resultados detallados del análisis del ensayo MYRROR se muestran en la tabla 6 y la figura 5 siguientes.

Tabla 6: Resultados de eficacia en la semana 24 (análisis primario) y en la semana 48 en el ensayo MYRROR (conjunto de análisis completo con TUOD^{A)})

Resultados de eficacia	MYRROR			
	24 semanas		48 semanas	
	Eylea 2mg (N = 90)	Simulado (N = 31)	Eylea 2mg (N = 90)	Simulado/ Eylea 2mg (N = 31)
Cambio medio en la MAVC ^{B)} medida mediante la puntuación de letras del ETDRS respecto al valor basal (SD) ^{B)}	12,1 (8,3)	-2,0 (9,7)	13,5 (8,8)	3,9 (14,3)
Diferencia en la media de MC ^{C,D,E)} (IC del 95%)	14,1 (10,8; 17,4)		9,5 (5,4; 13,7)	
Porcentaje de pacientes con una ganancia de ≥ 15 letras respecto al valor basal	38,9%	9,7%	50,0%	29,0%
Diferencia ponderada ^{D,F)} (IC del 95%)	29,2% (14,4; 44,0)		21,0% (1,9; 40,1)	

A) TUOD: Traslación de la última observación disponible

B) MAVC: Mejor Agudeza Visual Corregida

ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (Estudio sobre el tratamiento precoz de la retinopatía diabética)

SD: Desviación estándar

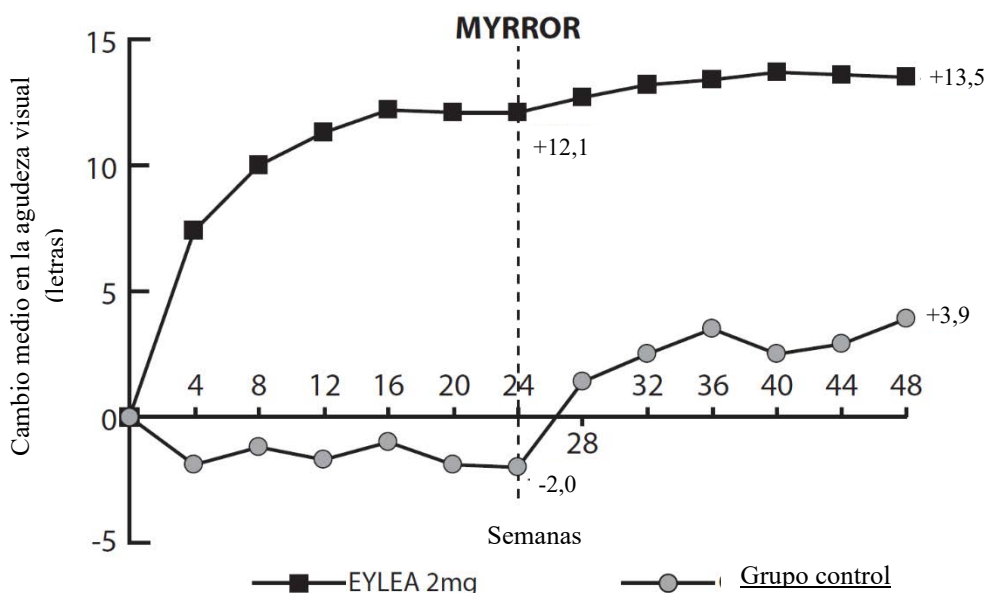
C) Media MC: Medias de mínimos cuadrados obtenidas del modelo ANCOVA

D) IC: Intervalo de confianza

E) Diferencia en la media de MC e IC del 95% basada en un modelo ANCOVA con el grupo de tratamiento y el país (designaciones de país) como efectos fijos, y MAVC como covariable

F) La diferencia y el IC del 95% se calculan utilizando la prueba Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) ajustada para el país (designaciones de país)

Figura 5: Cambio medio desde el inicio hasta la semana 48 en la agudeza visual por grupo de tratamiento en el ensayo MYRROR (conjunto de análisis completo, TUOD)



Población pediátrica

Retinopatía del prematuro (ROP)

La eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de Eylea 0,4 mg para el tratamiento de la ROP en recién nacidos pretérmino se evaluaron en función de los datos de 6 meses del estudio multicéntrico abierto, aleatorizado, con 2 grupos y de grupos paralelos FIREFLEYE, que fue diseñado para evaluar Eylea 0,4 mg administrado en inyección intravítrea en comparación con el tratamiento de fotocoagulación con láser (láser). Los pacientes aptos para participar tenían ROP no tratada previamente clasificada conforme a la Clasificación Internacional de la Retinopatía del Prematuro en al menos un ojo con uno de los siguientes hallazgos retinianos:

- ROP en la zona I en estadio 1+, 2+, 3 o 3+, o
- ROP en la zona II en estadio 2+ o 3+, o
- ROP-PA (ROP agresiva posterior)

Los pacientes aptos para participar tenían una edad gestacional máxima al nacer de 32 semanas o un peso máximo al nacer de 1.500 g. Los pacientes tenían un peso \geq 800 g el día del tratamiento.

Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 2:1 a recibir Eylea 0,4 mg por vía intravítrea o tratamiento con láser. Los 113 pacientes tratados al inicio del estudio (Eylea 0,4 mg n = 75; láser n = 38) fueron evaluados para el análisis principal de la eficacia.

El éxito del tratamiento se definió como la ausencia de ROP activa y de resultados estructurales desfavorables en ambos ojos 24 semanas después del inicio del tratamiento del estudio. El criterio de éxito (no inferioridad del tratamiento de Eylea 0,4 mg frente a la terapia láser convencional) no se cumplió estadísticamente, aunque el éxito del tratamiento fue cuantitativamente ligeramente superior con Eylea 0,4 mg (85,5%) en comparación con el láser (82,1%) a las 24 semanas. Sin embargo, los datos disponibles de bebés a los 2 años de edad en el estudio de extensión FIREFLEYE NEXT (54 bebés: 36 del grupo de Eylea 0,4 mg y 18 del grupo de láser) tienden a confirmar la eficacia a largo plazo de Eylea 0,4 mg.

La mayoría de los pacientes tratados con Eylea 0,4 mg recibieron una inyección única por ojo (78,7 %) y fueron tratados de forma bilateral (94,7 %). Ningún paciente recibió más de 2 inyecciones por ojo.

Tabla 7: Resultados en la semana 24 (FIREFLEYE)

Tratamiento	Éxito del tratamiento		Comparación	Diferencia entre tratamientos ¹	IC del 90 % ^{2, 3}
	Probabilidad de respuesta estimada ¹	IC del 90 % ²			
Eylea 0,4 mg (N = 75)	85,5 %	(78,0 %, 91,3 %)	Eylea 0,4 mg frente al láser	3,4 %	(-8 %, 16,2 %)
Láser (N = 38)	82,1 %	(70,5 %, 90,8 %)			

Resultados basados en un análisis bayesiano utilizando distribuciones previas no informativas.

¹ Mediana de distribución posterior.

² IC: intervalo creíble.

³ Criterio de éxito: límite inferior del IC del 90 % por encima de -5 %.

Durante las 24 semanas del estudio, una menor proporción de pacientes del grupo de Eylea 0,4 mg cambiaron a otra modalidad de tratamiento debido a la falta de respuesta en comparación con el grupo del láser (10,7 % frente a 13,2 %).

Se notificaron resultados estructurales desfavorables en una proporción similar de pacientes en el grupo de Eylea 0,4 mg (6 pacientes, 8 %) en comparación con el láser (3 pacientes, 7,9 %).

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Eylea en todos los grupos de la población pediátrica en la DMAE exudativa, OVCR, ORVR, EMD y poblaciones de NVC miópica (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica). Además, la Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Eylea en los siguientes grupos de la población pediátrica en la ROP: recién nacidos a término, lactantes, niños y adolescentes.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción / Distribución

Tras su administración intravítrea, aflibercept se absorbe lentamente desde el ojo a la circulación sistémica, en la que generalmente se observa formando un complejo estable e inactivo con el VEGF; sin embargo, solamente el “aflibercept libre” es capaz de unirse al VEGF endógeno.

En un sub-estudio farmacocinético realizado en 6 pacientes con DMAE neovascular exudativa con toma de muestras frecuente, las concentraciones plasmáticas máximas de aflibercept libre (C_{max} sistémica) fueron bajas, con una media de aproximadamente 0,02 microgramos/ml (intervalo de 0 a 0,054) en el plazo de 1 a 3 días tras la inyección intravítrea de 2 mg, y fueron indetectables dos semanas después de la administración en casi todos los pacientes. Aflibercept no se acumula en el plasma cuando se administra por vía intravítrea cada 4 semanas.

La concentración plasmática máxima media de aflibercept libre es aproximadamente de 50 a 500 veces menor que la concentración de aflibercept necesaria para inhibir la actividad biológica del VEGF sistémico en un 50% en los modelos animales, en los que se observaron cambios en la presión arterial cuando se alcanzaron niveles de aflibercept libre circulantes de alrededor de 10 microgramos/ml, que regresaron a los valores basales cuando los niveles cayeron por debajo de aproximadamente 1 microgramo/ml. En un estudio con voluntarios sanos se estimó que tras la administración intravítrea de 2 mg a los pacientes, la concentración plasmática máxima media de aflibercept libre es más de 100 veces inferior que la concentración de aflibercept necesaria para unirse al VEGF sistémico en niveles equivalentes a la mitad de los máximos (2,91 microgramos/ml). Por lo tanto, son improbables los efectos farmacodinámicos sistémicos, como por ejemplo cambios en la presión arterial.

En sub-estudios de farmacocinética en pacientes con OVCR, ORVR, EMD o NVC miópica, los valores de C_{max} media de aflibercept libre en plasma fueron similares en el intervalo de 0,03 a 0,05 microgramos/ml y los valores individuales no fueron superiores a 0,14 microgramos/ml. Posteriormente, las concentraciones plasmáticas de aflibercept libre se redujeron a valores inferiores o cercanos al límite inferior de cuantificación, generalmente en una semana; antes de la siguiente administración, después de 4 semanas, las concentraciones fueron indetectables en todos los pacientes.

Eliminación

Dado que Eylea es un agente terapéutico de tipo proteico, no se han realizado estudios de su metabolismo.

Aflibercept libre se une al VEGF formando un complejo estable e inerte. Como ocurre con otras proteínas de gran tamaño, es de esperar que tanto el aflibercept libre como el fijado se eliminen mediante catabolismo proteolítico.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios especiales con Eylea en pacientes con insuficiencia renal.

El análisis farmacocinético de los pacientes del ensayo VIEW2, de los cuales el 40% presentaba insuficiencia renal (24% leve, 15% moderada y 1% grave), no reveló diferencias con respecto a las concentraciones plasmáticas del medicamento activo tras la administración intravítrea cada 4 u 8 semanas.

Se observaron resultados similares en pacientes con OVCR en el estudio GALILEO, en pacientes con EMD en el ensayo VIVID^{DME}, y en pacientes con NVC miópica en el ensayo MYRROR.

Población pediátrica

Las propiedades farmacocinéticas de aflibercept se evaluaron en recién nacidos pretérmino con ROP a una dosis de 0,4 mg de aflibercept (por ojo). Después de la inyección intravítrea, las concentraciones de aflibercept libre y unido fueron más altas que las observadas en pacientes adultos con DMAE exudativa que recibieron 2 mg (en un ojo), pero más bajas que tras la administración IV de la dosis máxima tolerada de 1 mg/kg en pacientes adultos. Las concentraciones medias de aflibercept libre descendieron a aproximadamente 0,13 microgramos/ml en la semana 4 después de la administración. Las concentraciones plasmáticas de aflibercept libre descendieron a valores inferiores o cercanos al límite inferior de cuantificación en un plazo de aproximadamente 8 semanas. Las concentraciones medias de aflibercept unido ajustado aumentaron hasta 1,34 microgramos/ml en la semana 4 y disminuyeron posteriormente. Un análisis farmacocinético/farmacodinámico exploratorio no mostró relación entre las concentraciones sistémicas de aflibercept y los efectos farmacodinámicos, como los cambios en la presión arterial.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios preclínicos de toxicidad a dosis repetidas solamente se observaron efectos con exposiciones sistémicas consideradas notablemente superiores a la exposición humana máxima tras la administración intravítrea de la dosis clínica prevista, lo que indica su escasa relevancia con respecto al uso clínico.

Se observaron erosiones y ulceraciones en el epitelio respiratorio de los cornetes nasales en los monos tratados con aflibercept por vía intravítrea con exposiciones sistémicas superiores a la exposición humana máxima. En el nivel sin efecto adverso observado (NOAEL) de 0,5 mg/ojo en monos, la exposición sistémica de aflibercept libre fue 42 y 56 veces superior según los valores de C_{max} y AUC, en comparación con los valores correspondientes observados en pacientes adultos y 2 veces superior según los valores de C_{max} en comparación con los valores correspondientes observados en recién nacidos pretérmino.

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

Se observó un efecto de aflibercept en el desarrollo intrauterino en los estudios de desarrollo embrio-fetal en conejas gestantes con administración intravenosa (3 a 60 mg/kg) así como con administración subcutánea (0,1 a 1 mg/kg). El NOAEL materno fue a la dosis de 3 mg/kg o 1 mg/kg, respectivamente. No se identificó un NOAEL para el desarrollo. Con la dosis de 0,1 mg/kg, los valores de exposición sistémica para la C_{max} y acumulativo de AUC de aflibercept libre fueron unas 17 y 10 veces superiores, respectivamente, que los valores correspondientes observados en humanos tras la administración de una dosis intravítrea de 2 mg.

Los efectos sobre la fertilidad masculina y femenina se evaluaron como parte integral de un estudio de 6 meses de duración en monos, con administración intravenosa de aflibercept en dosis de 3 a 30 mg/kg. En todos los niveles de dosis se observaron menstruaciones ausentes o irregulares asociadas a alteraciones en los niveles de las hormonas reproductivas femeninas y cambios en la morfología y la motilidad de los espermatozoides. Los valores de exposición sistémica para la C_{max} y el AUC de aflibercept libre observados con la dosis intravenosa de 3 mg/kg fueron, respectivamente, unas 4.900 y 1.500 veces superiores a los valores de exposición observados en humanos tras la administración de una dosis intravítrea de 2 mg. Todos los cambios fueron reversibles.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polisorbato 20 (E 432)
Dihidrógeno fosfato de sodio monohidrato (para ajuste del pH)
Hidrogenofosfato de disodio heptahidrato (para ajuste del pH)
Cloruro de sodio
Sacarosa
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).
No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

El blíster sin abrir de Eylea puede conservarse fuera de la nevera por debajo de 25 °C durante un máximo de 24 horas. Tras la apertura del blíster, se procederá empleando condiciones asépticas.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Solución en jeringa precargada (vidrio tipo I) marcada con una línea de dosificación, con un tapón de émbolo (goma elastomérica) y un adaptador Luer Lock con cápsula de cierre en el extremo (goma elastomérica). Cada jeringa precargada contiene un volumen extraíble de al menos 0,09 ml. Tamaño de envase: 1 jeringa precargada.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La jeringa precargada es para un solo uso en un único ojo. La extracción de múltiples dosis de una jeringa precargada puede aumentar el riesgo de contaminación y de posterior infección. No abra el blíster de la jeringa precargada estéril fuera de la sala limpia. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

La jeringa precargada contiene más cantidad que la dosis recomendada de 2 mg de aflibercept (equivalente a 0,05 ml) para pacientes adultos y de 0,4 mg de aflibercept (equivalente a 0,01 ml) para recién nacidos pretérmino. Ver las siguientes secciones “Uso en la población adulta” y “Uso en la población pediátrica”. Antes de su administración, la solución debe inspeccionarse visualmente para detectar la presencia de partículas y/o cambio de color o cualquier otro cambio del aspecto físico. En caso de observar alguna alteración, no utilizar el medicamento.

Para la inyección intravítrea debe usarse una aguja de inyección de 30 G x ½ pulgada (1,27 cm).

Instrucciones de uso de la jeringa precargada:

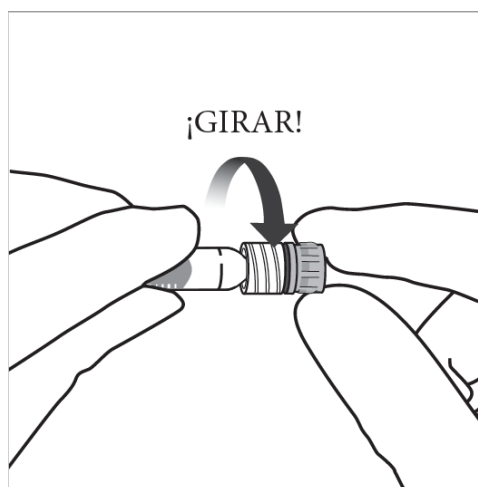
Uso en la población pediátrica

Para preparar la jeringa precargada para la administración a recién nacidos pretérmino, siga los pasos 1 y 2 indicados a continuación y luego siga las instrucciones de uso incluidas en el envase del dispositivo dosificador pediátrico PICLEO.

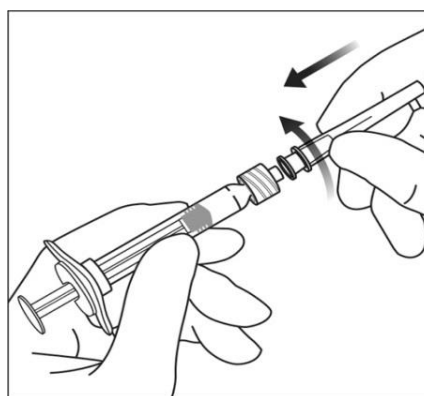
Uso en la población adulta

Para preparar la jeringa precargada para la administración a adultos, siga todos los pasos indicados a continuación.

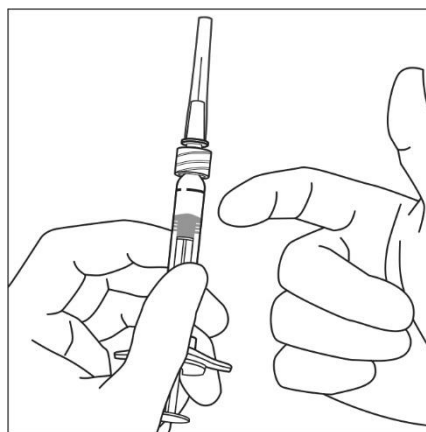
1. Cuando esté preparado para administrar Eylea, abra la caja y extraiga el blíster esterilizado. Despegue cuidadosamente la lámina del blíster, asegurando la esterilidad de su contenido. Mantenga la jeringa en la bandeja estéril hasta que esté preparado para el ensamblaje.
2. Utilizando una técnica aséptica, extraer la jeringa del blíster esterilizado.
3. Para retirar la cápsula de cierre de la jeringa, mantener la jeringa con una mano mientras se utiliza la otra para coger la cápsula de cierre entre el índice y el pulgar. Nota importante: debe girar la cápsula de cierre (no la rompa).



4. Para no poner en peligro la esterilidad del medicamento, no tirar del émbolo hacia atrás.
5. Utilizando una técnica aséptica, encajar firmemente la aguja de inyección en la punta de la jeringa con el adaptador Luer-Lock realizando un movimiento giratorio.

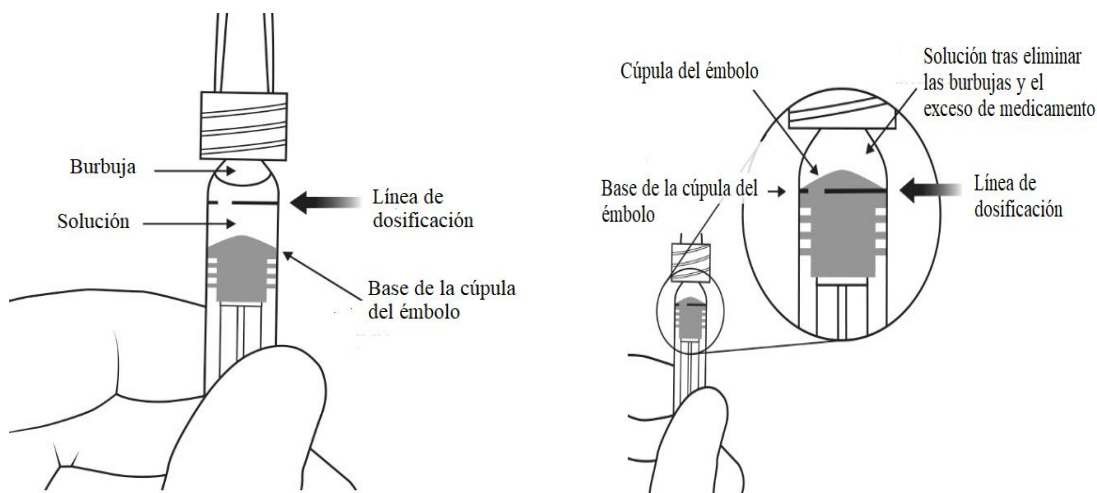


6. Mantener la jeringa con la aguja apuntando hacia arriba y comprobar que no hay burbujas en su interior. Si las hay, golpear suavemente la jeringa con el dedo hasta que éstas asciendan a su parte superior.



7. El exceso de volumen debe eliminarse antes de la administración. Eliminar todas las burbujas y **expulsar el exceso de medicamento, apretando lentamente el émbolo hasta alinear la base de la cúpula del émbolo (no la punta del émbolo) con la línea de dosificación de la jeringa** (equivalente a 0,05 ml, es decir, 2 mg de aflibercept).

Nota: Este posicionamiento exacto del émbolo es muy importante, porque un posicionamiento incorrecto del émbolo puede hacer que se administre más o menos de la dosis recomendada.



8. Inyectar mientras se presiona el émbolo cuidadosamente y con una presión constante. No aplicar presión adicional una vez que el émbolo haya llegado al fondo de la jeringa. **No administrar la solución residual observada en la jeringa.**
9. La jeringa precargada es para un solo uso. La extracción de múltiples dosis de una jeringa precargada puede aumentar el riesgo de contaminación y posterior infección. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/797/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 22/noviembre/2012

Fecha de la última renovación: 13/julio/2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Eylea 40 mg/ml solución inyectable en vial.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de solución inyectable contiene 40 mg de aflibercept*.

Un vial contiene un volumen extraíble de al menos 0,1 ml, equivalentes a, al menos, 4 mg de aflibercept. Esto proporciona una cantidad utilizable para administrar una dosis única de 0,05 ml que contiene 2 mg de aflibercept.

* Proteína de fusión que consiste en porciones de los dominios extracelulares de los receptores 1 y 2 del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) humano fusionados con la porción Fc de la IgG1 humana, y obtenida en células K1 de ovario de hámster chino (CHO) mediante tecnología de DNA recombinante.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyectable).

Solución transparente, de incolora a amarillo pálido e isosmótica.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Eylea está indicado en adultos para el tratamiento de:

- la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) neovascular (exudativa) (ver sección 5.1).
- la alteración visual debida al edema macular secundario a la oclusión de la vena retiniana (oclusión de la rama venosa retiniana (ORVR) u oclusión de la vena central retiniana (OVCR)) (ver sección 5.1).
- la alteración visual debida al edema macular diabético (EMD) (ver sección 5.1).
- la alteración visual debida a la neovascularización coroidea miópica (NVC miópica) (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Eylea se administra exclusivamente por inyección intravítrea.

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

Posología

DMAE exudativa

La dosis recomendada de Eylea es 2 mg de aflibercept, equivalente a 0,05 ml.

El tratamiento con Eylea se inicia con una inyección mensual para las tres primeras dosis. Después, el intervalo de tratamiento se amplía a dos meses.

En función de la valoración de los resultados visuales y/o anatómicos por parte del médico, el intervalo entre tratamientos puede mantenerse en dos meses o ampliarse más, utilizando una pauta posológica de “tratar y

extender”, aumentando los intervalos entre inyecciones en incrementos de 2 o 4 semanas para mantener unos resultados visuales y/o anatómicos estables.

Si se observa un deterioro de los resultados visuales y/o anatómicos, se debe reducir el intervalo entre dosis consecuentemente.

No es necesario realizar una monitorización entre inyecciones. De acuerdo al criterio médico, el programa de visitas de monitorización puede ser más frecuente que las visitas para administrar las inyecciones.

No se han estudiado intervalos de tratamiento superiores a cuatro meses ni inferiores a 4 semanas entre inyecciones (ver sección 5.1).

Edema macular secundario a OVR (OVR de rama o central)

La dosis recomendada de Eylea es 2 mg de aflibercept, equivalente a 0,05 ml.

Después de la inyección inicial, el tratamiento se administra mensualmente. El intervalo entre dos dosis no debe ser inferior a un mes.

Si los resultados visuales y anatómicos indican que el paciente no se está beneficiando del tratamiento continuado, se debe interrumpir el tratamiento con Eylea.

El tratamiento se administra mensualmente y de forma continuada hasta que se observa una agudeza visual máxima y/o no hay signos de actividad de la enfermedad. Pueden ser necesarias tres o más inyecciones mensuales consecutivas.

El tratamiento se puede entonces continuar con una pauta de “tratar y extender”, aumentando gradualmente los intervalos para mantener unos resultados visuales y/o anatómicos estables, aunque no se dispone de datos suficientes para concretar la duración de estos intervalos. Si se observa un deterioro de los resultados visuales y/o anatómicos, se debe reducir el intervalo entre dosis según corresponda.

El médico responsable debe determinar el programa de monitorización y tratamiento en base a la respuesta individual de cada paciente.

La monitorización de la actividad de la enfermedad puede incluir examen clínico, técnicas de análisis funcional o de imagen (por ejemplo, tomografía de coherencia óptica o angiografía con fluoresceína).

Edema macular diabético

La dosis recomendada de Eylea es 2 mg de aflibercept, equivalente a 0,05 ml.

El tratamiento con Eylea se inicia con una inyección mensual para las cinco primeras dosis consecutivas, seguido de una inyección cada dos meses.

En función de la valoración de los resultados visuales y/o anatómicos por parte del médico, el intervalo entre tratamientos puede mantenerse en 2 meses o individualizarse, como en una pauta posológica de “tratar y extender”, donde los intervalos entre tratamientos se suelen aumentar en incrementos de 2 semanas para mantener unos resultados visuales y/o anatómicos estables. Existen datos limitados para intervalos de tratamiento superiores a 4 meses. Si se observa un deterioro de los resultados visuales y/o anatómicos, se debe reducir el intervalo entre dosis según corresponda. No se han estudiado intervalos de tratamiento inferiores a 4 semanas (ver sección 5.1).

Por tanto, el programa de monitorización se determinará según criterio médico.

Si los resultados visuales y anatómicos indican que el paciente no se beneficia del tratamiento continuado, se debe interrumpir el tratamiento con Eylea.

Neovascularización coroidea miópica

La dosis recomendada de Eylea es una única inyección intravítrea de 2 mg de aflibercept equivalente a 0,05 ml.

Se pueden administrar dosis adicionales si los resultados visuales y/o anatómicos indican que la enfermedad persiste. Las recurrencias se deben tratar como una nueva manifestación de la enfermedad.

El programa de monitorización se determinará según criterio médico.

El intervalo entre dos dosis no debe ser inferior a un mes.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática y/o renal

No se han realizado estudios específicos con Eylea en pacientes con insuficiencia hepática y/o renal.

Los datos disponibles no sugieren que sea necesario ajustar la dosis de Eylea en estos pacientes (ver sección 5.2).

Pacientes de edad avanzada

No se necesitan consideraciones especiales. La experiencia en pacientes mayores de 75 años con EMD es limitada.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Eylea en niños ni adolescentes. No existe una recomendación de uso específica para Eylea en las indicaciones de DMAE exudativa, OVCR, ORVR, EMD y NVC miópica en la población pediátrica.

Forma de administración

Las inyecciones intravítreas deben realizarse teniendo en cuenta los estándares médicos y las directrices pertinentes, por un médico cualificado que tenga experiencia en la administración de inyecciones intravítreas. En general, deben asegurarse unas medidas de anestesia y de asepsia adecuadas, que incluyan el uso de un microbicida tópico de amplio espectro (p. ej., povidona yodada aplicada en la piel de la zona periocular, párpado y superficie ocular). Se recomienda el lavado quirúrgico de las manos, uso de guantes estériles, un campo estéril y un blefarostato estéril para los párpados (o equivalente).

La aguja de inyección se debe introducir 3,5 – 4,0 mm por detrás del limbo en la cavidad vítrea, evitando el meridiano horizontal y en dirección al centro del globo. Seguidamente debe liberarse el volumen de inyección de 0,05 ml; las inyecciones siguientes se deben aplicar cada vez en un punto escleral distinto.

Inmediatamente después de la inyección intravítrea, se debe monitorizar a los pacientes a fin de detectar una elevación de la presión intraocular. Una monitorización adecuada puede consistir en la comprobación de la perfusión de la cabeza del nervio óptico o en la realización de una tonometría. En caso necesario, debe estar disponible un equipo de paracentesis estéril.

Tras la inyección intravítrea, se debe instruir a los pacientes sobre la necesidad de notificar inmediatamente cualquier síntoma que sugiera endoftalmitis (p. ej., dolor ocular, enrojecimiento del ojo, fotofobia o visión borrosa).

Cada vial debe usarse exclusivamente para el tratamiento de un solo ojo. La extracción de múltiples dosis de un único vial puede aumentar el riesgo de contaminación y posterior infección.

El vial contiene más cantidad que la dosis recomendada de 2 mg de aflibercept (equivalente a 0,05 ml de solución inyectable). El volumen extraíble del vial es la cantidad que puede extraerse del vial y no debe

utilizarse en su totalidad. Para Eylea vial, el volumen extraíble es de al menos 0,1 ml. **El exceso de volumen debe eliminarse antes de administrar la dosis recomendada(ver sección 6.6).**

Si se inyecta todo el volumen del vial puede dar lugar a una sobredosis. Para eliminar las burbujas y el exceso de medicamento, apriete lentamente el émbolo para que el borde plano del émbolo se alinee con la línea que marca 0,05 ml en la jeringa (equivalente a 0,05 ml, es decir, 2 mg de aflibercept) (ver secciones 4.9 y 6.6).

Tras la inyección, debe desecharse todo resto de producto no utilizado.

Para la manipulación del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo aflibercept o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Infección ocular o periocular activa o sospecha de éstas.

Inflamación intraocular activa grave.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Reacciones relacionadas con la inyección intravítrea

Las inyecciones intravítreas, incluidas las de Eylea, se han asociado a endoftalmitis, inflamación intraocular, desprendimiento retiniano regmatógeno, desgarro retiniano y catarata traumática iatrogénica (ver sección 4.8). Siempre que se administre Eylea, se deben emplear técnicas de inyección asépticas adecuadas. Además, se deben monitorizar los pacientes durante la semana siguiente a la inyección para, en caso de infección, poder instaurar inmediatamente el tratamiento. Se debe instruir a los pacientes sobre la necesidad de notificar inmediatamente cualquier síntoma que sugiera endoftalmitis o cualquiera de los acontecimientos indicados anteriormente.

El vial contiene más cantidad que la dosis recomendada de 2 mg de aflibercept (equivalente a 0,05 ml). El exceso de volumen debe eliminarse antes de la administración (ver secciones 4.2 y 6.6).

Se han observado aumentos de la presión intraocular en los 60 minutos siguientes a la administración de una inyección intravítrea, incluidas las de Eylea (ver sección 4.8). Es necesario tener especial precaución en los pacientes con glaucoma mal controlado (no inyectar Eylea cuando la presión intraocular sea ≥ 30 mmHg). Por consiguiente, en todos los casos, se debe monitorizar y tratar adecuadamente tanto la presión intraocular como la perfusión de la cabeza del nervio óptico.

Inmunogenicidad

Dado que se trata de una proteína terapéutica, hay un potencial de inmunogenicidad con Eylea (ver sección 4.8). Se debe instruir a los pacientes sobre la necesidad de notificar cualquier signo o síntoma de inflamación intraocular, p. ej., dolor, fotofobia o enrojecimiento, ya que puede ser un signo clínico atribuible a hipersensibilidad.

Efectos sistémicos

Se han notificado acontecimientos adversos sistémicos, incluyendo hemorragias no oculares y acontecimientos tromboembólicos arteriales tras la inyección intravítrea de inhibidores del VEGF, existiendo un riesgo teórico de que puedan relacionarse con la inhibición del VEGF. Los datos sobre seguridad del tratamiento de pacientes con OVCR, ORVR, EMD o NVC miópica con antecedentes de ictus, de ataques isquémicos transitorios o de infarto de miocardio en los últimos 6 meses son limitados. Se debe tener precaución cuando se traten tales pacientes.

Otros

Al igual que ocurre con otros tratamientos anti-VEGF intravítreos para la DMAE, OVCR, ORVR, EMD y NVC miópica son pertinentes las siguientes afirmaciones:

- No se ha estudiado sistemáticamente la seguridad y eficacia del tratamiento con Eylea aplicado en los dos ojos a la vez (ver sección 5.1). Si se realiza el tratamiento bilateral a la vez, se podría producir un incremento de la exposición sistémica que podría aumentar el riesgo de acontecimientos adversos sistémicos.
- Uso concomitante de otros anti-VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular)
No hay datos disponibles sobre el uso concomitante de Eylea con otros medicamentos anti-VEGF (por vía sistémica u ocular).
- Entre los factores de riesgo asociados con el desarrollo de un desgarro del epitelio pigmentario de la retina tras la terapia con anti-VEGF para la DMAE exudativa, se incluye el desprendimiento amplio y/o importante del epitelio pigmentario de la retina. Cuando se inicie un tratamiento con Eylea se debe tener precaución en pacientes con estos factores de riesgo de desarrollar desgarros del epitelio pigmentario de la retina.
- El tratamiento se debe aplazar en pacientes con desprendimiento de retina regmatógeno o con agujeros maculares en estadio 3 o 4.
- En caso de rotura retiniana, se debe aplazar la dosis y el tratamiento no se debe reanudar hasta que se haya reparado la rotura.
- La dosis se debe aplazar y el tratamiento no se debe reanudar antes del siguiente tratamiento programado en caso de:
 - Una disminución en la agudeza visual mejor corregida (AVMC) de ≥ 30 letras comparado con la última evaluación de la agudeza visual.
 - Una hemorragia subretiniana que afecte al centro de la fovea o, si el tamaño de la hemorragia es de $\geq 50\%$ del área total de la lesión.
- La dosis se debe aplazar en los 28 días previos o posteriores a una cirugía intraocular planificada o realizada.
- No se debe usar Eylea durante el embarazo salvo que el beneficio esperado supere el riesgo potencial para el feto (ver sección 4.6).
- Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos 3 meses después de la última inyección intravítrea de aflibercept (ver sección 4.6).
- La experiencia en el tratamiento de pacientes con OVCR y ORVR isquémicas es limitada. No se recomienda el tratamiento en pacientes que presenten signos clínicos de pérdida irreversible de la función visual isquémica.

Poblaciones con datos limitados

Solo existe experiencia limitada en el tratamiento de sujetos con EMD debido a diabetes de tipo I, de pacientes diabéticos con una hemoglobina glicosilada (en inglés, HbA1c) superior al 12% o con retinopatía diabética proliferativa.

Eylea no ha sido estudiado en pacientes con infecciones sistémicas activas ni en pacientes con enfermedades oculares concurrentes, tales como desprendimiento de retina o agujero macular. Tampoco existe experiencia en el tratamiento con Eylea de pacientes diabéticos con hipertensión no controlada. El médico debe tener en cuenta esta falta de información a la hora de tratar a dichos pacientes.

Para la NVC miópica no existe experiencia con Eylea en el tratamiento de pacientes no asiáticos, en pacientes que se han sometido a tratamiento para la NVC miópica con anterioridad, ni en pacientes con lesiones extrafoveales.

Información sobre excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por unidad de dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

No se ha estudiado el uso conjunto de terapia fotodinámica (TFD) con verteporfina y Eylea, por lo que no se ha establecido un perfil de seguridad.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos 3 meses después de la última inyección intravítrea de aflibercept (ver sección 4.4).

Embarazo

No hay datos relativos al uso de aflibercept en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad fetoembrionaria (ver sección 5.3).

Aunque la exposición sistémica tras la administración ocular es muy baja, no se debe usar Eylea durante el embarazo a menos que el beneficio potencial supere al riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Según datos muy limitados en humanos, aflibercept se puede excretar en la leche materna a niveles bajos. Aflibercept es una molécula proteica de gran tamaño y se espera que la cantidad de medicamento absorbida por el lactante sea mínima. Se desconocen los efectos de aflibercept en un recién nacido o lactante.

Como medida de precaución, no se recomienda la lactancia durante el uso de Eylea.

Fertilidad

Los resultados de los estudios en animales con elevada exposición sistémica indican que aflibercept puede alterar la fertilidad masculina y femenina (ver sección 5.3). No se prevé que se produzcan estos efectos tras una administración ocular con una exposición sistémica muy baja.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La inyección de Eylea tiene una influencia leve en la capacidad para conducir y utilizar máquinas debido a las posibles alteraciones visuales transitorias asociadas o bien a la inyección o al examen ocular. Los pacientes no deben conducir ni utilizar máquinas hasta que su función visual se haya recuperado lo suficiente.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La población total de seguridad en los ocho estudios de fase III estuvo constituida por 3.102 pacientes. De ellos, 2.501 fueron tratados con la dosis recomendada de 2 mg.

Se produjeron reacciones adversas oculares graves en el ojo en estudio relacionadas con el procedimiento de inyección en menos de 1 de cada 1.900 inyecciones intravítreas de Eylea, que incluyeron ceguera, endoftalmitis, desprendimiento de retina, catarata traumática, catarata, hemorragia vítrea, desprendimiento de vítreo y aumento de la presión intraocular (ver sección 4.4).

Las reacciones adversas observadas más frecuentemente (en al menos 5% de los pacientes tratados con Eylea) fueron hemorragia conjuntival (25%), hemorragia retiniana (11%), agudeza visual reducida (11%), dolor ocular (10%), catarata (8%), aumento de la presión intraocular (8%), desprendimiento de vítreo (7%) y partículas flotantes en el vítreo (7%).

Tabla de reacciones adversas

Los datos de seguridad descritos a continuación incluyen todas las reacciones adversas de los ocho estudios de fase III en las indicaciones de DMAE exudativa, OVCR, ORVR, EMD y NVC miópica con una posibilidad razonable de relación causal con el procedimiento de inyección o con el medicamento.

Las reacciones adversas se enumeran según clasificación por órganos y sistemas y por frecuencia, utilizando el criterio siguiente:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$).

En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

Tabla 1: Todas las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento, notificadas en pacientes de los estudios de fase III (datos agrupados de los estudios de fase III para las indicaciones de DMAE exudativa, OVCR, ORVR, EMD y NVC miópica) o durante la vigilancia poscomercialización

Clasificación por órganos y sistemas-MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad***	
Trastornos oculares	Agudeza visual reducida, Hemorragia retiniana, Hemorragia conjuntival, Dolor ocular	Desgarro del epitelio pigmentario retiniano*, Desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano, Degeneración retiniana, Hemorragia vítrea, Catarata, Catarata cortical, Catarata nuclear, Catarata subcapsular, Erosión corneal, Abrasión corneal, Aumento de la presión intraocular, Visión borrosa, Partículas flotantes en el vítreo, Desprendimiento de vítreo, Dolor en el lugar de inyección, Sensación de cuerpo extraño en los ojos, Aumento del lagrimeo, Edema palpebral, Hemorragia en el lugar de inyección, Queratitis punteada, Hiperemia conjuntival, Hiperemia ocular	Endoftalmitis**, Desprendimiento de retina, Desgarro retiniano, Iritis, Uveítis, Iridociclitis, Opacidad lenticular, Defecto en el epitelio corneal, Irritación en el lugar de inyección, Sensación anormal en el ojo, Irritación palpebral, Células flotantes en la cámara anterior, Edema corneal	Ceguera, Catarata traumática, Vitritis, Hipopion

* Asociadas a DMAE exudativa. Observadas únicamente en los estudios de DMAE exudativa.

** Endoftalmitis en cultivo positivo y cultivo negativo.

*** Durante el periodo poscomercialización, las notificaciones de hipersensibilidad incluyeron erupción, prurito, urticaria y casos aislados de reacciones anafilácticas/anafilactoides graves.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

En los ensayos de fase III en DMAE exudativa se observó un aumento de la incidencia de hemorragia conjuntival en los pacientes en tratamiento con medicamentos antitrombóticos. Este aumento de la incidencia fue comparable entre los pacientes tratados con ranibizumab o con Eylea.

Los acontecimientos tromboembólicos arteriales (ATA) son acontecimientos adversos potencialmente relacionados con la inhibición sistémica del VEGF. Tras el uso intravítreo de inhibidores del VEGF existe un riesgo teórico de acontecimientos tromboembólicos arteriales, incluidos ictus e infarto de miocardio.

Se observó una tasa de incidencia baja de eventos tromboembólicos arteriales en los ensayos clínicos con Eylea en pacientes con DMAE, EMD, OVR y NVC miópica. No se observaron diferencias notables entre los grupos tratados con aflibercept y los respectivos grupos comparadores en todas las indicaciones.

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, Eylea presenta un potencial de inmunogenicidad.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

En los ensayos clínicos, se han usado dosis de hasta 4 mg en intervalos mensuales y en casos aislados se produjeron sobredosis con 8 mg.

La sobredosificación con un volumen de inyección elevado puede aumentar la presión intraocular. Por lo tanto, en caso de sobredosis se debe monitorizar la presión intraocular e iniciarse el tratamiento adecuado, si el médico responsable del tratamiento lo considera necesario (ver sección 6.6).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes oftalmológicos, agentes antineovascularización. Código ATC: S01LA05.

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.

Aflibercept se produce en células K1 de ovario de hámster chino (CHO) mediante tecnología de DNA recombinante.

Aflibercept actúa como un receptor anzuelo soluble que se une al VEGF-A y al PlGF con mayor afinidad que sus receptores naturales, por lo que es capaz de inhibir la unión y activación de estos receptores habituales para el VEGF.

Mecanismo de acción

El factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A) y el factor de crecimiento placentario (PlGF) son miembros de la familia VEGF de factores angiogénicos que pueden actuar como potentes factores mitógenos, quimiotácticos y de permeabilización vascular para las células endoteliales. El VEGF actúa a través de dos receptores tirosina quinasas, VEGFR-1 y VEGFR-2, presentes en la superficie de las células endoteliales. El PlGF se une solamente a VEGFR-1, que también se encuentra en la superficie de los leucocitos. La activación excesiva de estos receptores por el VEGF-A puede provocar una neovascularización patológica y una permeabilidad vascular excesiva. El PlGF puede actuar sinérgicamente con el VEGF-A en estos procesos y se sabe que también favorece la infiltración leucocitaria y la inflamación vascular.

Efectos farmacodinámicos

DMAE exudativa

La DMAE exudativa se caracteriza por una neovascularización coroidea (NVC) patológica. La fuga de sangre y fluido de la NVC puede causar un engrosamiento o edema retiniano y/o hemorragias sub/intrarretinianas, con la consiguiente pérdida de agudeza visual.

En los pacientes tratados con Eylea (una inyección mensual durante tres meses consecutivos, seguida de una inyección cada 2 meses), el grosor central de la retina (GCR) disminuyó poco tiempo después del inicio del tratamiento y el tamaño medio de las lesiones de NVC se redujo, de acuerdo con los resultados observados con la pauta de administración mensual de ranibizumab en dosis de 0,5 mg.

En el ensayo VIEW1, se produjeron reducciones medias del GCR en la tomografía de coherencia óptica (OCT) (de -130 y -129 micras en la semana 52 para los grupos tratados con Eylea 2 mg cada dos meses y con ranibizumab 0,5 mg cada mes, respectivamente). Asimismo, en la semana 52 del ensayo VIEW2 se observaron reducciones medias del GCR en la OCT (de -149 y -139 micras para los grupos tratados con Eylea, 2 mg cada dos meses, y con ranibizumab, 0,5 mg cada mes, respectivamente). En general, las reducciones del tamaño de la NVC y del GCR se mantuvieron en el segundo año de los ensayos.

El estudio ALTAIR se llevó a cabo en pacientes japoneses con DMAE exudativa sin tratamiento previo, con resultados similares a los de los estudios VIEW, utilizando 3 inyecciones mensuales iniciales de Eylea 2 mg, seguidas de una inyección después de otros 2 meses, y luego continuando con una pauta de “tratar y extender” con intervalos de tratamiento variables (ajustes de 2 o 4 semanas) hasta un intervalo máximo de 16 semanas, de acuerdo con criterios preespecificados. En la semana 52, se observaron reducciones medias del grosor central de la retina (GCR) en la OCT de -134,4 y -126,1 micras para el grupo de ajuste de 2 semanas y el grupo de ajuste de 4 semanas, respectivamente. La proporción de pacientes sin fluido en la OCT en la semana 52 fue 68,3% y 69,1% en los grupos de ajuste de 2 y 4 semanas, respectivamente. En general, la reducción del GCR se mantuvo en ambos grupos de tratamiento en el segundo año del estudio ALTAIR.

El estudio ARIES se diseñó para evaluar la no-inferioridad de Eylea 2 mg en la pauta posológica de “tratar y extender” iniciada inmediatamente después de las 3 inyecciones mensuales iniciales y una inyección adicional a los dos meses frente a una pauta posológica “tratar y extender” iniciada después de un año de tratamiento. Para los pacientes que necesitaron una dosis más frecuente que la Q8 al menos una vez en el transcurso del estudio, el GCR se mantuvo más alto pero la disminución media del GCR desde el valor basal hasta la semana 104 fue de 160,4 micras, similar a los pacientes tratados con intervalos de frecuencia de Q8 o inferiores.

Edema macular secundario a OVCR y ORVR

En la OVCR y la ORVR, se produce isquemia retiniana lo que activa la liberación de VEGF, lo cual a su vez desestabiliza las uniones estrechas y promueve la proliferación de células endoteliales. La sobre-regulación de VEGF se asocia a la ruptura de la barrera hematorretiniana, aumento de permeabilidad vascular, edema retiniano y complicaciones de la neovascularización.

En los pacientes tratados con 6 inyecciones mensuales consecutivas de Eylea 2 mg, se observó una respuesta morfológica uniforme, rápida y robusta (medida por las mejorías en el GCR medio). En la semana 24, la reducción en el GCR fue estadísticamente superior frente al control en los 3 estudios (COPERNICUS en OVCR: -457 frente a -145 micras; GALILEO en OVCR: -449 frente a -169 micras; VIBRANT en ORVR: -280 frente a -128 micras). Esta reducción con respecto al valor basal de GCR se mantuvo hasta el final de cada estudio, semana 100 en el estudio COPERNICUS, semana 76 en el estudio GALILEO y semana 52 en el estudio VIBRANT.

Edema macular diabético

El edema macular diabético es una consecuencia de la retinopatía diabética y se caracteriza por el aumento de la vasopermeabilidad y lesiones de los capilares retinianos que pueden ocasionar pérdida de la agudeza visual.

En los pacientes tratados con Eylea, la mayoría de los cuales padecían diabetes tipo II, se observó una respuesta rápida y robusta en la morfología (GCR, escala DRSS).

En los ensayos VIVID^{DME} y VISTA^{DME}, se observó una mayor reducción media del GCR estadísticamente significativa desde el valor basal hasta la semana 52 en pacientes tratados con Eylea respecto al grupo de control con láser, de -192,4 y -183,1 micras para los grupos tratados con Eylea 2Q8 y de -66,2 y -73,3 micras para los grupos de control, respectivamente. En la semana 100 las reducciones continuaron, siendo de -195,8 y -191,1 micras para los grupos tratados con Eylea 2Q8 y de -85,7 y -83,9 micras para los grupos de control en los ensayos VIVID^{DME} y VISTA^{DME}, respectivamente.

Se evaluó de forma preespecificada una mejoría de ≥ 2 niveles según la puntuación de la escala DRSS de gravedad de la retinopatía diabética en los ensayos VIVID^{DME} y VISTA^{DME}. La puntuación DRSS fue graduable en el 73,7% de los pacientes en VIVID^{DME} y en el 98,3% de los pacientes en VISTA^{DME}. En la semana 52, el 27,7% y el 29,1% de los grupos tratados con Eylea 2Q8, y el 7,5% y el 14,3% de los grupos de control experimentaron una mejoría de ≥ 2 niveles en la DRSS. En la semana 100, los porcentajes respectivos fueron del 32,6% y el 37,1% en los grupos tratados con Eylea 2Q8 y del 8,2% y el 15,6% de los grupos de control.

El estudio VIOLET comparó tres pautas posológicas diferentes de Eylea 2 mg para el tratamiento de EMD después de al menos un año de tratamiento con intervalos fijos, donde el tratamiento se inició con una inyección mensual para las 5 primeras dosis consecutivas seguidas de una dosis cada 2 meses. En la semana 52 y 100 del estudio, es decir, en el segundo y tercer año de tratamiento, los cambios medios de GCR fueron clínicamente similares para “tratar y extender” (2T&E), *pro re nata* (2PRN) y 2Q8, -2.1, 2.2 y -18.8 micras en la semana 52, y 2.3, -13.9 y -15.5 micras en la semana 100, respectivamente.

Neovascularización coroidea miópica

La neovascularización coroidea miópica (NVC miópica) es una causa frecuente de ceguera en adultos con miopía patológica. Se desarrolla como mecanismo de cicatrización consecuente a rupturas de la membrana de Bruch y constituye el acontecimiento de la miopía patológica que más pone en riesgo la visión.

En los pacientes tratados con Eylea en el ensayo MYRROR (una inyección administrada al inicio del tratamiento e inyecciones adicionales administradas en caso de persistencia o recurrencia de la enfermedad), el GCR se redujo poco después de iniciar el tratamiento, favoreciendo a Eylea en la semana 24 (-79 micras y -4 micras para el grupo de tratamiento con Eylea 2 mg y el grupo control, respectivamente), manteniéndose desde el inicio hasta la semana 48. Adicionalmente, se redujo el tamaño medio de la lesión de NVC.

Eficacia clínica y seguridad

DMAE exudativa

La seguridad y la eficacia de Eylea se evaluaron en dos ensayos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con comparador activo en pacientes con DMAE exudativa (VIEW1 y VIEW2) con un total de 2.412 pacientes tratados y evaluables para la eficacia (1.817 con Eylea). La edad de los pacientes estuvo comprendida entre 49 y 99 años, con una media de 76 años. En estos ensayos clínicos, aproximadamente el 89 % (1.616/1.817) de los pacientes randomizados al tratamiento con Eylea tenían 65 años de edad o más y aproximadamente el 63% (1.139/1.817) tenían 75 años o más. En cada ensayo, los pacientes se asignaron aleatoriamente en una proporción de 1:1:1:1 a 1 de las 4 pautas siguientes de administración:

- 1) Eylea administrado a la dosis de 2 mg cada 8 semanas tras recibir 3 dosis mensuales (1 dosis cada mes) iniciales (Eylea 2Q8);
- 2) Eylea administrado a la dosis de 2 mg cada 4 semanas (Eylea 2Q4);
- 3) Eylea administrado a la dosis de 0,5 mg cada 4 semanas (Eylea 0,5Q4); y
- 4) ranibizumab administrado a dosis de 0,5 mg cada 4 semanas (ranibizumab 0,5Q4).

En el segundo año de los ensayos, los pacientes continuaron recibiendo la dosis inicialmente asignada, pero con una pauta de dosificación modificada basada en la evaluación de los resultados visuales y anatómicos, con un intervalo de dosificación máximo de 12 semanas definido en el protocolo.

En ambos ensayos, la variable primaria de la eficacia fue la proporción de pacientes del conjunto por protocolo que mantuvieron la visión, es decir, la pérdida de menos de 15 letras de agudeza visual en la semana 52 desde el valor basal.

En la semana 52 del estudio VIEW1, el 95,1% de los pacientes del grupo con Eylea 2Q8 conservaba la visión frente a un 94,4% de los pacientes del grupo tratado con ranibizumab 0,5Q4. En la semana 52 del estudio VIEW2, el 95,6% de los pacientes del grupo con Eylea 2Q8 conservaba la visión frente a un 94,4% de los pacientes del grupo tratado con ranibizumab 0,5Q4. En ambos estudios, se constató que el tratamiento con Eylea era no inferior y clínicamente equivalente al del grupo tratado con ranibizumab 0,5Q4.

En la tabla 2 y la figura 1 siguientes se muestran los resultados detallados del análisis combinado de ambos ensayos.

Tabla 2: Resultados de eficacia en la semana 52 (análisis primario) y semana 96; datos combinados de los ensayos VIEW1 y VIEW2^{B)}

Resultado de eficacia	Eylea 2Q8 ^{E)} (Eylea 2 mg cada 8 semanas tras 3 dosis iniciales mensuales) (N = 607)		Ranibizumab 0,5Q4 (ranibizumab 0,5 mg cada 4 semanas) (N = 595)	
	Semana 52	Semana 96	Semana 52	Semana 96
Número medio de inyecciones desde el inicio de los estudios	7,6	11,2	12,3	16,5
Número medio de inyecciones desde la Semana 52 a la 96		4,2		4,7
Porcentaje de pacientes con < 15 letras de pérdida desde el valor basal (CPP ^{A)})	95,33% ^{B)}	92,42%	94,42% ^{B)}	91,60%
Diferencia ^{C)} (IC del 95%) ^{D)}	0,9% (-1,7; 3,5) ^{F)}	0,8% (-2,3; 3,8) ^{F)}		
Cambio medio en la MAVC medida mediante la puntuación de letras del ETDRS ^{A)} desde el inicio de los estudios	8,40	7,62	8,74	7,89
Diferencia en el cambio medio de MC ^{A)} (letras del ETDRS) ^{C)} (IC del 95%) ^{D)}	-0,32 (-1,87; 1,23)	-0,25 (-1,98; 1,49)		
Porcentaje de pacientes con ≥15 letras de ganancia de visión con respecto al inicio de los estudios	30,97%	33,44%	32,44%	31,60%
Diferencia ^{C)} (IC del 95%) ^{D)}	-1,5% (-6,8; 3,8)	1,8% (-3,5; 7,1)		

A) MAVC: Mejor agudeza visual corregida

ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (estudio sobre el tratamiento precoz de la retinopatía diabética).

MC: Media de los mínimos cuadrados derivados del análisis de la covarianza (ANCOVA).

CPP: Conjunto por protocolo

B) Conjunto de análisis completos (CAC), traslación de la última observación disponible (TUOD) para todos los análisis, excepto para el porcentaje de pacientes con conservación de la agudeza visual en la semana 52, que se calcula en el CPP.

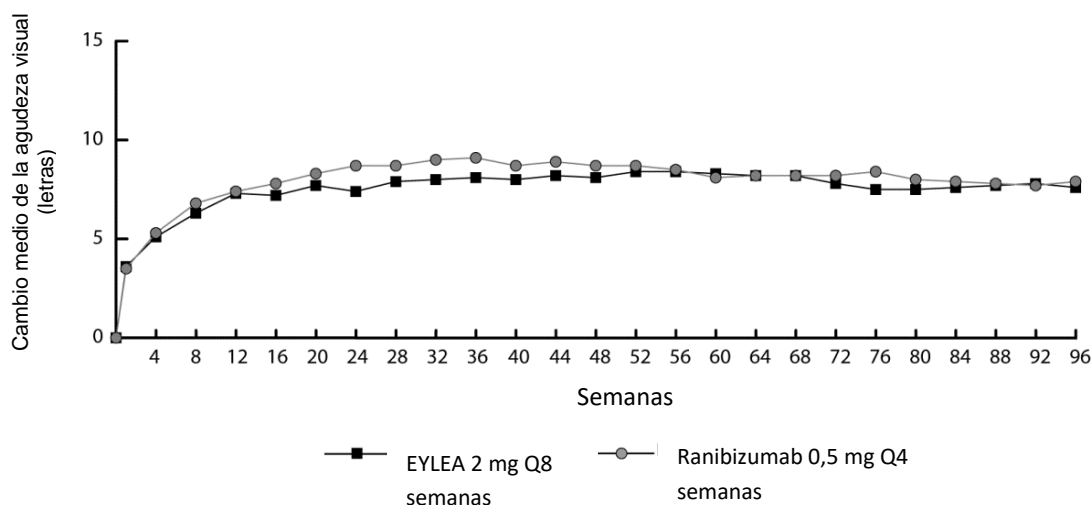
C) La diferencia es el valor del grupo tratado con Eylea menos el valor del grupo tratado con ranibizumab. Un valor positivo favorece a Eylea.

D) Intervalo de confianza (IC) calculado mediante aproximación normal.

E) Después del inicio del tratamiento con tres dosis mensuales.

F) Un intervalo de confianza que se encuentre completamente por encima de -10% indica una no inferioridad de Eylea con respecto a ranibizumab.

Figura 1. Cambio medio de la agudeza visual desde el inicio hasta la semana 96 para los datos combinados de los estudios VIEW1 y VIEW2



En el análisis de datos combinados de VIEW1 y VIEW2, Eylea demostró cambios clínicamente significativos con respecto al valor basal en la variable secundaria preespecificada de la eficacia correspondiente al NEI VFQ-25 (*National Eye Institute Visual Function Questionnaire*: cuestionario de función visual del Instituto Oftalmológico Nacional) sin diferencias clínicamente relevantes respecto a ranibizumab. La magnitud de estos cambios fue similar a la observada en los estudios publicados, lo que corresponde a una ganancia de 15 letras en la agudeza visual mejor corregida (AVMC).

En el segundo año de los ensayos, generalmente se mantuvo la eficacia hasta la última evaluación en la semana 96 y un 2-4% de los pacientes necesitaron todas las inyecciones con una periodicidad mensual y una tercera parte de los pacientes necesitaron como mínimo una inyección con intervalo de tratamiento mensual.

En todos los grupos tratados en ambos ensayos se produjeron reducciones evidentes en el área media de NVC.

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

ALTAIR es un estudio multicéntrico, aleatorizado y abierto de 96 semanas en 247 pacientes japoneses con DMAE exudativa sin tratamiento previo, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de Eylea después de dos intervalos de ajuste diferentes (2 semanas y 4 semanas) de una pauta posológica de “tratar y extender”.

Todos los pacientes recibieron dosis mensuales de Eylea 2 mg durante 3 meses, seguidas de una inyección después de un intervalo adicional de 2 meses. En la semana 16, los pacientes se asignaron aleatoriamente en una relación 1:1 en dos grupos de tratamiento: 1) Eylea “tratar y extender” con ajustes de 2 semanas y 2) Eylea “tratar y extender” con ajustes de 4 semanas. La extensión o acortamiento del intervalo de tratamiento se decidió de acuerdo a criterios visuales y/o anatómicos definidos por el protocolo con un intervalo máximo de tratamiento de 16 semanas para ambos grupos.

La variable primaria de eficacia fue el cambio medio en la MAVC desde el valor basal hasta la semana 52. Las variables secundarias de eficacia fueron la proporción de pacientes que no perdieron ≥ 15 letras y la proporción de pacientes que ganaron al menos 15 letras en la MAVC desde el valor basal hasta la semana 52.

En la semana 52, los pacientes en el grupo de “tratar y extender” con ajustes de 2 semanas ganaron una media de 9,0 letras desde el valor basal, en comparación con 8,4 letras para los del grupo de ajuste de

4 semanas [diferencia en la media de MC en letras (IC 95%): -0,4 (-3,8; 3,0), ANCOVA]. La proporción de pacientes que no perdieron ≥ 15 letras en los dos grupos de tratamiento fue similar (96,7% en el grupo de ajuste de 2 semanas y 95,9% en el grupo de ajuste de 4 semanas). La proporción de pacientes que ganaron ≥ 15 letras en la semana 52 fue 32,5% en el grupo de ajuste de 2 semanas y 30,9% en el grupo de ajuste de 4 semanas. La proporción de pacientes que extendió su intervalo de tratamiento a 12 semanas o más allá fue del 42,3% en el grupo de ajuste de 2 semanas y del 49,6% en el grupo de ajuste de 4 semanas. Además, en el grupo de ajuste de 4 semanas, el 40,7% de los pacientes se extendió a intervalos de 16 semanas. En la última visita hasta la semana 52, el 56,8% y 57,8% de los pacientes en los grupos de ajuste de 2 y 4 semanas, respectivamente, tuvieron su próxima inyección programada en un intervalo de 12 semanas o más.

En el segundo año del estudio, la eficacia se mantuvo generalmente hasta, e incluyendo, la última evaluación en la semana 96, con una ganancia media con respecto al valor inicial de 7,6 letras para el grupo de ajuste de 2 semanas y de 6,1 letras para el grupo de ajuste de 4 semanas. La proporción de pacientes que extendió su intervalo de tratamiento a 12 semanas o más fue de 56,9% en el grupo de ajuste de 2 semanas y de 60,2% en el grupo de ajuste de 4 semanas. En la última visita, antes de la semana 96, el 64,9% y 61,2% de los pacientes en los grupos de ajuste de 2 y 4 semanas, respectivamente, tuvieron su siguiente inyección programada en un intervalo de 12 semanas o más. Durante el segundo año de tratamiento, los pacientes de los grupos de ajuste de 2 y 4 semanas recibieron un promedio de 3,6 y 3,7 inyecciones, respectivamente. Durante los dos años de tratamiento, los pacientes recibieron un promedio de 10,4 inyecciones.

Los perfiles de seguridad ocular y sistémica fueron similares a la seguridad observada en los estudios pivotaes VIEW1 y VIEW2.

ARIES es un estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto y controlado con control activo realizado en 269 pacientes con DMAE exudativa sin tratamiento previo. Este estudio fue diseñado para evaluar la no-inferioridad en términos de eficacia así como la seguridad en la pauta posológica “tratar y extender” iniciada después de 3 dosis mensuales consecutivas seguidas de la extensión a un intervalo de tratamiento de 2 meses frente a una pauta posológica “tratar y extender” iniciada después de un año de tratamiento. El estudio ARIES también exploró el porcentaje de pacientes que requerían un tratamiento más frecuente que cada 8 semanas basado en la decisión del investigador. De los 269 pacientes, 62 pacientes recibieron dosis más frecuentes al menos una vez durante el curso del estudio. Esos pacientes permanecieron en el estudio y recibieron tratamiento según el mejor criterio clínico del investigador, pero con una frecuencia no inferior a cada 4 semanas. Posteriormente, sus intervalos de tratamiento podían volver a ampliarse. El intervalo medio de tratamiento después de la decisión de tratar con mayor frecuencia fue de 6,1 semanas. En la semana 104, la MAVC fue menor en los pacientes que necesitaron un tratamiento más intensivo al menos una vez durante el estudio, en comparación con los pacientes que no lo requirieron y el cambio medio en la MAVC desde el valor basal hasta el final del estudio fue de $+2,3 \pm 15,6$ letras. Entre los pacientes tratados con mayor frecuencia, el 85,5% mantuvo la visión, por ejemplo, perdió menos de 15 letras, y el 19,4% ganó 15 letras o más. El perfil de seguridad de los pacientes tratados con mayor frecuencia que cada 8 semanas fue similar a los datos de seguridad de los estudios VIEW 1 y VIEW 2.

Edema macular secundario a OVCR

Se evaluó la seguridad y eficacia de Eylea en dos estudios aleatorizados, multicéntricos, doble ciego, controlados con tratamiento simulado en pacientes con edema macular secundario a OVCR (COPERNICUS y GALILEO) con un total de 358 pacientes tratados y evaluables en cuanto a eficacia (217 con Eylea). La edad de los pacientes estuvo comprendida entre 22 y 89 años, con una media de 64 años. En los ensayos de OVCR, aproximadamente el 52% (112/217) de los pacientes asignados a tratamiento con Eylea tenían 65 años o más y aproximadamente el 18% (38/217) tenían 75 años o más. En ambos estudios, los pacientes fueron asignados al azar en una relación de 3:2, o bien a Eylea 2 mg administrado cada 4 semanas (2Q4) o al grupo control que recibió inyecciones simuladas, cada 4 semanas hasta un total de 6 inyecciones.

Después de 6 inyecciones mensuales consecutivas, los pacientes recibieron tratamiento sólo si cumplían con los criterios pre-definidos de retratamiento, excepto para los pacientes en el grupo de control en el estudio GALILEO que continuaron recibiendo tratamiento simulado (de control a control) hasta la semana 52. A partir de este momento, se trataron a todos los pacientes que cumplían criterios predefinidos.

En ambos estudios, la variable primaria de eficacia fue el porcentaje de pacientes que ganaron al menos 15 letras en MAVC en la semana 24, en comparación con el valor basal. Una variable secundaria de eficacia fue el cambio en la agudeza visual en la semana 24, comparado con el valor basal.

La diferencia entre los grupos de tratamiento fue favorable a Eylea en ambos estudios, de forma estadísticamente significativa. La mejoría máxima de la agudeza visual se obtuvo a los 3 meses con la posterior estabilización de la agudeza visual y el GCR hasta los 6 meses. La diferencia estadísticamente significativa se mantuvo hasta la semana 52.

En la tabla 3 y figura 2 siguientes se muestran los resultados detallados de los análisis de ambos estudios.

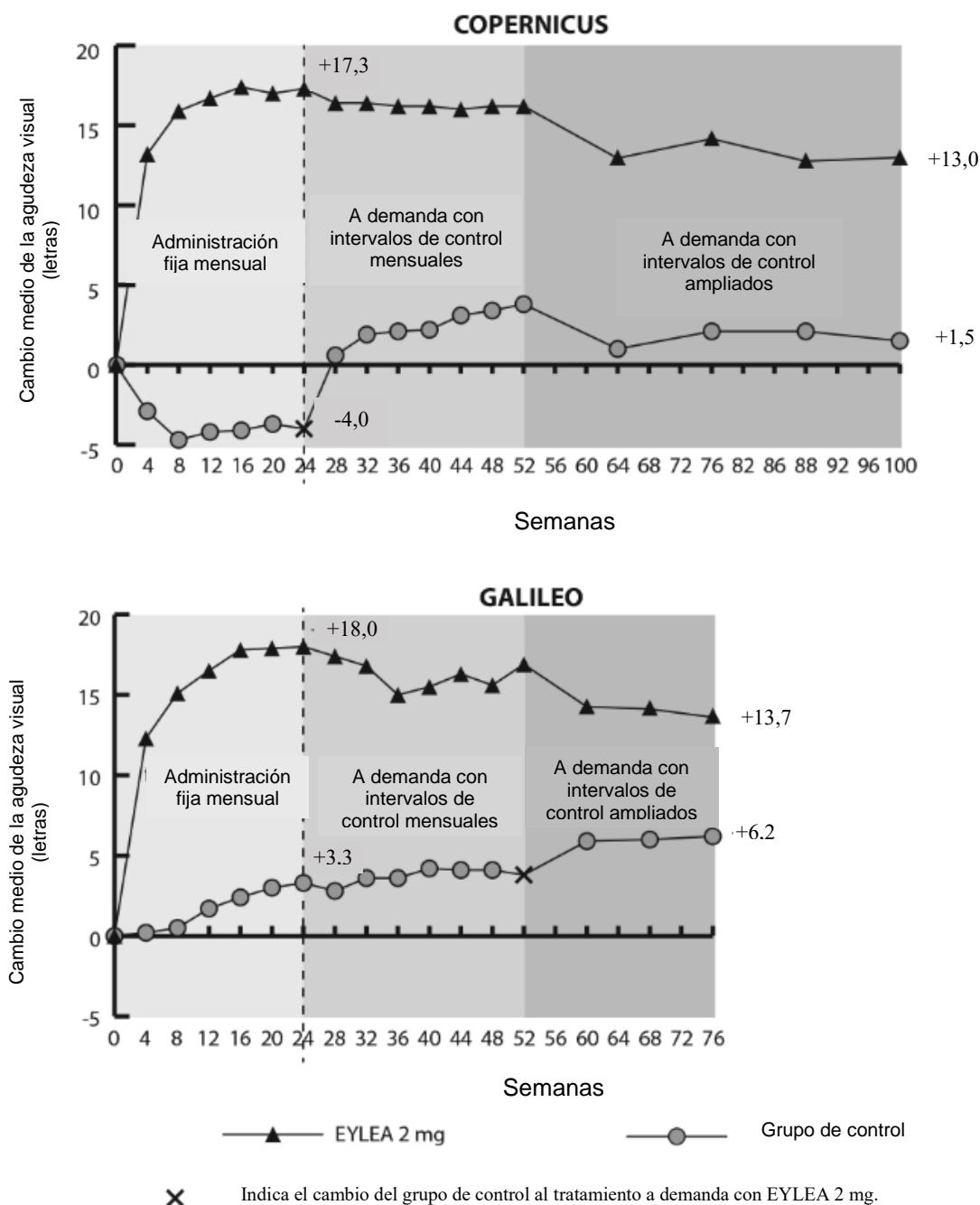
Tabla 3: Resultados de eficacia en las semanas 24, 52 y 76/100 (Conjunto de análisis completo con TUOD^{C)}) en los estudios COPERNICUS y GALILEO

Resultados de eficacia	COPERNICUS						GALILEO					
	24 Semanas		52 Semanas		100 Semanas		24 Semanas		52 Semanas		76 Semanas	
	Eylea 2 mg Q4 (N=114)	Control (N=73)	Eylea 2 mg (N=114)	Control ^{E)} (N=73)	Eylea ^{F)} 2 mg (N=114)	Control ^{E,F)} (N=73)	Eylea 2 mg Q4 (N=103)	Control (N=68)	Eylea 2 mg (N=103)	Control (N=68)	Eylea ^{G)} 2 mg (N=103)	Control ^{G)} (N=68)
Porcentaje de pacientes con una ganancia de ≥ 15 letras frente al inicio de los estudios	56%	12%	55%	30%	49,1%	23,3%	60%	22%	60%	32%	57,3%	29,4%
Diferencia ponderada ^{A,B,E)} (95% IC) Valor-p	44,8% (33,0; 56,6) p < 0,0001		25,9% (11,8; 40,1) p = 0,0006		26,7% (13,1; 40,3) p=0,0003		38,3% (24,4; 52,1) p < 0,0001		27,9% (13,0; 42,7) p = 0,0004		28,0% (13,3; 42,6) p=0,0004	
Cambio medio en la MAVC ^{C)} medida mediante la puntuación de letras del ETDRS ^{C)} desde el inicio de los estudios (SD)	17,3 (12,8)	-4,0 (18,0)	16,2 (17,4)	3,8 (17,1)	13,0 (17,7)	1,5 (17,7)	18,0 (12,2)	3,3 (14,1)	16,9 (14,8)	3,8 (18,1)	13,7 (17,8)	6,2 (17,7)
Diferencia del cambio medio de MC ^{A,C,D,E)} (95% IC) Valor-p	21,7 (17,4; 26,0) p < 0,0001		12,7 (7,7; 17,7) p < 0,0001		11,8 (6,7; 17,0) p < 0,0001		14,7 (10,8; 18,7) p < 0,0001		13,2 (8,2; 18,2) p < 0,0001		7,6 (2,1; 13,1) p=0,0070	

- A) La diferencia es Eylea 2 mg Q4 semanas menos control
- B) La diferencia y el intervalo de confianza (IC) se calculan con el test Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) ajustado a cada región (America vs. otros países para COPERNICUS y Europa vs. Asia/Pacífico para GALILEO) y la categoría del valor basal de la MAVC ($> 20/200$ y $\leq 20/200$)
- C) MAVC: Mejor Agudeza Visual Corregida
ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (Estudio sobre el tratamiento precoz de la retinopatía diabética)
TUOD: Traslación de la última observación disponible
SD: Desviación estándar
MC: Media de los mínimos cuadrados derivados del análisis de la covarianza (ANCOVA)
- D) Diferencia en el cambio medio de MC e intervalo de confianza en base a un modelo ANCOVA con los factores grupo de tratamiento, región (America vs. otros países para COPERNICUS y Europa vs. Asia/Pacífico para GALILEO) y la categoría del valor basal de la MAVC ($> 20/200$ y $\leq 20/200$)
- E) En el estudio COPERNICUS, los pacientes del grupo control podían recibir Eylea según necesidad, cada 4 semanas desde la semana 24 hasta la semana 52; los pacientes tenían visitas cada 4 semanas
- F) En el estudio COPERNICUS, los pacientes del grupo control y de Eylea recibieron Eylea 2 mg según necesidad, cada 4 semanas desde la semana 52 hasta la semana 96; los pacientes tenían visitas trimestrales obligatorias, pero si era necesario podían acudir a la consulta con una frecuencia de hasta cada 4 semanas

- ḡ) En el estudio GALILEO, los pacientes del grupo control y de Eylea 2 mg recibieron Eylea 2 mg según necesidad cada 8 semanas desde la semana 52 hasta la semana 68; los pacientes tenían visitas obligatorias cada 8 semanas

Figura 2: Cambio medio de la agudeza visual desde el inicio hasta la semana 76/100 por grupo de tratamiento para los ensayos COPERNICUS y GALILEO (conjunto de análisis completo)



En GALILEO, el 86,4% (n=89) del grupo Eylea y el 79,4% (n=54) del grupo de tratamiento simulado tenían OVCR con perfusión en el momento basal. En la semana 24, este porcentaje fue del 91,8% (n=89) en el grupo Eylea y el 85,5% (n=47) en el grupo de tratamiento simulado. Se mantuvieron estas proporciones en la semana 76, con el 84,3% (n=75) en el grupo Eylea y el 84,0% (n=42) en el grupo de tratamiento simulado.

En COPERNICUS, el 67,5% (n = 77) del grupo Eylea y el 68,5% (n = 50) del grupo de tratamiento simulado tenían OVCR con perfusión en el momento basal. En la semana 24, este porcentaje fue del 87,4% (n = 90) en el grupo Eylea y el 58,6% (n = 34) en el grupo de tratamiento simulado. Se mantuvieron estas proporciones en la semana 100 con el 76,8 % (n = 76) en el grupo Eylea y el 78% (n = 39) en el grupo con tratamientosimulado. Los pacientes del grupo de tratamiento simulado fueron considerados idóneos para recibir Eylea a partir de la semana 24.

El efecto beneficioso del tratamiento con Eylea sobre la función visual fue similar en los subgrupos de pacientes perfundidos y no perfundidos al inicio del estudio. Los efectos del tratamiento en otros subgrupos evaluables (por ej., edad, sexo, raza, agudeza visual basal, duración de la OVCR) en cada estudio fueron en general coherentes con los resultados en las poblaciones generales.

En el análisis de los datos combinados de GALILEO y COPERNICUS, Eylea demostró cambios clínicamente significativos desde el inicio en la variable secundaria predefinida de eficacia, según el Cuestionario de Función Visual del National Eye Institute (NEI VFQ-25). La magnitud de estos cambios fue similar a la observada en los estudios publicados, lo que correspondía a un aumento de 15 letras en la mejor agudeza visual corregida (MAVC).

Edema macular secundario a ORVR

Se evaluó la seguridad y eficacia de Eylea en un estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y controlado con tratamiento activo en pacientes con edema macular secundario a ORVR (VIBRANT), que incluye oclusión venosa hemirretiniana. Un total de 181 pacientes fueron tratados y evaluados en cuanto a eficacia (91 con Eylea). La edad de los pacientes estuvo comprendida entre 42 y 94 años, con una media de 65 años. En el estudio ORVR, aproximadamente el 58% (53/91) de los pacientes asignados aleatoriamente al tratamiento con Eylea tenían 65 años de edad o más y aproximadamente el 23% (21/91) tenían 75 años o más. En este estudio, los pacientes fueron aleatorizados en una relación 1:1, o bien a Eylea 2 mg, administrado cada 8 semanas después de 6 inyecciones mensuales iniciales, o bien a fotocoagulación con láser administrada en el periodo basal (grupo de control con láser). Los pacientes en el grupo de control con láser podían recibir fotocoagulación con láser adicional (denominada “tratamiento de rescate con láser”) comenzando en la semana 12, con un intervalo mínimo de 12 semanas. En base a criterios previamente establecidos, los pacientes en el grupo con láser podían recibir tratamiento de rescate con Eylea 2 mg a partir de la semana 24, administrado cada 4 semanas durante 3 meses, y a continuación cada 8 semanas.

En el estudio VIBRANT, la variable primaria de eficacia fue el porcentaje de pacientes que ganaron al menos 15 letras en la MAVC en la semana 24, en comparación con el valor basal, y el grupo tratado con Eylea fue superior al grupo de control con láser.

Una variable secundaria de eficacia fue el cambio en la agudeza visual en la semana 24, comparado con el valor basal, que fue estadísticamente significativo favorable a Eylea en el estudio VIBRANT. La evolución de la mejoría visual fue rápida y se alcanzó el pico a los 3 meses, con un mantenimiento del efecto hasta el 12º mes.

En el grupo tratado con láser, 67 pacientes recibieron tratamiento de rescate con Eylea a partir de la semana 24 (grupo controlado con tratamiento activo/grupo de Eylea 2 mg), lo que dio lugar a una mejora de la agudeza visual en aproximadamente 5 letras de las semanas 24 a la 52.

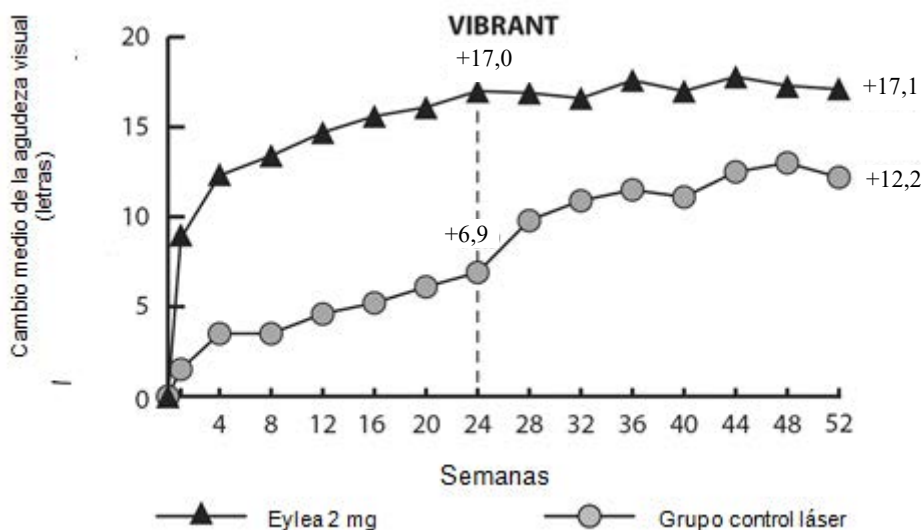
En la tabla 4 y la figura 3 siguientes se muestran los resultados detallados del análisis del estudio VIBRANT.

Tabla 4: Resultados de eficacia en las semanas 24 y 52 (Conjunto de análisis completo con TUOD) en el estudio VIBRANT

Resultados de eficacia	VIBRANT			
	24 Semanas		52 Semanas	
	Eylea 2 mg Q4 (N = 91)	Control con tratamiento activo (láser) (N = 90) ^{D)}	Eylea 2 mg Q8 (N = 91)	Control con tratamiento activo (láser)/Eylea 2 mg ^{E)} (N = 90)
Porcentaje de pacientes con una mejoría de ≥ 15 letras con respecto al valor basal (%)	52,7 %	26,7 %	57,1 %	41,1 %
Diferencia ponderada ^{A,B)} (%) (IC del 95 %) Valor-p	26,6 % (13,0; 40,1) p = 0,0003		16,2 % (2,0; 30,5) p = 0,0296	
Cambio medio en la MAVC medida mediante la puntuación de letras del ETDRS con respecto al valor basal (DE)	17,0 (11,9)	6,9 (12,9)	17,1 (13,1)	12,2 (11,9)
Diferencia del cambio medio de MC ^{A,C)} (IC del 95 %) Valor-p	10,5 (7,1; 14,0) p < 0,0001		5,2 (1,7; 8,7) p = 0,0035 ^{F)}	

- A) La diferencia es Eylea 2 mg Q4 semanas menos control con láser
 B) La diferencia y el IC del 95 % se calculan con la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel ajustado a cada región (Norteamérica frente a Japón) y el valor basal de la MAVC ($> 20/200$ y $\leq 20/200$)
 C) Diferencia en la media de MC e IC del 95% basados en un modelo ANCOVA con los factores grupo de tratamiento, la categoría del valor basal de la MAVC ($> 20/200$ y $\leq 20/200$) y la región (Norteamérica frente a Japón) como efectos fijos y el valor basal de la MAVC como covariable
 D) A partir de la semana 24, se amplió el intervalo de tratamiento del grupo de tratamiento con Eylea de 4 semanas a 8 semanas hasta la semana 48
 E) A partir de la semana 24, los pacientes en el grupo de láser podían recibir tratamiento de rescate con Eylea, si cumplían al menos uno de los criterios de elegibilidad predefinidos. Un total de 67 pacientes recibieron tratamiento de rescate con Eylea. La pauta posológica fija fue de Eylea 2 mg tres veces cada 4 semanas, seguido de inyecciones cada 8 semanas
 F) Valor nominal de p

Figura 3: Cambio medio de la MAVC medida mediante la puntuación de letras del ETDRS desde el inicio hasta la semana 52 en el estudio VIBRANT



Al inicio, el porcentaje de pacientes perfundidos en los grupos de Eylea y de láser fue del 60% y 68%, respectivamente. En la semana 24 estos porcentajes eran del 80% y 67%, respectivamente. En el grupo de Eylea, el porcentaje de pacientes perfundidos se mantuvo hasta la semana 52. En el grupo tratado con láser, en el que los pacientes fueron aptos para el tratamiento de rescate con Eylea a partir de la semana 24, el porcentaje de pacientes perfundidos aumentó al 78% en la semana 52.

Edema macular diabético

La seguridad y la eficacia de Eylea se evaluaron en dos ensayos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con comparador activo en pacientes con EMD (VIVID^{DME} y VISTA^{DME}). Un total de 862 pacientes fueron tratados y evaluados en cuanto a eficacia, 576 con Eylea. La edad de los pacientes estuvo comprendida entre 23 y 87 años, con una media de 63 años. En los ensayos en EMD, aproximadamente el 47% (268/576) de los pacientes aleatorizados al tratamiento con Eylea tenían 65 años de edad o más y aproximadamente el 9% (52/576) tenían 75 años o más. La mayoría de los pacientes en ambos ensayos tenían diabetes tipo II.

En ambos ensayos, los pacientes se asignaron aleatoriamente en una proporción de 1:1:1 a 1 de las 3 pautas siguientes de administración:

- 1) Eylea administrado a la dosis de 2 mg cada 8 semanas tras recibir 5 inyecciones mensuales iniciales (Eylea 2Q8);
- 2) Eylea administrado a la dosis de 2 mg cada 4 semanas (Eylea 2Q4); y
- 3) fotocoagulación macular con láser (control activo).

A partir de la semana 24, los pacientes que cumplían un umbral predefinido de pérdida de visión eran considerados idóneos para recibir tratamiento adicional: los pacientes de los grupos de Eylea podían recibir láser y los pacientes del grupo de control podían recibir Eylea.

En ambos ensayos, la variable primaria de la eficacia fue el cambio medio en la MAVC de la semana 52 y tanto el grupo de Eylea 2Q8 como el de Eylea 2Q4 demostraron significación estadística y fueron superiores al grupo de control. Este beneficio se mantuvo hasta la semana 100.

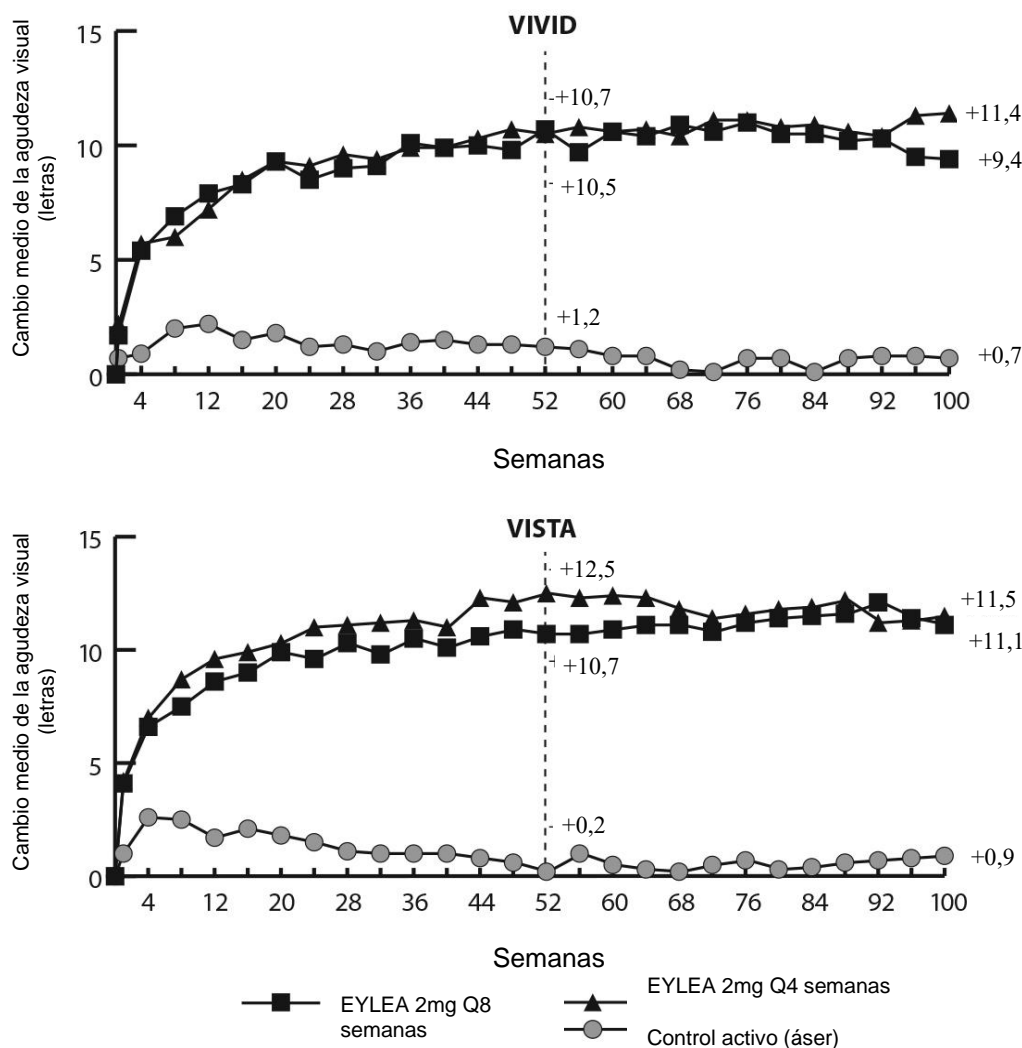
Los resultados detallados del análisis de los ensayos VIVID^{DME} y VISTA^{DME} se muestran en la tabla 5 y en la figura 4 siguientes.

Tabla 5: Resultados de eficacia en la semana 52 y la semana 100 (conjunto de análisis completos con TUOD) en los ensayos VIVID^{DME} y VISTA^{DME}

Resultados de eficacia	VIVID ^{DME}						VISTA ^{DME}					
	52 semanas			100 semanas			52 semanas			100 semanas		
	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Eylea 2 mg Q4 (N = 136)	Control activo (láser) (N = 132)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Eylea 2 mg Q4 (N = 136)	Control activo (láser) (N = 132)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Eylea 2 mg Q4 (N = 154)	Control activo (láser) (N = 154)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N=151)	Eylea 2 mg Q4 (N=154)	Control activo (láser) (N=154)
Cambio medio en la MAVC medida mediante la puntuación de letras del ETDRS ^E respecto al valor basal	10,7	10,5	1,2	9,4	11,4	0,7	10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
Diferencia en la media de MC ^{B,C,E} (IC del 97,5%)	9,1 (6,3; 11,8)	9,3 (6,5; 12,0)		8,2 (5,2; 11,3)	10,7 (7,6; 13,8)		10,45 (7,7; 13,2)	12,19 (9,4; 15,0)		10,1 (7,0; 13,3)	10,6 (7,1; 14,2)	
Porcentaje de pacientes con ganancia de ≥15 letras respecto al valor basal	33%	32%	9%	31,1%	38,2%	12,1%	31%	42%	8%	33,1%	38,3%	13,0%
Diferencia ajustada ^{D,C,E} (IC del 97,5%)	24% (13,5; 34,9)	23% (12,6; 33,9)		19,0% (8,0; 29,9)	26,1% (14,8; 37,5)		23% (13,5; 33,1)	34% (24,1; 44,4)		20,1% (9,6; 30,6)	25,8% (15,1; 36,6)	

- ^A Después del inicio del tratamiento con 5 inyecciones mensuales
- ^B Media de MC e IC en base a un modelo ANCOVA con una medición de MAVC basal como covarianza y un grupo de tratamiento por factor. Además, la región (Europa/Australia frente a Japón) se ha incluido como factor para VIVID^{DME}, y los antecedentes de IM o AVC como factor para VISTA^{DME}
- ^C La diferencia es el grupo de Eylea menos el grupo de control activo (láser)
- ^D La diferencia con el intervalo de confianza (IC) y la prueba estadística se calculan con el esquema de ponderación de Mantel-Haenszel ajustado a cada región (Europa/Australia frente a Japón) para VIVID^{DME} y los antecedentes médicos de IM o AVC para VISTA^{DME}
- ^E MAVC: Mejor Agudeza Visual Corregida
 ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (Estudio sobre el tratamiento precoz de la retinopatía diabética)
 TUOD: Traslación de la última observación disponible
 MC: Media de los mínimos cuadrados derivada de ANCOVA
 IC: Intervalo de confianza

Figura 4: Cambio medio en la MAVC medida mediante la puntuación de letras del ETDRS desde el inicio hasta la semana 100 en los ensayos VIVID^{DME} y VISTA^{DME}



Los efectos del tratamiento en los subgrupos evaluables (es decir, edad, sexo, raza, HbA1c basal, agudeza visual basal, terapia anterior con anti-VEGF) en cada ensayo y en el análisis combinado fueron por lo general acordes con los resultados en las poblaciones generales.

En los ensayos VIVID^{DME} y VISTA^{DME}, 36 (9%) y 197 (43%) pacientes recibieron terapia anterior con anti-VEGF, respectivamente, con un período de lavado de 3 meses o más. Los efectos del tratamiento en los subgrupos de pacientes que habían sido tratados previamente con un inhibidor del VEGF fueron similares a los observados en pacientes sin tratamiento previo con inhibidores del VEGF.

Los pacientes con enfermedad bilateral se consideraron idóneos para recibir tratamiento con anti-VEGF en el otro ojo si el médico lo consideraba necesario. En el ensayo VISTA^{DME}, 217 (70,7%) de los pacientes tratados con Eylea recibieron inyecciones bilaterales de Eylea hasta la semana 100; en el ensayo VIVID^{DME}, 97 (35,8%) de los pacientes tratados con Eylea recibieron tratamiento con un anti-VEGF diferente en el otro ojo.

Un ensayo comparativo independiente (DRCR.net Protocol T) utilizó una pauta posológica flexible basada en criterios estrictos de retratamiento según OCT y visión. En el grupo de tratamiento con aflibercept (n = 224) en la semana 52, esta pauta de tratamiento dio lugar a pacientes que recibían una media de 9,2 inyecciones, similar al número de dosis administradas en el grupo de Eylea 2Q8 en VIVID^{DME} y VISTA^{DME}, mientras que la eficacia global en el grupo de tratamiento con aflibercept en el Protocol T fue comparable al

grupo de Eylea 2Q8 en VIVID^{DME} y VISTA^{DME}. En el Protocolo T se observó una ganancia media de 13,3 letras, con el 42% de pacientes que ganaron al menos 15 letras de visión desde el valor basal. Los resultados de seguridad mostraron que la incidencia global de acontecimientos adversos oculares y no oculares (incluidos los ATA) fueron comparables en todos los grupos de tratamiento en cada uno de los estudios y entre los estudios.

VIOLET, un estudio aleatorizado, multicéntrico y control activo de 100 semanas de duración en pacientes con EMD, comparó tres pautas posológicas diferentes de Eylea 2 mg para el tratamiento del EMD después de al menos un año de tratamiento a intervalos fijos, donde el tratamiento se inició con una inyección mensual para las 5 primeras dosis consecutivas seguidas de una dosis cada 2 meses. El estudio evaluó la no inferioridad de Eylea 2 mg administrado según la pauta “tratar y extender” (T&E, donde los intervalos entre las inyecciones se mantuvieron en un mínimo de 8 semanas y se ampliaron gradualmente en función de los resultados clínicos y anatómicos) y Eylea 2 mg administrado según requerido (2PRN, donde los pacientes fueron observados cada 4 semanas y se trataron cuando fue necesario en función de los resultados clínicos y anatómicos), en comparación con Eylea 2 mg tratados cada 8 semanas (2Q8) durante el segundo y tercer año de tratamiento.

La variable primaria de la eficacia (cambio en la MAVC desde el valor basal hasta la semana 52) fue $0,5 \pm 6,7$ letras en el grupo 2T&E y $1,7 \pm 6,8$ letras en el grupo 2PRN comparado con $0,4 \pm 6,7$ letras en el grupo 2Q8, alcanzándose la no inferioridad estadística ($p < 0,0001$ para ambas comparaciones; margen NI 4 letras). Los cambios en la MAVC desde el valor basal hasta la semana 100 fueron consistentes con los resultados de la semana 52: $-0,1 \pm 9,1$ letras en el grupo 2T&E y $1,8 \pm 9,0$ letras en el grupo 2PRN comparado con $0,1 \pm 7,2$ letras en el grupo 2Q8. El número medio de inyecciones durante 100 semanas fue de 12,3; 10,0 y 11,5 para 2Q8fijo, 2T&E y 2PRN, respectivamente.

Los perfiles de seguridad ocular y sistémica en los 3 grupos de tratamiento fueron similares a los observados en los ensayos pivotaes VIVID y VISTA.

En el grupo 2T&E, los aumentos y reducciones en los intervalos de inyección fueron a criterio del investigador; en el estudio se recomendaron incrementos de 2 semanas.

Neovascularización coroidea miópica

La seguridad y la eficacia de Eylea se evaluaron en un ensayo aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con tratamiento simulado en pacientes asiáticos con NVC miópica que nunca habían recibido tratamiento. En total se trataron y evaluaron en cuanto a la eficacia 121 pacientes (90 con Eylea). La edad de los pacientes estuvo comprendida entre 27 y 83 años, con una media de 58 años. En el estudio de NVC miópica, aproximadamente el 36% (33/91) de los pacientes aleatorizados al tratamiento con Eylea tenían 65 años o más y aproximadamente el 10% (9/91) tenían 75 años o más.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 3:1 para recibir o bien 2 mg de Eylea en inyección intravítrea o inyección simulada, administrada una vez al inicio del ensayo, e inyecciones adicionales administradas mensualmente, en el caso de persistencia o recurrencia de la enfermedad, hasta la semana 24, momento en el que se evaluó la variable primaria. En la semana 24, los pacientes inicialmente asignados de forma aleatoria al grupo de tratamiento simulado, podían recibir la primera dosis de Eylea. Después, los pacientes de ambos grupos podían seguir recibiendo inyecciones adicionales en caso de persistencia o recurrencia de la enfermedad.

La diferencia entre los grupos de tratamiento fue estadísticamente significativa y favorable a Eylea para la variable primaria (cambio en la MAVC) y la segunda variable confirmatoria (proporción de pacientes que ganaron 15 letras de visión en la MAVC) en la semana 24 con respecto al valor basal. Las diferencias en ambas variables se mantuvieron hasta la semana 48.

Los resultados detallados del análisis del ensayo MYRROR se muestran en la tabla 6 y la figura 5 siguientes.

Tabla 6: Resultados de eficacia en la semana 24 (análisis primario) y en la semana 48 en el ensayo MYRROR (conjunto de análisis completo con TUOD^{A)})

Resultados de eficacia	MYRROR			
	24 semanas		48 semanas	
	Eylea 2mg (N = 90)	Simulado (N = 31)	Eylea 2mg (N = 90)	Simulado/ Eylea 2mg (N = 31)
Cambio medio en la MAVC ^{B)} medida mediante la puntuación de letras del ETDRS respecto al valor basal (SD) ^{B)}	12,1 (8,3)	-2,0 (9,7)	13,5 (8,8)	3,9 (14,3)
Diferencia en la media de MC ^{C,D,E)} (IC del 95%)	14,1 (10,8; 17,4)		9,5 (5,4; 13,7)	
Porcentaje de pacientes con una ganancia de ≥ 15 letras respecto al valor basal	38,9%	9,7%	50,0%	29,0%
Diferencia ponderada ^{D,F)} (IC del 95%)	29,2% (14,4; 44,0)		21,0% (1,9; 40,1)	

A) TUOD: Traslación de la última observación disponible

B) MAVC: Mejor Agudeza Visual Corregida

ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (Estudio sobre el tratamiento precoz de la retinopatía diabética)

SD: Desviación estándar

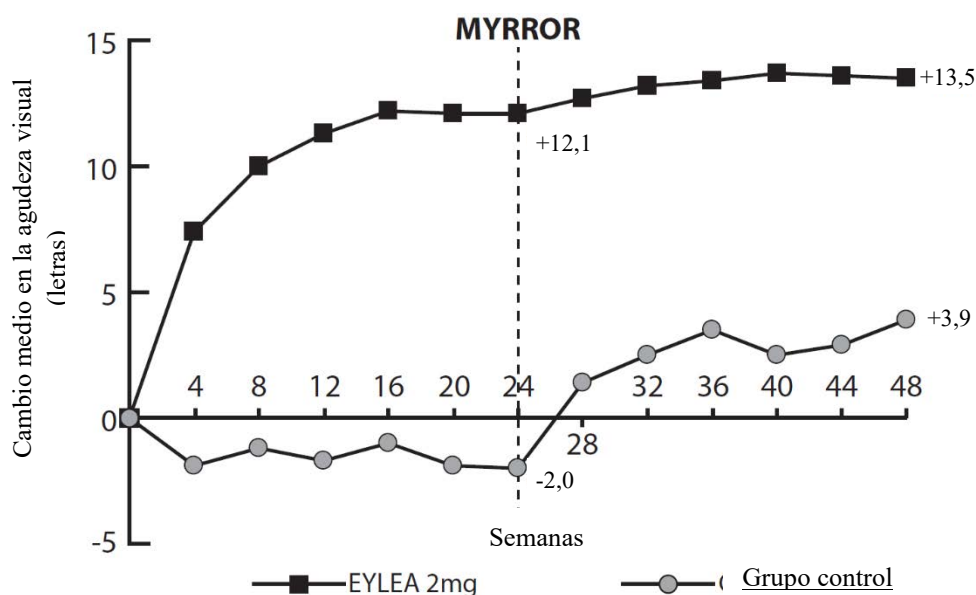
C) Media MC: Medias de mínimos cuadrados obtenidas del modelo ANCOVA

D) IC: Intervalo de confianza

E) Diferencia en la media de MC e IC del 95% basada en un modelo ANCOVA con el grupo de tratamiento y el país (designaciones de país) como efectos fijos, y MAVC como covariable.

F) La diferencia y el IC del 95% se calculan utilizando la prueba Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) ajustada para el país (designaciones de país)

Figura 5: Cambio medio desde el inicio hasta la semana 48 en la agudeza visual por grupo de tratamiento en el ensayo MYRROR (conjunto de análisis completo, TUOD)



Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Eylea en todos los grupos de la población pediátrica en la DMAE exudativa, OVCR, ORVR, EMD y poblaciones de NVC miópica (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el

uso en población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción / Distribución

Tras su administración intravítrea, aflibercept se absorbe lentamente desde el ojo a la circulación sistémica, en la que generalmente se observa formando un complejo estable e inactivo con el VEGF; sin embargo, solamente el “aflibercept libre” es capaz de unirse al VEGF endógeno.

En un sub-estudio farmacocinético realizado en 6 pacientes con DMAE neovascular exudativa con toma de muestras frecuente, las concentraciones plasmáticas máximas de aflibercept libre (C_{max} sistémica) fueron bajas, con una media de aproximadamente 0,02 microgramos/ml (intervalo de 0 a 0,054) en el plazo de 1 a 3 días tras la inyección intravítrea de 2 mg, y fueron indetectables dos semanas después de la administración en casi todos los pacientes. Aflibercept no se acumula en el plasma cuando se administra por vía intravítrea cada 4 semanas.

La concentración plasmática máxima media de aflibercept libre es aproximadamente de 50 a 500 veces menor que la concentración de aflibercept necesaria para inhibir la actividad biológica del VEGF sistémico en un 50% en los modelos animales, en los que se observaron cambios en la presión arterial cuando se alcanzaron niveles de aflibercept libre circulantes de alrededor de 10 microgramos/ml, que regresaron a los valores basales cuando los niveles cayeron por debajo de aproximadamente 1 microgramo/ml. En un estudio con voluntarios sanos se estimó que tras la administración intravítrea de 2 mg a los pacientes, la concentración plasmática máxima media de aflibercept libre es más de 100 veces inferior que la concentración de aflibercept necesaria para unirse al VEGF sistémico en niveles equivalentes a la mitad de los máximos (2,91 microgramos/ml). Por lo tanto, son improbables los efectos farmacodinámicos sistémicos, como por ejemplo cambios en la presión arterial.

En sub-estudios de farmacocinética en pacientes con OVCR, ORVR, EMD o NVC miópica, los valores de C_{max} media de aflibercept libre en plasma fueron similares en el intervalo de 0,03 a 0,05 microgramos/ml y los valores individuales no fueron superiores a 0,14 microgramos/ml. Posteriormente, las concentraciones plasmáticas de aflibercept libre se redujeron a valores inferiores o cercanos al límite inferior de cuantificación, generalmente en una semana; antes de la siguiente administración, después de 4 semanas, las concentraciones fueron indetectables en todos los pacientes.

Eliminación

Dado que Eylea es un agente terapéutico de tipo proteico, no se han realizado estudios de su metabolismo.

Aflibercept libre se une al VEGF formando un complejo estable e inerte. Como ocurre con otras proteínas de gran tamaño, es de esperar que tanto el aflibercept libre como el fijado se eliminen mediante catabolismo proteolítico.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios especiales con Eylea en pacientes con insuficiencia renal.

El análisis farmacocinético de los pacientes del ensayo VIEW2, de los cuales el 40% presentaba insuficiencia renal (24% leve, 15% moderada y 1% grave), no reveló diferencias con respecto a las concentraciones plasmáticas del medicamento activo tras la administración intravítrea cada 4 u 8 semanas.

Se observaron resultados similares en pacientes con OVCR en el estudio GALILEO, en pacientes con EMD en el ensayo VIVID^{DME}, y en pacientes con NVC miópica en el ensayo MYRROR.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios preclínicos de toxicidad a dosis repetidas solamente se observaron efectos con exposiciones sistémicas consideradas notablemente superiores a la exposición humana máxima tras la administración intravítrea de la dosis clínica prevista, lo que indica su escasa relevancia con respecto al uso clínico.

Se observaron erosiones y ulceraciones en el epitelio respiratorio de los cornetes nasales en los monos tratados con aflibercept por vía intravítrea con exposiciones sistémicas superiores a la exposición humana máxima. Los valores de exposición sistémica para la C_{max} y el AUC del aflibercept libre fueron unas 200 y 700 veces mayores, respectivamente, que los valores correspondientes observados en humanos tras una dosis intravítrea de 2 mg. En el nivel sin efecto adverso observado (NOAEL) de 0,5 mg/ ojo en monos, la exposición sistémica fue 42 y 56 veces superior según los valores de C_{max} y AUC, respectivamente.

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

Se observó un efecto de aflibercept en el desarrollo intrauterino en los estudios de desarrollo embrio-fetal en conejas gestantes con administración intravenosa (3 a 60 mg/kg) así como con administración subcutánea (0,1 a 1 mg/kg). El NOAEL materno fue a la dosis de 3 mg/kg o 1 mg/kg, respectivamente. No se identificó un NOAEL para el desarrollo. Con la dosis de 0,1 mg/kg, los valores de exposición sistémica para la C_{max} y acumulativo de AUC de aflibercept libre fueron unas 17 y 10 veces superiores, respectivamente, que los valores correspondientes observados en humanos tras la administración de una dosis intravítrea de 2 mg.

Los efectos sobre la fertilidad masculina y femenina se evaluaron como parte integral de un estudio de 6 meses de duración en monos, con administración intravenosa de aflibercept en dosis de 3 a 30 mg/kg. En todos los niveles de dosis se observaron menstruaciones ausentes o irregulares asociadas a alteraciones en los niveles de las hormonas reproductivas femeninas y cambios en la morfología y la motilidad de los espermatozoides. Los valores de exposición sistémica para la C_{max} y el AUC de aflibercept libre observados con la dosis intravenosa de 3 mg/kg fueron, respectivamente, unas 4.900 y 1.500 veces superiores a los valores de exposición observados en humanos tras la administración de una dosis intravítrea de 2 mg. Todos los cambios fueron reversibles.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polisorbato 20 (E 432)
Dihidrógeno fosfato de sodio monohidrato (para ajuste del pH)
Hidrogenofosfato de disodio heptahidrato (para ajuste del pH)
Cloruro de sodio
Sacarosa
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).
No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

El vial sin abrir de Eylea puede conservarse fuera de la nevera por debajo de 25 °C durante un máximo de 24 horas. Tras la apertura del vial, se procederá empleando condiciones asépticas.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Solución en vial (vidrio tipo I) con un tapón (goma elastomérica) y una aguja de filtro de calibre 18 G. Cada vial contiene un volumen extraíble de al menos 0,1 ml. Tamaño de envase: 1 vial + 1 aguja de filtro.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El vial es para un solo uso en un único ojo.

El vial contiene más cantidad que la dosis recomendada de 2 mg de aflibercept (equivalente a 0,05 ml). El exceso de volumen debe eliminarse antes de la administración.

Antes de su administración, la solución debe inspeccionarse visualmente para detectar la presencia de partículas y/o cambio de color o cualquier otro cambio del aspecto físico. En caso de observar alguna alteración, no utilizar el medicamento.

Aguja de filtro:

Aguja de filtro BD Blunt (Fill), no válida para inyección en la piel.

No esterilizar en autoclave la aguja de filtro BD Blunt (Fill).

La aguja de filtro no es pirogénica. No utilizarla si el envase individual está dañado.

Desechar la aguja de filtro BD Blunt (Fill) usada en un recipiente de objetos punzantes aprobado.

Precaución: La reutilización de la aguja de filtro puede provocar una infección u otra enfermedad/lesión.

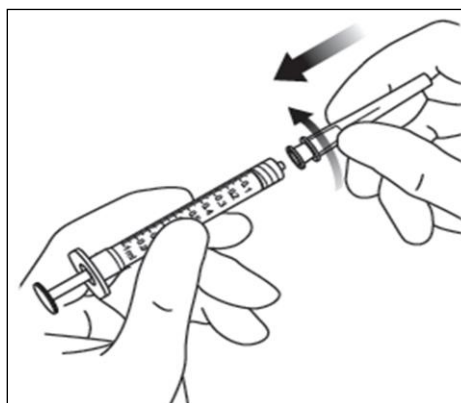
Para la inyección intravítrea debe usarse una aguja de inyección de 30 G x ½ pulgada (1,27 cm).

Instrucciones de uso del vial:

1. Retirar la cápsula de cierre de plástico y desinfectar la parte externa del tapón de goma del vial.

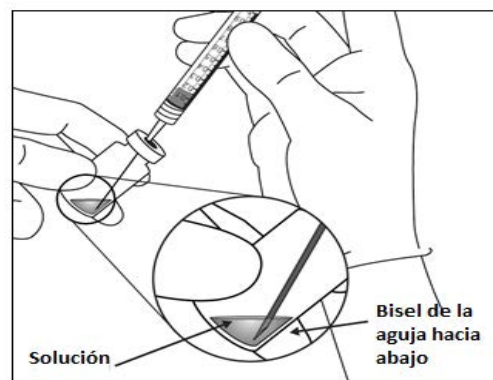
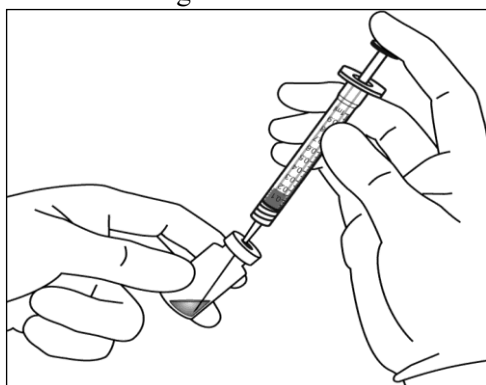


2. Acoplar la aguja de filtro de 5 micras y calibre 18 G suministrada en la caja a una jeringa estéril de 1 ml con adaptador Luer Lock.



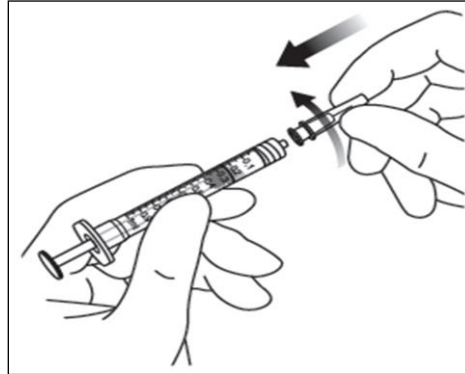
3. Empujar la aguja de filtro por el centro del tapón del vial hasta que la aguja esté completamente introducida en el vial y su extremo entre en contacto con el fondo o el borde inferior interno del vial.

4. Utilizando una técnica aséptica, traspasar la totalidad del contenido del vial de Eylea a la jeringa, manteniendo el vial en posición vertical y ligeramente inclinado para facilitar la extracción completa. Para evitar la introducción de aire, asegurar que el bisel de la aguja con filtro esté sumergido en la solución. Continuar inclinando el vial durante la extracción manteniendo el bisel de la aguja con filtro sumergido en la solución.

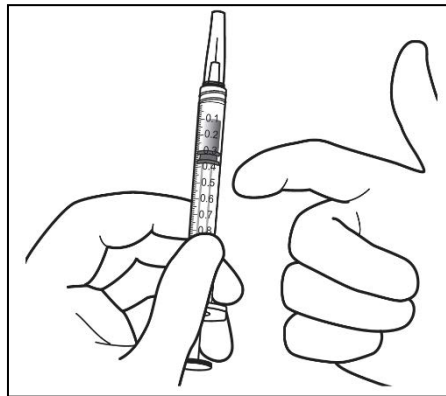


5. Asegurar que el vástago del émbolo está suficientemente retirado hacia atrás cuando se vacíe el vial a fin de vaciar por completo la aguja de filtro.
6. Retirar la aguja de filtro y desechar de forma adecuada.
Nota: la aguja de filtro no debe emplearse para la inyección intravítrea.

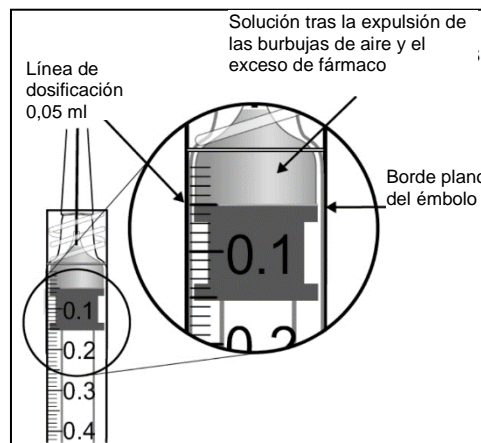
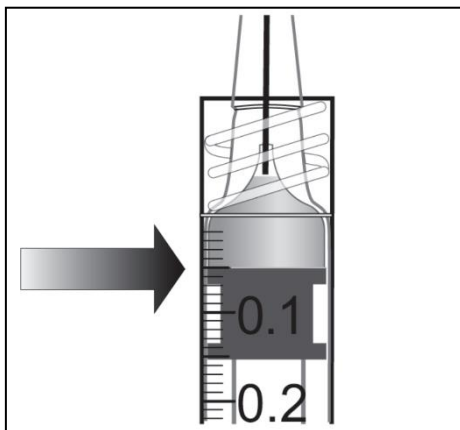
7. Utilizando una técnica aséptica, acoplar firmemente una aguja de inyección de 30 G x ½ pulgada (1,27 cm) a la punta de la jeringa con el adaptador Luer-Lock realizando un movimiento giratorio.



8. Mantener la jeringa con la aguja apuntando hacia arriba y comprobar que no hay burbujas en su interior. Si las hay, golpear suavemente la jeringa con el dedo hasta que éstas asciendan a su parte superior.



9. Eliminar todas las burbujas y expulsar el exceso de medicamento empujando lentamente el émbolo de forma que el borde plano del émbolo se alinee con la línea que indica 0,05 ml en la jeringa.



10. El vial es para un solo uso. La extracción de múltiples dosis de un único vial puede aumentar el riesgo de contaminación y posterior infección. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/797/002

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 22/noviembre/2012
Fecha de la última renovación: 13/julio/2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Eylea 114,3 mg/ml solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de solución inyectable contiene 114,3 mg de aflibercept*.

Cada vial contiene 30,1 mg de aflibercept en 0,263 ml de solución. Esto proporciona una cantidad utilizable para administrar una dosis única de 0,07 ml que contiene 8 mg de aflibercept.

* Aflibercept es una proteína de fusión que consiste en porciones de los dominios extracelulares de los receptores 1 y 2 del VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) humano fusionados con la porción Fc de la IgG1 humana, y obtenida en células K1 de ovario de hámster chino (CHO) mediante tecnología de DNA recombinante.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyectable).

Solución de transparente a ligeramente opalescente, de incolora a amarillo pálido e isosmótica con un pH de 5,8.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Eylea está indicado en adultos para el tratamiento de:

- la degeneración macular asociada a la edad neovascular (exudativa) (DMAEn) (ver sección 5.1)
- la alteración visual debida al edema macular diabético (EMD) (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Eylea debe ser administrado únicamente por un médico cualificado con experiencia en inyecciones intravítreas.

Posología

La dosis recomendada es de 8 mg de aflibercept, equivalente a 0,07 ml de solución. La posología es la misma para las indicaciones DMAEn y EMD. La dosis de 8 mg requiere el uso del vial de Eylea 114,3 mg/ml.

El tratamiento con Eylea se inicia con 1 inyección al mes durante 3 dosis consecutivas. Los intervalos de inyección pueden prolongarse hasta cada 4 meses en función de la valoración de los resultados visuales y/o anatómicos por parte del médico. Posteriormente, los intervalos de tratamiento pueden prolongarse hasta 5 meses, como en una pauta posológica de “tratar y extender”, mientras se mantienen resultados visuales y/o anatómicos estables (ver sección 5.1).

Si se observa un deterioro de los resultados visuales y/o anatómicos, se debe reducir el intervalo de tratamiento según corresponda a criterio del médico. El intervalo más corto entre 2 inyecciones es de 2 meses en la fase de mantenimiento.

No se han estudiado intervalos de tratamiento de 1 mes con Eylea durante más de 3 dosis consecutivas.

La frecuencia de las visitas de monitorización debe basarse en el estado del paciente y el criterio médico. Para acontecimientos en los que se debe aplazar el tratamiento, ver sección 4.4.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal o hepática

No se han realizado estudios específicos en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Los datos disponibles no sugieren que sea necesario ajustar la dosis de Eylea en estos pacientes (ver sección 5.2).

Pacientes de edad avanzada

Los datos disponibles no sugieren que sea necesario ajustar la dosis de Eylea en estos pacientes.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Eylea 114,3 mg/ml en niños ni adolescentes menores de 18 años. No existe una recomendación de uso específica para Eylea 114,3 mg/ml en las indicaciones de DMAEn y EMD en la población pediátrica.

Forma de administración

Eylea se administra exclusivamente por inyección intravítrea.

Las inyecciones intravítreas deben realizarse teniendo en cuenta los estándares médicos y las directrices pertinentes, por un médico cualificado que tenga experiencia en la administración de inyecciones intravítreas. En general, deben asegurarse unas medidas de anestesia y de asepsia adecuadas, que incluyan el uso de un microbicida tópico de amplio espectro (p. ej., povidona yodada aplicada en la piel de la zona periocular, párpado y superficie ocular). Se recomienda el lavado quirúrgico de las manos, uso de guantes estériles, un campo estéril y un blefarostato estéril para los párpados (o equivalente).

La aguja de inyección se debe introducir 3,5 a 4,0 mm por detrás del limbo en la cavidad vítrea, evitando el meridiano horizontal y en dirección al centro del globo. Seguidamente debe liberarse el volumen de inyección de 0,07 ml. Las inyecciones siguientes se deben aplicar cada vez en un punto escleral distinto.

Inmediatamente después de la inyección intravítrea, se debe monitorizar a los pacientes a fin de detectar una elevación de la presión intraocular. Una monitorización adecuada puede consistir en la comprobación de la perfusión de la cabeza del nervio óptico o en la realización de una tonometría. En caso necesario, debe estar disponible un equipo de paracentesis estéril.

Tras la inyección intravítrea, se debe instruir a los pacientes sobre la necesidad de notificar inmediatamente cualquier síntoma que sugiera endoftalmítis (p. ej., dolor ocular, enrojecimiento del ojo, fotofobia o visión borrosa).

Cada vial debe usarse exclusivamente para el tratamiento de un solo ojo.

Tras la inyección, desechar todo resto de producto no utilizado y todos los materiales que hayan estado en contacto con él de acuerdo con la normativa local.

Para la manipulación del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Infección ocular o periocular.
- Inflamación intraocular activa grave.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Reacciones relacionadas con la inyección intravítrea

Las inyecciones intravítreas, incluidas aquellas con Eylea, se han asociado con endoftalmitis, inflamación intraocular, desprendimiento de retina, desgarro de retina y catarata traumática (ver sección 4.8). Siempre que se administre Eylea, se deben emplear técnicas de inyección asépticas adecuadas. Se debe instruir a los pacientes sobre la necesidad de notificar inmediatamente cualquier síntoma que sugiera endoftalmitis o cualquiera de los acontecimientos indicados anteriormente y deben tratarse adecuadamente.

Aumento de la presión intraocular

Se han observado aumentos transitorios de la presión intraocular en los 60 minutos siguientes a la administración de una inyección intravítrea, incluidas las de Eylea (ver sección 4.8). Por consiguiente, se debe monitorizar y tratar adecuadamente tanto la presión intraocular como la perfusión de la cabeza del nervio óptico. Es necesario tener especial precaución en los pacientes con glaucoma mal controlado (no inyectar Eylea cuando la presión intraocular sea ≥ 30 mmHg).

Inmunogenicidad

Dado que se trata de una proteína terapéutica, hay un potencial de inmunogenicidad con aflibercept (ver sección 5.1). Se debe instruir a los pacientes sobre la necesidad de notificar cualquier signo o síntoma de inflamación intraocular, p. ej., dolor, fotofobia o enrojecimiento, ya que puede ser un signo clínico atribuible a hipersensibilidad.

Efectos sistémicos

Se han notificado acontecimientos adversos sistémicos, incluyendo hemorragias no oculares y acontecimientos tromboembólicos arteriales tras la inyección intravítrea de inhibidores del VEGF, existiendo un riesgo teórico de que puedan relacionarse con la inhibición del VEGF (ver sección 4.8).

Los datos sobre seguridad del tratamiento de pacientes con DMAEn y EMD con antecedentes de ictus, de ataques isquémicos transitorios o de infarto de miocardio en los últimos 6 meses son limitados. Se debe tener precaución cuando se traten tales pacientes.

Tratamiento bilateral

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia del tratamiento bilateral con Eylea 114,3 mg/ml en cada ojo (ver sección 5.1). Si se realiza el tratamiento bilateral a la vez, se podría producir un incremento de la exposición sistémica que podría aumentar el riesgo de acontecimientos adversos sistémicos.

Uso concomitante de otros anti-VEGF

Hay datos limitados disponibles sobre el uso concomitante de Eylea con otros medicamentos anti-VEGF (por vía sistémica u ocular).

Aplazamiento del tratamiento

El tratamiento se debe aplazar en caso de:

- una disminución en la mejor agudeza visual corregida (MAVC) de ≥ 30 letras comparado con la última evaluación de la agudeza visual
- un desprendimiento de retina regmatógeno o con agujeros maculares en estadio 3 o 4
- una rotura retiniana

- una hemorragia subretiniana que afecte al centro de la fovea o si el tamaño de la hemorragia es de ≥ 50 % del área total de la lesión
- cirugía intraocular planificada o realizada en los 28 días previos o posteriores.

Desgarro del epitelio pigmentario de la retina

Entre los factores de riesgo asociados con el desarrollo de un desgarro del epitelio pigmentario de la retina tras la terapia con anti-VEGF para la DMAE se incluye el desprendimiento amplio y/o importante del epitelio pigmentario de la retina. Cuando se inicie el tratamiento con aflibercept se debe tener precaución en pacientes con estos factores de riesgo de desarrollar desgarros del epitelio pigmentario de la retina.

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos 4 meses después de la última inyección intravítrea con Eylea 114,3 mg/ml (ver sección 4.6).

Poblaciones con datos limitados

Solo existe experiencia limitada con el tratamiento con Eylea de pacientes diabéticos con una hemoglobina glicosilada (en inglés, HbA1c) superior al 12 % o con retinopatía diabética proliferativa. Eylea no ha sido estudiado en pacientes con infecciones sistémicas activas ni en pacientes con enfermedades oculares concurrentes, tales como desprendimiento de retina o agujero macular. Tampoco existe experiencia en el tratamiento con Eylea de pacientes diabéticos con hipertensión no controlada. El médico debe tener en cuenta esta falta de información a la hora de tratar a dichos pacientes.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos 4 meses después de la última inyección intravítrea con Eylea 114,3 mg/ml.

Embarazo

Existen datos limitados relativos al uso de aflibercept en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No debe utilizarse Eylea 114,3 mg/ml durante el embarazo a menos que el beneficio potencial supere al riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Según datos humanos muy limitados, aflibercept se puede excretar en la leche materna a niveles bajos. Aflibercept es una molécula de proteína grande y se espera que la cantidad de medicamento absorbida por el bebé sea mínima. Se desconoce el efecto de aflibercept en el recién nacido/bebé lactante. Como medida de precaución, no se recomienda la lactancia durante el uso de Eylea 114,3 mg/ml.

Fertilidad

No existen datos de fertilidad en humanos. Los resultados de los estudios en animales con elevada exposición sistémica indican que aflibercept puede alterar la fertilidad masculina y femenina (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de la inyección de Eylea sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña debido a la posible alteración visual transitoria asociada a la inyección o al examen ocular. Los pacientes no deben conducir ni utilizar máquinas hasta que su función visual se haya recuperado lo suficiente.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas graves fueron catarata (8,2 %), hemorragia retiniana (3,6 %), aumento de la presión intraocular (2,8 %), hemorragia vítrea (1,2 %), catarata subcapsular (0,9 %), catarata nuclear (0,6 %), desprendimiento de retina (0,6 %) y desgarro retiniano (0,5 %).

Las reacciones adversas observadas más frecuentemente en los pacientes tratados con Eylea 114,3 mg/ml fueron catarata (8,2 %), agudeza visual reducida (4,4 %), partículas flotantes en el vítreo (4,0 %), hemorragia conjuntival (3,8 %), desprendimiento de vítreo (3,7 %), hemorragia retiniana (3,6 %), aumento de la presión intraocular (2,8 %), y dolor ocular (2,0 %)

El perfil de seguridad observado en los 3 estudios clínicos fue similar en los pacientes tratados con Eylea 114,3 mg/ml (N=1 217) y con Eylea 40 mg/ml (N=556) y en los pacientes con DMAEn y con EMD.

Tabla de reacciones adversas

La población total de seguridad en 3 estudios clínicos de fase II/III (CANDELA, PULSAR, PHOTON) estuvo constituida por 1 217 pacientes tratados con Eylea 114,3 mg/ml.

Los datos de seguridad descritos a continuación incluyen todas las reacciones adversas con una posibilidad razonable de relación causal con el procedimiento de inyección o con el medicamento notificadas.

Las reacciones adversas se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas y por frecuencia, utilizando el criterio siguiente:

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

En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

Tabla 1: Todas las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas en pacientes con DMAEn o EMD tratados con Eylea 114,3 mg/ml en los estudios de fase II/III

Clasificación por órganos y sistemas - MedDRA	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad*		
Trastornos oculares	Catarata Aumento de la presión intraocular Partículas flotantes en el vítreo Desprendimiento de vítreo Hemorragia vítrea Hemorragia retiniana Agudeza visual reducida Dolor ocular Hemorragia conjuntival Queratitis punteada Abrasión corneal	Desprendimiento de retina Desgarro retiniano Desgarro del epitelio pigmentario retiniano Desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano Uveítis Iritis Iridociclitis Vitritis Catarata cortical Catarata nuclear Catarata subcapsular Erosión corneal Visión borrosa Dolor en el lugar de inyección Sensación de cuerpo extraño en los ojos Aumento del lagrimeo Hemorragia en el lugar de inyección Hiperemia conjuntival Edema palpebral Hiperemia ocular Irritación en el lugar de inyección	Edema corneal Opacidades lenticulares Degeneración retiniana Irritación palpebral

* Las notificaciones de hipersensibilidad incluyeron erupción, prurito y urticaria.

Las siguientes reacciones adversas de Eylea 40 mg/ml también se esperan con Eylea 114,3 mg/ml, pero no se han notificado en los estudios clínicos con Eylea 114,3 mg/ml: sensación anormal en el ojo, defecto del epitelio corneal, células flotantes en la cámara anterior, endoftalmitis, ceguera, catarata traumática, hipopión, reacciones anafilácticas/anafilactoides graves.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones adversas relacionadas con la clase de producto

Los acontecimientos tromboembólicos arteriales (ATA) son reacciones adversas potencialmente relacionadas con la inhibición sistémica del VEGF. Tras el uso intravítreo de inhibidores del VEGF existe un riesgo teórico de ATA, incluidos ictus e infarto de miocardio. Se observó una tasa de incidencia baja de ATA en los estudios clínicos con aflibercept en pacientes con DMAEn y EMD. No se observaron diferencias notables entre los grupos tratados con Eylea 114,3 mg/ml y los grupos comparadores tratados con Eylea 40 mg/ml en todas las indicaciones.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales

sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

La sobredosificación con un volumen de inyección elevado puede aumentar la presión intraocular. Por lo tanto, en caso de sobredosis se debe monitorizar la presión intraocular e iniciarse el tratamiento adecuado, si el médico responsable del tratamiento lo considera necesario (ver las secciones 4.4 y 6.6).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: oftalmológicos, agentes antineovascularización, código ATC: S01LA05

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.

Aflibercept se produce en células K1 de ovario de hámster chino (CHO) mediante tecnología de DNA recombinante.

Mecanismo de acción

El factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A) y el factor de crecimiento placentario (PlGF) son miembros de la familia VEGF de factores angiogénicos que pueden actuar como potentes factores mitógenos, quimiotácticos y de permeabilización vascular para las células endoteliales. El VEGF actúa a través de dos receptores tirosina quinasa, VEGFR-1 y VEGFR-2, presentes en la superficie de las células endoteliales. El PlGF se une solamente a VEGFR-1, que también se encuentra en la superficie de los leucocitos. La activación excesiva de estos receptores por el VEGF-A puede provocar una neovascularización patológica y una permeabilidad vascular excesiva. El PlGF puede actuar independientemente para activar al VEGFR-1 con el fin de favorecer una respuesta inflamatoria en la retina y se sabe que aumenta en estados patológicos como la DMAE, la retinopatía diabética (RD), el EMD y la oclusión de la vena retiniana (OVR).

Efectos farmacodinámicos

Aflibercept actúa como un receptor anzuelo soluble que se une al VEGF-A y al PlGF con mayor afinidad que sus receptores naturales, por lo que es capaz de inhibir la unión y activación de estos receptores habituales para el VEGF.

En estudios realizados en animales, aflibercept puede prevenir la neovascularización patológica y la fuga vascular en varios modelos diferentes de enfermedad ocular.

DMAE

La DMAE se caracteriza por una neovascularización coroidea (NVC) patológica. La fuga de sangre y fluido de la NVC puede causar un edema retiniano y/o hemorragias sub/intrarretinianas, con la consiguiente pérdida de agudeza visual.

Se describen los efectos farmacodinámicos de aflibercept 114,3 mg/ml administrado cada 12 (8Q12) y cada 16 (8Q16) semanas en comparación con aflibercept 40 mg/ml administrado cada 8 semanas (2Q8) para la indicación DMAE. Estos efectos se muestran como el cambio en el tamaño de la NVC desde el inicio hasta las semana 12; cambio en el área total de la lesión desde el inicio hasta las semanas 48, 60, y 96; y cambio desde el inicio en el grosor central de la retina (GCR).

En el grupo combinado de pacientes tratados con 8Q12 o 8Q16, las reducciones en el tamaño de NVC (media de MC, basada en un modelo mixto para mediciones repetidas [MMMR]) en la semana 12 fueron de -1,63 mm² en comparación con -1,17 mm² para pacientes tratados con 2Q8.

Tabla 2: Parámetro farmacodinámico (conjunto de análisis completo) en el estudio PULSAR

Resultados de eficacia	Semana	Eylea 8Q12 (N = 335)	Eylea 8Q16 (N = 338)	Eylea 2Q8 (N = 336)
Cambio en área total de la lesión desde el inicio [mm²]				
Media de MC ^A	12	-0,55		-0,30
Media aritmética (DE), observada	48	-0,4 (2,9)	-0,2 (3,1)	0,1 (3,6)
Media de MC (EE) ^A		-0,46 (0,19)	-0,35 (0,20)	0,09 (0,22)
Diferencia en medias de MC (IC del 95 %) ^{A, B}		-0,55 (-1,04, -0,06)	-0,44 (-0,94, -0,06)	
Media aritmética (DE), observada	60	-0,5 (2,8)	-0,4 (3,2)	-0,3 (3,2)
Media de MC (EE) ^A		-0,48 (0,20)	-0,54 (0,21)	-0,24 (0,20)
Diferencia en medias de MC (IC del 95 %) ^{A, B}		-0,24 (-0,72, 0,24)	-0,29 (-0,79, 0,20)	
Media aritmética (DE), observada	96	-0,3 (3,3)	-0,3 (3,2)	-0,2 (3,4)
Media de MC (EE) ^A		-0,43 (0,20)	-0,42 (0,20)	-0,18 (0,20)
Diferencia en medias de MC (IC del 95 %) ^{A, B}		-0,25 (-0,72, 0,21)	-0,24 (-0,71, 0,22)	

^A Media de MC, IC y valor de p basados en un MMR con mejor agudeza visual corregida (MAVC) inicial como covariable, grupo de tratamiento como factor, visita y variables de estratificación utilizadas para la aleatorización (región geográfica, MAVC inicial categórica) como factores fijos, así como términos para la interacción entre la MAVC inicial y la visita y para la interacción entre el tratamiento y la visita.

^B La diferencia absoluta es grupos Eylea 8Q12 o 8Q16 menos grupos 2Q8, respectivamente.

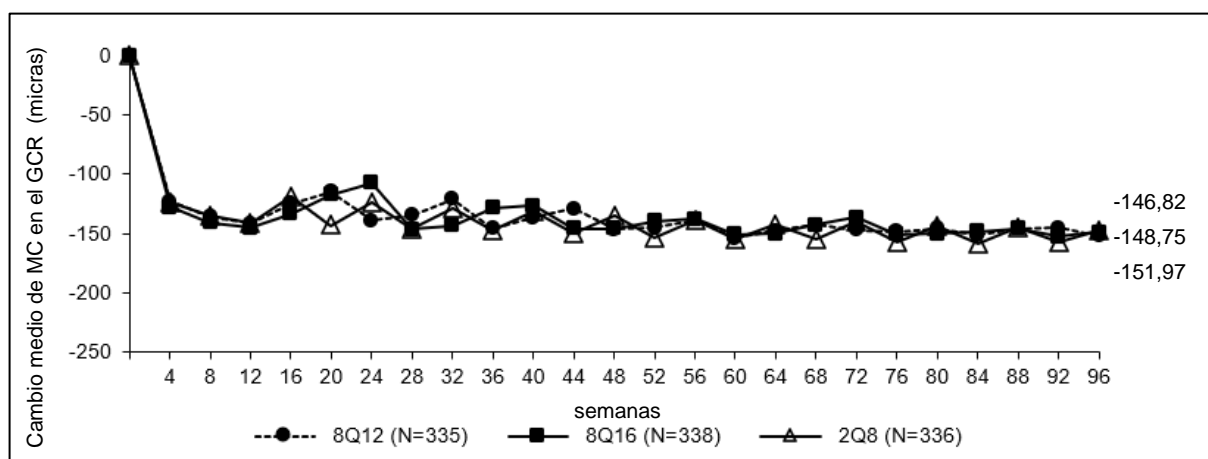
IC: Intervalo de confianza

MC: Mínimos cuadrados

DE: Desviación estándar

EE: Error estándar

Figura 1: Cambio medio de MC en el grosor central de la retina (GCR) desde el inicio hasta la semana 96 (conjunto de análisis completo) en el estudio PULSAR



EMD

El edema macular diabético se caracteriza por el aumento de la vasopermeabilidad y lesiones de los capilares retinianos que pueden ocasionar pérdida de la agudeza visual.

Se describen los efectos farmacodinámicos de aflibercept 114,3 mg/ml administrado cada 12 (8Q12) y cada 16 (8Q16) semanas en comparación con aflibercept 40 mg/ml administrado cada 8 semanas (2Q8) para la indicación EMD. Estos efectos se muestran como un cambio en el área de fuga desde el inicio hasta las semanas 48, 60 y 96.

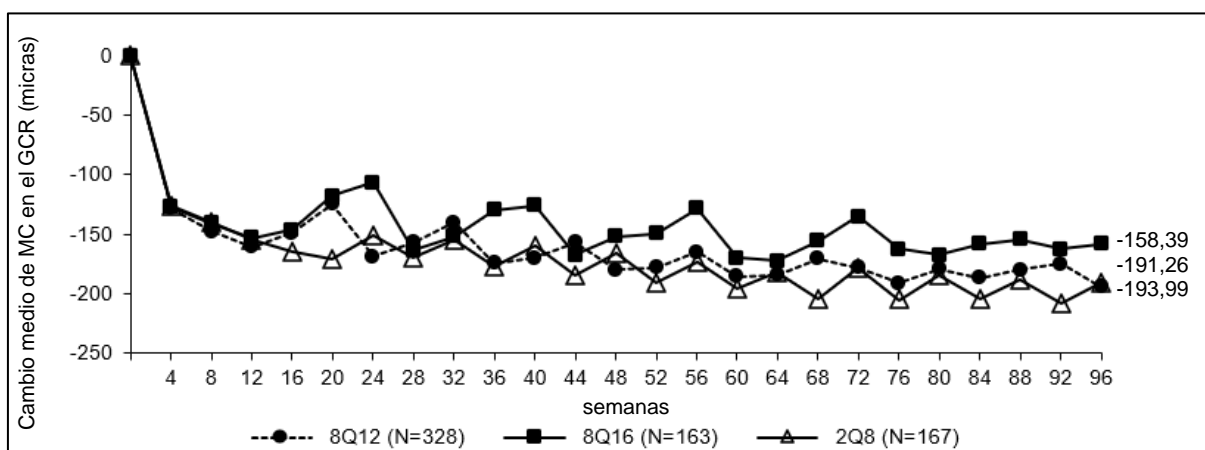
Tabla 3: Parámetro farmacodinámico (conjunto de análisis completo) en el estudio PHOTON

Resultados de eficacia	Semana	Eylea 8Q12 (N = 328)	Eylea 8Q16 (N = 163)	Eylea 2Q8 (N = 167)
Cambio en el área de fuga^A desde el inicio [mm²]				
Media aritmética (DE), observada	48	-13,9 (13,91)	-9,4 (11,50)	-9,2 (12,11)
	60	-13,9 (13,54)	-12,0 (13,26)	-14,4 (12,89)
	96	-12,8 (10,98)	-9,4 (10,61)	-11,9 (11,26)

^A basado en la medición de la angiografía con fluoresceína

DE: Desviación estándar

Figura 2: Cambio medio de MC en el grosor central de la retina (GCR) desde el inicio hasta la semana 96 (conjunto de análisis completo) en el estudio PHOTON



Immunogenicidad

Tras la administración de Eylea 114,3 mg/ml durante un tratamiento de hasta 96 semanas, se detectaron anticuerpos emergentes frente a Eylea 114,3 mg/ml en el 2,5% al 4,4% de los pacientes tratados por EMD y DMAEn. No se observaron evidencias de que los anticuerpos antifármaco influyeran en la farmacocinética, la eficacia o la seguridad.

Eficacia clínica y seguridad

DMAEn

Objetivos del estudio

La seguridad y eficacia de Eylea 114,3 mg/ml se evaluaron en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con control activo (PULSAR) en pacientes con DMAEn sin tratamiento previo.

El objetivo principal fue determinar si el tratamiento con Eylea 114,3 mg/ml en intervalos de 12 (8Q12) o 16 semanas (8Q16) proporcionaba un cambio de la mejor agudeza visual corregida (MAVC) no inferior en comparación con Eylea 40 mg/ml cada 8 semanas en pacientes con DMAEn.

Los objetivos secundarios fueron determinar el efecto de Eylea 114,3 mg/ml frente a Eylea 40 mg/ml sobre medidas anatómicas y otras medidas visuales de respuesta y evaluar la seguridad, inmunogenicidad y farmacocinética de aflibercept.

La variable primaria de eficacia fue el cambio en la MAVC medido mediante la puntuación de letras del estudio sobre el tratamiento precoz de la retinopatía diabética (ETDRS) desde el inicio hasta la semana 48. Las variables secundarias principales fueron el cambio de MAVC desde el inicio en la semana 60 y la proporción de pacientes sin líquido intrarretiniano (IRF) y sin líquido subretiniano (SRF) en el subcampo central en la semana 16.

Otras variables secundarias fueron la proporción de pacientes que lograron ganar al menos 15 letras en MAVC desde el inicio en la semana 48, la proporción de pacientes que ganaron una puntuación de letras del

ETDRS de al menos 69 (aproximadamente equivalente de Snellen de 20/40) en la semana 48 y el cambio desde el inicio en la puntuación total del Cuestionario de Función Visual del National Eye Institute (NEI-VFQ-25) en la semana 48, entre otros.

En el estudio PULSAR se trató a un total de 1 009 pacientes. Los pacientes fueron asignados al azar en una relación de 1:1:1 a 1 de los 3 grupos de tratamiento paralelos:

1. Eylea 114,3 mg/ml administrado cada 12 semanas (8Q12)
2. Eylea 114,3 mg/ml administrado cada 16 semanas (8Q16)
3. Eylea 40 mg/ml administrado cada 8 semanas (2Q8)

Todos los pacientes recibieron 3 inyecciones iniciales de la dosis asignada en intervalos de 4 semanas.

Según el protocolo del estudio, el intervalo de los grupos 8Q12 y 8Q16 debía acortarse si se cumplían los dos criterios siguientes:

1. pérdida de >5 letras en MAVC desde la semana 12 y
2. aumento de >25 micras en el GCR desde la semana 12 o nueva hemorragia foveal o nueva neovascularización foveal.

Independientemente de que los intervalos en los pacientes se mantuvieran o se acortaran en el año 1, según el protocolo del estudio, todos los pacientes de los grupos 8Q12 y 8Q16 eran elegibles para la extensión de intervalo (en incrementos de 4 semanas) a partir de la semana 52, si se cumplían los siguientes criterios:

1. pérdida de <5 letras en MAVC desde la semana 12 y
2. no hay líquido en el subcampo central en la tomografía de coherencia óptica (OCT) y
3. no hay nueva aparición de hemorragia foveal o neovascularización foveal.

Para los pacientes que no cumplían los criterios de acortamiento o extensión del intervalo, se mantuvo el intervalo de dosificación. El intervalo mínimo entre inyecciones fue de 8 semanas en todos los grupos. Los pacientes con enfermedad bilateral eran elegibles para recibir el tratamiento con Eylea 40 mg/ml u otro medicamento anti-VEGF en el otro ojo.

Características del paciente al inicio del estudio

La edad de los pacientes osciló entre los 50 y los 96 años con una media de 74,5 años.

Aproximadamente el 92 % (309/335) y el 87 % (295/338) de los pacientes aleatorizados a los grupos 8Q12 y 8Q16, respectivamente, tenían 65 años o más y aproximadamente el 51 % (172/335) y el 51% (171/338) tenían 75 años de edad o más.

Resultados

Los pacientes de los grupos 8Q12, 8Q16 y 2Q8 que completaron la semana 48 recibieron una mediana (media) de 6,0 (6,1), 5,0 (5,2) y 7,0 (6,9) inyecciones, respectivamente.

En la semana 48, en el grupo 8Q12, el 79,4% de los pacientes mantuvieron intervalos de Q12 mientras que en el grupo 8Q16, el 76,6% de los pacientes mantuvieron intervalos de Q16.

Los pacientes de los grupos 8Q12, 8Q16 y 2Q8 que completaron la semana 60 recibieron una mediana (media) de 7,0 (7,1), 6,0 (6,2) y 9,0 (8,8) inyecciones, respectivamente.

En la semana 60, el 43,1% de los pacientes en grupo 8Q12 fueron extendidos a un intervalo de tratamiento de 16 semanas y 38,5% de los pacientes en el grupo 8Q16 fueron extendidos a un intervalo de tratamiento de 20 semanas.

Los pacientes de los grupos 8Q12, 8Q16 y 2Q8 que completaron la semana 96 recibieron una mediana (media) de 9,0 (9,7), 8,0 (8,2) y 13,0 (12,8) inyecciones, respectivamente.

En la semana 96, en los grupos 8Q12 y 8Q16, el 71% de los pacientes habían alcanzado intervalos de tratamiento de ≥ 16 semanas, el 46,8% de los pacientes habían alcanzado intervalos de tratamiento de ≥ 20 semanas, y el 27,8% de los pacientes habían alcanzado intervalos de tratamiento de 24 semanas, manteniendo los resultados visuales y anatómicos.

El tratamiento con 8Q12 y 8Q16 demostró que no es inferior y clínicamente equivalente al tratamiento con 2Q8 en términos de la variable primaria de eficacia 'cambio medio en MAVC en la semana 48' y la variable secundaria de eficacia clave 'cambio medio en MAVC en la semana 60'. El efecto del tratamiento con Eylea 114,3 mg/ml en el cambio medio de la MAVC se mantuvo hasta la semana 96.

Además, el tratamiento con Eylea (grupos combinados de 8Q12 y 8Q16) demostró ser superior al tratamiento con 2Q8 en términos de la variable secundaria de eficacia principal ‘proporción de pacientes sin líquido intrarretiniano (IRF) y sin líquido subretiniano (SRF) en el subcampo central en la semana 16’ (ver tabla 4).

Tabla 4: Resultados de eficacia del estudio PULSAR

Resultados de eficacia	Semana	Eylea 8Q12 (N = 335)	Eylea 8Q16 (N = 338)	Eylea 2Q8 (N = 336)
Cambio en la MAVC inicial medida mediante la puntuación de letras del ETDRS^D				
Media aritmética (DE), observada	48	6,7 (12,6)	6,2 (11,7)	7,6 (12,2)
Media de MC (EE) ^A		6,06 (0,77)	5,89 (0,72)	7,03 (0,74)
Diferencia en medias de MC (IC del 95%) ^{A, B}		-0,97 (-2,87, 0,92)	-1,14 (-2,97, 0,69)	
Valor de p (test de no inferioridad unilateral con un margen de 4 letras) ^{A, B}		0,0009	0,0011	
Media aritmética (DE), observada	60	6,6 (13,6)	6,6 (11,7)	7,8 (12,6)
Media de MC (EE) ^A		6,37 (0,74)	6,31 (0,66)	7,23 (0,68)
Diferencia en medias de MC (IC del 95%) ^{A, B}		-0,86 (-2,57, 0,84)	-0,92 (-2,51, 0,66)	
Valor de p (test de no inferioridad unilateral con un margen de 4 letras) ^{A, B}		0,0002	<0,0001	
Media aritmética (DE), observada	96	5,9 (14,2)	5,6 (13,7)	7,4 (13,8)
Media de MC (EE) ^A		5,59 (0,77)	5,52 (0,75)	6,60 (0,73)
Diferencia en medias de MC (IC del 95%) ^{A, B}		-1,01 (-2,82, 0,80)	-1,08 (-2,87, 0,71)	
Pacientes sin IRF y sin SRF en el subcampo central^D				
Proporción (TUOD)	16	63,3%		51,6%
Diferencia ajustada en proporción (IC del 95%) ^{B, C}		11,7% (5,3%, 18,2%)		
Valor de p (test de superioridad unilateral) ^{B, C}		0,0002		
Proporción (TUOD)	48	71,1%	66,8%	59,4%
Diferencia ajustada en proporción (IC del 95%) ^{B, C}		11,7% (4,5%, 18,9 %)	7,5% (0,1%, 14,8%)	
Proporción (TUOD)	60	74,6%	72,2%	74,6%
Diferencia ajustada en proporción (IC del 95%) ^{B, C}		0,0% (-6,6%, 6,7%)	-2,2% (-8,9%, 4,4%)	
Proporción (TUOD)	96	69,6%	63,6%	66,5%
Diferencia ajustada en proporción (IC del 95%) ^{B, C}		3,0% (-4,1%, 10,1%)	-3,0% (-10,2%, 4,2%)	
Pacientes que logran una puntuación de letras del ETDRS de al menos 69 (aproximadamente equivalente de Snellen de 20/40)^D				
Proporción (TUOD)	48	56,9%	54,3%	57,9%
Diferencia ajustada en proporción (IC del 95%) ^{B, C}		-0,2% (-6,6%, 6,2%)	-2,2% (-8,4%, 4,0%)	
Proporción (TUOD)	60	56,3%	54,6%	58,2%
Diferencia ajustada en proporción (IC del 95%) ^{B, C}		-1,1% (-7,5%, 5,3 %)	-2,3% (-8,7%, 4,1%)	
Proporción (TUOD)	96	53,3%	53,1%	56,7%
Diferencia ajustada en proporción (IC del 95%) ^{B, C}		-2,7% (-9,4%, 4,0%)	-2,4% (-9,1%, 4,2%)	

Resultados de eficacia	Semana	Eylea 8Q12 (N = 335)	Eylea 8Q16 (N = 338)	Eylea 2Q8 (N = 336)
Pacientes que ganaron al menos 15 letras en MAVC desde el inicio^D				
Proporción (TUOD)	48	20,7%	21,7%	22,1%
Diferencia ajustada en proporción (IC del 95%) ^{B, C}		-1,7% (-7,8%, 4,3%)	-0,9% (-7,0%, 5,1%)	
Proporción (TUOD)	60	23,7%	23,1%	23,3%
Diferencia ajustada en proporción (IC del 95%) ^{B, C}		0,1% (-6,2%, 6,3 %)	-0,7% (-6,9%, 5,5%)	
Proporción (TUOD)	96	22,2%	22,8%	24,2%
Diferencia ajustada en proporción (IC del 95%) ^{B, C}		-2,4% (-8,4%, 3,6%)	-2,0% (-8,0%, 4,1%)	
Últimos intervalos previstos de tratamiento				
Pacientes con intervalo de tratamiento \geqQ12^E				
Proporción (grupos 8Q12 y 8Q16)	96	87,8%		n/a
Proporción		86,6%	89,0%	n/a
Pacientes con intervalo de tratamiento \geqQ16^E				
Proporción (grupos 8Q12 y 8Q16)	96	71,0%		n/a
Proporción		63,6%	78,4%	n/a
Pacientes con intervalo de tratamiento \geqQ20^E				
Proporción (grupos 8Q12 y 8Q16)	96	46,8%		n/a
Proporción		40,5%	53,1%	n/a
Pacientes con intervalo de tratamiento Q24^E				
Proporción (grupos 8Q12 y 8Q16)	96	27,8%		n/a
Proporción		24,7%	30,8%	n/a

A Media de MC, IC y valor de p basados en un MMR con mejor agudeza visual corregida (MAVC) inicial como covariable, grupo de tratamiento como factor, visita y variables de estratificación utilizadas para la aleatorización (región geográfica, MAVC inicial categórica) como factores fijos, así como términos para la interacción entre la MAVC inicial y la visita y para la interacción entre el tratamiento y la visita.

B La diferencia absoluta es grupos Eylea 8Q12 o 8Q16 menos grupos 2Q8, respectivamente.

C Diferencia de tratamiento ponderada de Mantel Haenszel con variables de estratificación utilizadas para la aleatorización (región geográfica, MAVC inicial categórica) e IC calculado utilizando la aproximación normal.

D Conjunto de análisis completo

E Conjunto de análisis de seguridad; pacientes considerados como completados para el correspondiente punto temporal.

IC: Intervalo de confianza

TUOD: Traslación de la última observación disponible

MC: Mínimos cuadrados

DE: Desviación estándar

EE: Error estándar

Los intervalos de tratamiento se analizaron de forma exploratoria predeterminada.

Figura 3: Cambio medio de MC en la MAVC medida mediante la puntuación de letras del ETDRS desde el inicio hasta la semana 96 (conjunto de análisis completo) en el estudio PULSAR

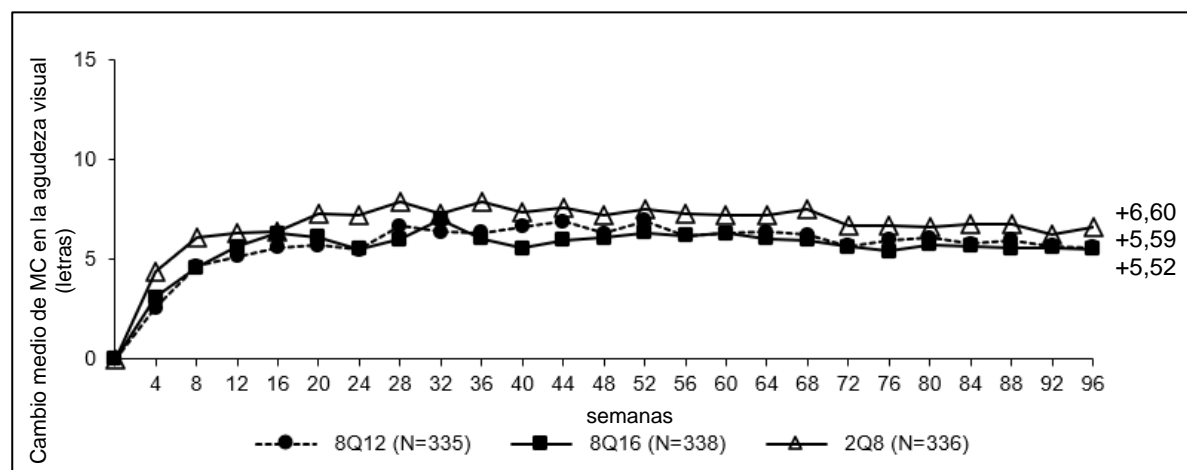
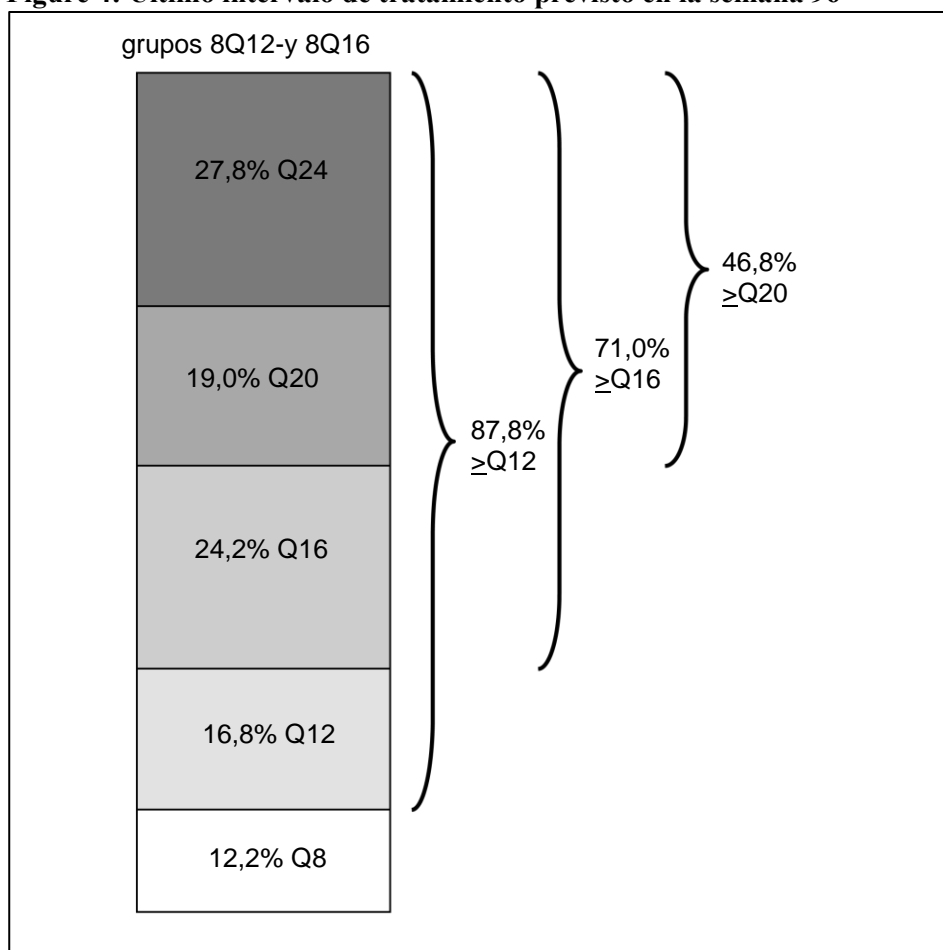


Figure 4: Último intervalo de tratamiento previsto en la semana 96



Aflibercept en todas las dosis (8Q12, 8Q16, 2Q8) demostró un aumento significativo desde el inicio en la variable secundaria predefinida de eficacia, según el Cuestionario de Función Visual del National Eye Institute (NEI VFQ-25).

No se encontraron diferencias clínicamente significativas entre los grupos 8Q12, 8Q16 y 2Q8 en cambios en la puntuación total del NEI VFQ-25 en la semana 48 y semana 96 desde el inicio.

Los resultados de eficacia en subgrupos evaluables por edad, género, región geográfica, etnia, raza, MAVC inicial y tipo de lesión fueron concordantes con los resultados en la población general.

La eficacia se mantuvo en general hasta la semana 96.

EMD

Objetivos del estudio

La seguridad y eficacia de Eylea 114,3 mg/ml se evaluaron en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con control activo (PHOTON) en pacientes con EMD.

El objetivo principal fue determinar si el tratamiento con Eylea 114,3 mg/ml en intervalos de 12 (8Q12) o 16 semanas (8Q16) proporciona un cambio de MAVC no inferior en comparación con Eylea 40 mg/ml cada 8 semanas.

Los objetivos secundarios fueron determinar el efecto de Eylea 114,3 mg/ml frente a Eylea 40 mg/ml sobre medidas anatómicas y otras medidas visuales de respuesta y evaluar la seguridad, inmunogenicidad y farmacocinética de aflibercept.

La variable primaria de eficacia fue el cambio en la MAVC medido mediante la puntuación de letras del estudio sobre el tratamiento precoz de la retinopatía diabética (ETDRS) desde el inicio hasta la semana 48. Una variable secundaria principal fue el cambio de MAVC desde el inicio en la semana 60.

Otras variables secundarias fueron la proporción de pacientes que ganaron al menos 15 letras en MAVC desde el inicio en la semana 48, la proporción de pacientes que ganaron una puntuación de letras del ETDRS de al menos 69 (aproximadamente equivalente de Snellen de 20/40) en la semana 48 y el cambio desde el inicio en la puntuación total del Cuestionario de Función Visual del National Eye Institute (NEI-VFQ-25) en la semana 48, entre otros.

En el estudio PHOTON, se trató a un total de 658 pacientes. Los pacientes fueron asignados al azar en una relación de 2:1:1 a 1 de los 3 grupos de tratamiento paralelos:

1. Eylea 114,3 mg/ml administrado cada 12 semanas (8Q12)
2. Eylea 114,3 mg/ml administrado cada 16 semanas (8Q16)
3. Eylea 40 mg/ml administrado cada 8 semanas (2Q8)

Todos los pacientes en 8Q12 y 8Q16 recibieron 3 inyecciones iniciales y todos los pacientes en grupo 2Q8 recibieron 5 inyecciones iniciales con intervalos de 4 semanas.

Según el protocolo del estudio, el intervalo de los grupos 8Q12 y 8Q16 debía acortarse si se cumplían los dos criterios siguientes:

1. pérdida de >10 letras en MAVC desde la semana 12 en asociación con EMD persistente o que empeora y
2. aumento de >50 micras en el GCR desde la semana 12.

Independientemente de que los intervalos en los pacientes se mantuvieran o se acortaran en el año 1, según el protocolo del estudio todos los pacientes de los grupos 8Q12 y 8Q16 eran elegibles para la extensión de intervalo (en incrementos de 4 semanas) a partir de la semana 52, si se cumplían los siguientes criterios:

1. pérdida de <5 letras en MAVC desde la semana 12 y
2. GCR <300 micras en SD-OCT (o <320 micras si se mide incluyendo EPR).

Para los pacientes que no cumplían los criterios de acortamiento o extensión del intervalo, se mantuvo el intervalo de dosificación. El intervalo mínimo entre inyecciones fue de 8 semanas en todos los grupos. Los pacientes con enfermedad bilateral eran elegibles para recibir el tratamiento con Eylea 40 mg/ml en el otro ojo.

Características del paciente al inicio del estudio

La edad de los pacientes osciló entre los 24 y los 90 años con una media de 62,3 años.

Aproximadamente el 44 % (143/328) y el 44 % (71/163) de los pacientes aleatorizados a los grupos 8Q12 y 8Q16, respectivamente, tenían 65 años o más y aproximadamente el 11% (36/328) y el 14% (14/163) tenían 75 años o más.

La proporción de pacientes que fue tratado previamente por EMD fue equilibrado entre los grupos de tratamiento (43,6% en 8Q12, 43,6% en 8Q16, 44,3% en el grupo 2Q8).

Resultados

Los pacientes de los grupos 8Q12, 8Q16 y 2Q8 que completaron la semana 48 recibieron una mediana (media) de 6,0 (6,0), 5,0 (5,0) y 8,0 (7,9) inyecciones, respectivamente.

En la semana 48, el grupo 8Q12, el 91,0% de los pacientes mantuvieron intervalos de Q12 mientras que en el grupo 8Q16, el 89,1% de los pacientes mantuvieron intervalos de Q16.

Los pacientes de los grupos 8Q12, 8Q16 y 2Q8 que completaron la semana 60 recibieron una mediana (media) de 7,0 (7,0), 6,0 (6,0) y 10,0 (9,8) inyecciones, respectivamente. En la semana 60, el 42,6% de los pacientes del grupo 8Q12 fue extendido a un intervalo de tratamiento de 16 semanas, y el 34,2% de los pacientes del grupo 8Q16 fue extendido a un intervalo de tratamiento de 20 semanas.

Los pacientes de los grupos 8Q12, 8Q16 y 2Q8 que completaron la semana 96 recibieron una mediana (media) de 9,0 (9,5), 8,0 (7,8) y 14,0 (13,8) inyecciones, respectivamente.

En la semana 96, los grupos 8Q12 y 8Q16, el 72,4% de los pacientes habían alcanzado intervalos de tratamiento de ≥ 16 semanas, 44,3% de los pacientes habían alcanzado intervalos de tratamiento de ≥ 20 semanas, y 26,8% de los pacientes habían alcanzado intervalos de tratamiento de 24 semanas, manteniendo los resultados visuales y anatómicos.

El tratamiento con Eylea (ambos grupos 8Q12 y 8Q16) demostró que no es inferior y clínicamente equivalente al tratamiento con 2Q8 en términos de la variable primaria de eficacia ‘cambio medio en MAVC en la semana 48’ y la variable secundaria principal de eficacia ‘cambio medio en MAVC en la semana 60’. El efecto del tratamiento con Eylea 114,3 mg/ml en el cambio medio de la MAVC se mantuvo hasta la semana 96.

Tabla 5: Resultados de eficacia del estudio PHOTON

Resultados de eficacia	Semana	Eylea 8Q12 (N = 328)	Eylea 8Q16 (N = 163)	Eylea 2Q8 (N = 167)
Cambio en la MAVC inicial medida mediante la puntuación de letras del ETDRS^D				
Media aritmética (DE), observada	48	8,77 (8,95)	7,86 (8,38)	9,21 (8,99)
Media de MC (EE) ^A		8,10 (0,61)	7,23 (0,71)	8,67 (0,73)
Diferencia en medias de MC (IC del 95%) ^{A, B}		-0,57 (-2,26, 1,13)	-1,44 (-3,27, 0,39)	
Valor de p (test de no inferioridad unilateral con un margen de 4 letras) ^{A, B}		<0,0001	0,0031	
Media aritmética (DE), observada	60	9,05 (9,27)	7,96 (9,14)	9,62 (9,58)
Media de MC (EE) ^A		8,52 (0,63)	7,64 (0,75)	9,40 (0,77)
Diferencia en medias de MC (IC del 95%) ^{A, B}		-0,88 (-2,67, 0,91)	-1,76 (-3,71, 0,19)	
Valor de p (test de no inferioridad unilateral con un margen de 4 letras) ^{A, B}		0,0003	0,0122	
Media aritmética (DE), observada	96	8,82 (9,93)	7,50 (9,86)	8,41 (11,10)
Media de MC (EE) ^A		8,15 (0,63)	6,59 (0,77)	7,70 (0,89)
Diferencia en medias de MC (IC del 95%) ^{A, B}		-0,45 (-1,55, 2,45)	-1,11 (-3,27, 1,05)	
Pacientes que logran una puntuación de letras del ETDRS de al menos 69 (aproximadamente equivalente de Snellen de 20/40)^D				
Proporción (TUOD)	48	65,3%	62,6%	63,0%
Diferencia ajustada en proporción (IC del 95%) ^{B, C}		2,45% (-6,47%, 11,36%)	-0,67% (-11,16%, 9,82%)	
Proporción (TUOD)	60	64,7%	62,0%	60,6%
Diferencia ajustada en proporción (IC del 95%) ^{B, C}		4,34% (-4,72%, 13,40%)	1,63% (-8,91%, 12,17%)	
Proporción (TUOD)	96	66,9%	61,3%	63,0%
Diferencia ajustada en proporción (IC del 95%) ^{B, C}		4,01% (-4,99%, 13,01%)	-1,51% (-11,91%, 8,89%)	
Pacientes que ganaron al menos 15 letras en la MAVC desde el inicio^D				
Proporción (TUOD)	48	18,7%	16,6%	23,0%
Diferencia ajustada en proporción (IC del 95%) ^{B, C}		-4,64% (-12,30%, 3,02%)	-7,14% (-15,45%, 1,17%)	
Proporción (TUOD)	60	21,5%	16,0%	26,1%
Diferencia ajustada en proporción (IC del 95%) ^{B, C}		-5,01% (-13,04%, 3,02%)	-10,78% (-19,27%, -2,29%)	
Proporción (TUOD)	96	24,5%	19,6%	26,1%
Diferencia ajustada en proporción (IC del 95%) ^{B, C}		-1,88% (-10,03%, 6,28%)	-7,07% (-15,94%, 1,80%)	

Resultados de eficacia	Semana	Eylea 8Q12 (N = 328)	Eylea 8Q16 (N = 163)	Eylea 2Q8 (N = 167)
Últimos intervalos previstos de tratamiento				
Pacientes con intervalo de tratamiento \geqQ12^E				
Proporción (grupos 8Q12 y 8Q16)	96	92,9%		n/a
Proporción		91,8%	95,0%	n/a
Pacientes con intervalo de tratamiento \geqQ16^E				
Proporción (grupos 8Q12 y 8Q16)	96	72,4%		n/a
Proporción		64,1%	87,8%	n/a
Pacientes con intervalo de tratamiento \geqQ20^E				
Proporción (grupos 8Q12 y 8Q16)	96	44,3%		n/a
Proporción		43,0%	46,8%	n/a
Pacientes con intervalo de tratamiento Q24^E				
Proporción (grupos 8Q12 y 8Q16)	96	26,8%		n/a
Proporción		23,8%	32,4%	n/a

A Media de MC, IC y valor de p basados en un MMR con mejor agudeza visual corregida (MAVC) inicial como covariable, grupo de tratamiento como factor, visita y variables de estratificación utilizadas para la aleatorización (región geográfica, MAVC inicial categórica) como factores fijos, así como términos para la interacción entre la MAVC inicial y la visita y para la interacción entre el tratamiento y la visita.

B La diferencia absoluta es grupos Eylea 8Q12 o 8Q16 menos grupos 2Q8, respectivamente.

C Diferencia de tratamiento ponderada de Mantel Haenszel con variables de estratificación utilizadas para la aleatorización (región geográfica, MAVC inicial categórica) e IC calculado utilizando la aproximación normal.

D Conjunto de análisis completo

E Conjunto de análisis de seguridad; pacientes considerados como completados para el correspondiente punto temporal.

IC: Intervalo de confianza

TUOD: Traslación de la última observación disponible

MC: Mínimos cuadrados

DE: Desviación estándar

EE: Error estándar

Los intervalos de tratamiento se analizaron de forma exploratoria predeterminada.

Figura 5: Cambio medio de MC en la MAVC medida mediante la puntuación de letras del ETDRS desde el inicio hasta la semana 96 (conjunto de análisis completo) en el estudio PHOTON

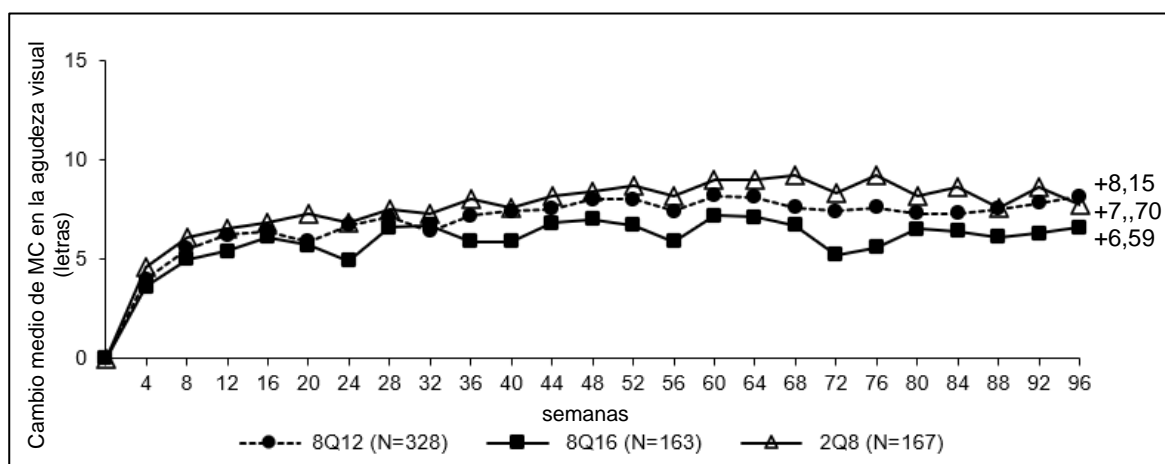
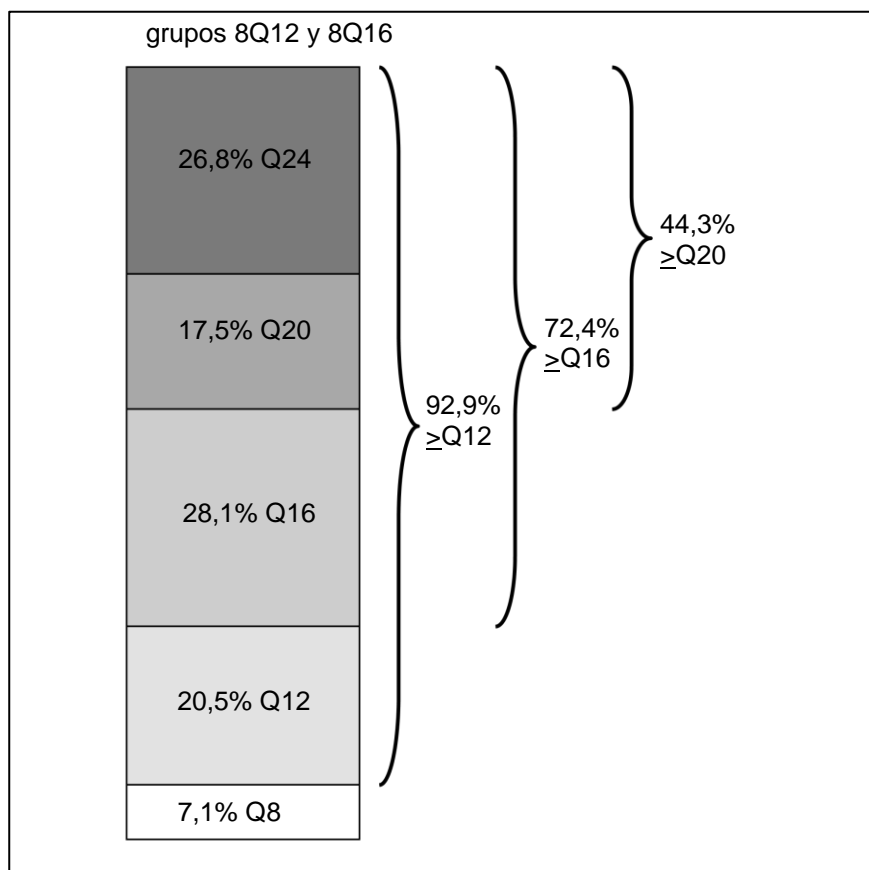


Figura 6: Último intervalo de tratamiento previsto en la semana 96



Eylea en todas las dosis (8Q12, 8Q16, 2Q8) demostró un aumento significativo desde el inicio en la variable secundaria predefinida de eficacia, según el Cuestionario de Función Visual del National Eye Institute (NEI VFQ-25).

No se encontraron diferencias clínicamente significativas entre los grupos 8Q12, 8Q16 y 2Q8 en cambios en la puntuación total del NEI VFQ-25 en la semana 48 y semana 96 desde el inicio.

Los resultados de eficacia en subgrupos evaluables por edad, género, región geográfica, etnia, raza, MAVC inicial y GCR inicial y tratamiento anterior para EMD fueron concordantes con los resultados en la población general.

La eficacia se mantuvo en general hasta la semana 96.

Los efectos del tratamiento en el subgrupo de pacientes previamente tratados fueron similares a los observados en pacientes que nunca habían recibido tratamiento previo.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con aflibercept en todos los grupos de la población pediátrica en la DMAEn y el EMD (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción / Distribución

Tras su administración intravítrea, aflibercept se absorbe lentamente desde el ojo hasta la circulación sistémica, en la que generalmente se observa formando un complejo estable e inactivo con el VEGF; sin embargo, solamente el “aflibercept libre” es capaz de unirse al VEGF endógeno.

Tras la administración intravítrea unilateral de 8 mg de aflibercept, la C_{\max} media (DE) de aflibercept libre en plasma fue de 0,25 (0,21) mg/l y la mediana del tiempo transcurrido hasta la concentración máxima en plasma fue de 1 día, en las poblaciones con DMAEn y con EMD combinadas. La acumulación de aflibercept libre en plasma tras 3 dosis mensuales iniciales fue mínima. Posteriormente, no se observó más acumulación. Estos datos también están soportados por análisis farmacocinéticos poblacionales.

Eliminación

Aflibercept es un tratamiento basado en proteínas y no se han realizado estudios de metabolismo.

Se espera que aflibercept se elimine a través de la disposición mediada por el objetivo a través de la unión al VEGF endógeno libre y el metabolismo a través de la proteólisis. La mediana de tiempo para alcanzar la última concentración cuantificable de aflibercept libre en plasma para 8 mg administrados por vía intravítrea fue de 3 semanas.

Insuficiencia renal o hepática

No se han realizado estudios específicos en pacientes con insuficiencia renal o hepática con Eylea 114,3 mg/ml.

Las exposiciones sistémicas a aflibercept en pacientes con insuficiencia renal de leve a grave fueron similares a las de aquellos con función renal normal. Los datos limitados disponibles en pacientes con insuficiencia hepática leve no mostraron una influencia en la exposición sistémica a aflibercept en comparación con pacientes con función hepática normal.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Se observaron erosiones y ulceraciones en el epitelio respiratorio de los cornetes nasales en los monos tratados con aflibercept por vía intravítrea con exposiciones sistémicas superiores a la exposición humana máxima. La exposición sistémica a aflibercept libre fue aproximadamente unas 26 y 33 veces mayor según los valores de C_{\max} y AUC comparado con los valores correspondientes en pacientes adultos tras una dosis intravítrea de 8 mg. En el nivel sin efecto adverso observado (NOAEL) de 0,5 mg/ojo en monos, la exposición sistémica fue 3,2 y 3,8 veces superior según los valores de C_{\max} y AUC cuando se comparó con los valores correspondientes en pacientes adultos.

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

Se observó un efecto de aflibercept en el desarrollo intrauterino en los estudios de desarrollo embrio-fetal en conejas gestantes con administración intravenosa (3 a 60 mg/kg) así como con administración subcutánea (0,1 a 1 mg/kg). El NOAEL materno fue a la dosis de 3 mg/kg o 1 mg/kg, respectivamente. No se identificó un NOAEL para el desarrollo. Con la dosis de 0,1 mg/kg, la exposición sistémica a aflibercept libre fue aproximadamente unas 1,0 y 1,0 veces superior para la C_{\max} y acumulativo de AUC comparado con los valores correspondientes en pacientes adultos tras la administración de una dosis intravítrea de 8 mg.

Los efectos sobre la fertilidad masculina y femenina se evaluaron como parte integral de un estudio de 6 meses de duración en monos, con administración intravenosa de aflibercept en dosis de 3 a 30 mg/kg. En todos los niveles de dosis se observaron menstruaciones ausentes o irregulares asociadas a alteraciones en los niveles de las hormonas reproductivas femeninas y cambios en la morfología y la motilidad de los espermatozoides. En base a la C_{\max} y el AUC de aflibercept libre observados con la dosis intravenosa de 3 mg/kg, las exposiciones sistémicas fueron aproximadamente 377 veces y 104 veces superiores, respectivamente, a la exposición en humanos tras una dosis intravítrea de 8 mg. Todos los cambios fueron reversibles.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Sacarosa
Clorhidrato de arginina
Clorhidrato de histidina monohidrato
Histidina
Polisorbato 20
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C - 8 °C).

No congelar.

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

El vial sin abrir de Eylea puede conservarse fuera de la nevera por debajo de 25 °C durante un máximo de 24 horas.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial (vidrio tipo I) con un tapón de goma gris (clorobutilo), sellado con una cápsula de cierre de aluminio con tapa blanca, y una aguja de filtro de 5 micras y de calibre 18 G.

Cada vial contiene 0,263 ml de solución.

Tamaño de envase: 1 vial y 1 aguja de filtro.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El vial es para un solo uso en un único ojo. La extracción de múltiples dosis de un único vial puede aumentar el riesgo de contaminación y posterior infección.

No utilizar si el embalaje o sus componentes han caducado, presentan daños o han sido manipulados.


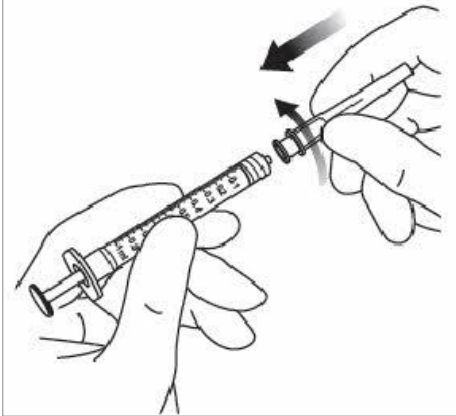
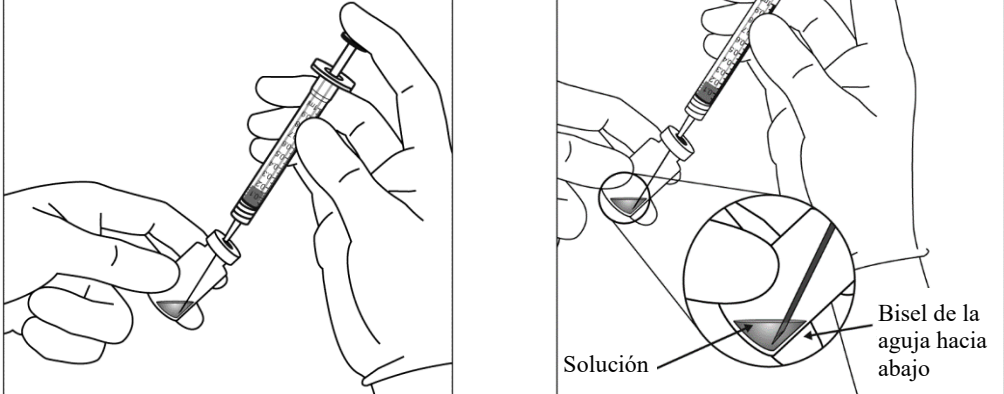
Comprobar la etiqueta del vial para asegurarse de tener la dosis de Eylea que tenía previsto utilizar. La dosis de 8 mg requiere el uso del vial Eylea 114,3 mg/ml.

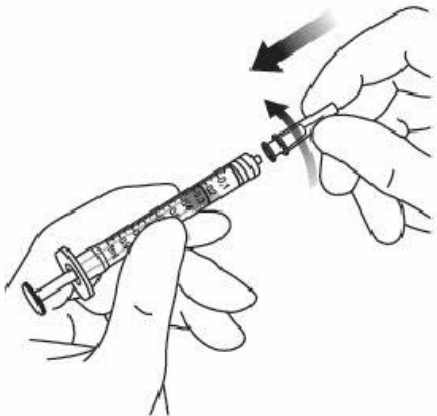

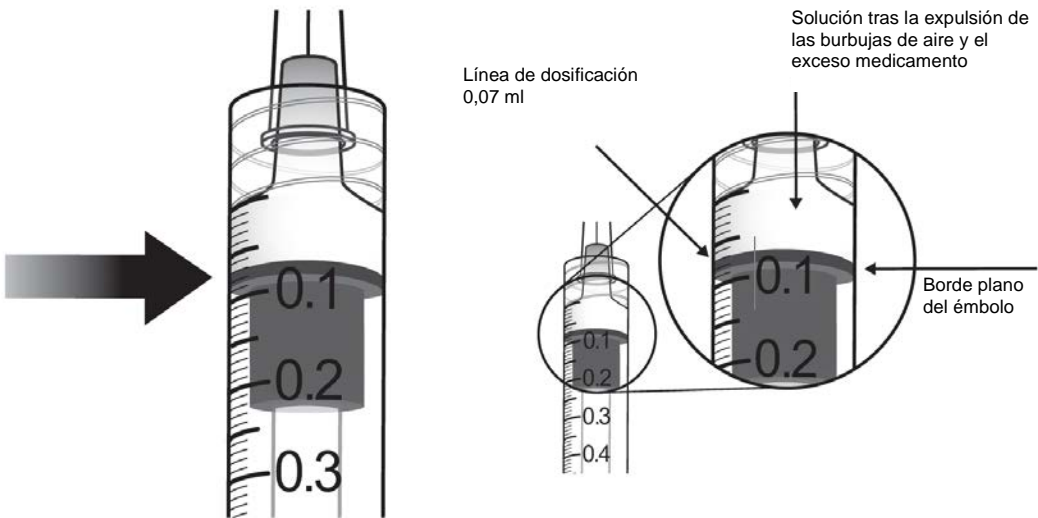
Aguja de filtro de 5 micras y de calibre 18 G:

- Aguja de filtro BD blunt (fill), no válida para inyección en la piel.
- No esterilizar en autoclave la aguja de filtro BD blunt (fill).
- La aguja de filtro no es pirogénica. No utilizarla si el envase individual está dañado.
- Desechar la aguja de filtro BD blunt (fill) usada en un recipiente de objetos punzantes aprobado.
- Precaución: La reutilización de la aguja de filtro puede provocar una infección u otra enfermedad/lesión.

La inyección intravítrea debe realizarse con una aguja de inyección de 30 G × ½ pulgada (1,27 cm) (no incluida).

El uso de una aguja de menor tamaño (mayor calibre) que la aguja de inyección recomendada de 30 G × ½ pulgada (1,27 cm) puede provocar un aumento de la fuerza de inyección.

1	<p>Antes de la administración, inspeccionar visualmente la solución inyectable. No utilizar el vial si se observan partículas, turbidez o cambio de color.</p>
2.	<p>Retirar la cápsula de cierre de plástico y desinfectar la parte externa del tapón de goma del vial.</p> 
3.	<p>Utilizar una técnica aséptica para la realización de los pasos 3 a 10. Acoplar la aguja de filtro suministrada en la caja a una jeringa estéril de 1 ml con adaptador Luer Lock.</p> 
4.	<p>Empujar la aguja de filtro por el centro del tapón del vial hasta que la aguja esté completamente introducida en el vial y su extremo entre en contacto con el fondo o el borde inferior interno del vial.</p>
5.	<p>Traspasar la totalidad del contenido del vial de Eylea a la jeringa, manteniendo el vial en posición vertical y ligeramente inclinado para facilitar la extracción completa. Para evitar la introducción de aire, asegurar que el bisel de la aguja con filtro esté sumergido en la solución. Continuar inclinando el vial durante la extracción manteniendo el bisel de la aguja con filtro sumergido en la solución.</p> 
6.	<p>Asegurar que el vástago del émbolo está suficientemente retirado hacia atrás cuando se vacíe el vial para vaciar por completo la aguja de filtro. Tras la inyección, se debe eliminar el producto no utilizado.</p>
7.	<p>Retirar la aguja de filtro y desechar de forma adecuada. Nota: la aguja de filtro no debe emplearse para la inyección intravítrea.</p>

8.	Acoplar firmemente la aguja de inyección de 30 G × ½ pulgada (1,27 cm) a la punta de la jeringa con el adaptador Luer Lock realizando un movimiento giratorio.	
9.	Mantener la jeringa con la aguja apuntando hacia arriba y comprobar que no hay burbujas en su interior. Si las hay, golpear suavemente la jeringa con el dedo hasta que estas asciendan a su parte superior.	
10.	Para eliminar todas las burbujas y para expulsar el exceso de medicamento, empujar lentamente el émbolo de forma que el borde plano del émbolo se alinee con la línea que indica 0,07 ml en la jeringa.	

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/797/003

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 22/noviembre/2012

Fecha de la última renovación: 13/julio/2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer, New York 12144
EE.UU.

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Alemania

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2)

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

Sistema de Farmacovigilancia

El TAC debe asegurar que el Sistema de Farmacovigilancia, presentado en el Módulo 1.8.1 de la Autorización de Comercialización esté instaurado y en funcionamiento antes de que el medicamento se comercialice y durante el tiempo que permanezca en el mercado.

• **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

El TAC ha acordado proporcionar material informativo de la UE para Eylea. Previo al lanzamiento y durante el ciclo de vida del medicamento, en cada estado miembro, el TAC acordará el material informativo final con la Autoridad Nacional Competente.

El TAC se asegurará de que, tras las discusiones y el acuerdo con la Autoridad Nacional Competente en cada estado miembro donde se comercialice Eylea, las clínicas oftalmológicas en las que se espera que se vaya a utilizar Eylea dispongan para el profesional sanitario de un material informativo actualizado que incluya los siguientes elementos:

- Información para el médico
- Vídeo sobre el procedimiento de inyección intravítrea
- Pictograma sobre el procedimiento de inyección intravítrea
- Material informativo para el paciente (sólo para población adulta)

En el material informativo, la información para el médico contiene los siguientes elementos básicos:

- Técnicas de inyección intravítrea, incluido el uso de una aguja 30 G y ángulo de inyección
- El vial es para un solo uso
- La necesidad de desechar el exceso de volumen de la jeringa antes de inyectar Eylea para evitar una sobredosificación (sólo para población adulta)
- Monitorización del paciente después de la inyección intravítrea, incluido el control de la agudeza visual y del aumento de la presión intraocular después de la inyección
- Signos y síntomas clave de los efectos adversos relacionados con la inyección intravítrea, incluyendo endoftalmitis, inflamación intraocular, aumento de la presión intraocular, desgarro del epitelio pigmentario retiniano y catarata
- Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos y las mujeres embarazadas no deben utilizar Eylea (sólo para población adulta)

Los siguientes elementos básicos son específicos para 40 mg/ml:

- La jeringa precargada y el dispositivo dosificador pediátrico son para un solo uso.

Los siguientes elementos básicos son específicos para la indicación ROP (Retinopatía del prematuro):

- Obligación del uso del dispositivo dosificador pediátrico
- La necesidad de cargar correctamente el dosificador pediátrico antes de la inyección

En el material informativo para la población adulta, la información para el paciente incluye una guía de información para el paciente y su versión en audio. La información para el paciente contiene los siguientes elementos básicos:

- Prospecto para el Paciente
- Quién se debe tratar con Eylea
- Cómo prepararse para el tratamiento con Eylea
- Pasos a seguir después del tratamiento con Eylea
- Signos y síntomas clave de los efectos adversos incluyendo endoftalmitis, inflamación intraocular, aumento de la presión intraocular, desgarro del epitelio pigmentario retiniano y catarata
- Cuándo deben requerir atención médica urgente
- Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos y las mujeres embarazadas no deben utilizar Eylea

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA****Jeringa precargada****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Eylea 40 mg/ml solución inyectable en jeringa precargada
aflibercept

2. PRINCIPIO ACTIVO

1 jeringa precargada contiene 3,6 mg de aflibercept en 0,09 ml de solución (40 mg/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: E 432; dihidrógenofosfato de sodio monohidrato ; hidrogenofosfato de sodio heptahidrato; cloruro de sodio, sacarosa, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

1 jeringa precargada contiene 3,6 mg de aflibercept en 0,09 ml de solución (40 mg/ml)
Proporciona 1 dosis única de 2 mg/0,05 ml.

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravítrea.
Para un solo uso.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Abrir el blíster estéril únicamente en la sala limpia.
El exceso de volumen debe eliminarse antes de la inyección.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/797/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN LA LÁMINA DEL BLÍSTER**Jeringa precargada****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Eylea 40 mg/ml solución inyectable
aflibercept

2. PRINCIPIO ACTIVO

1 jeringa precargada contiene 3,6 mg de aflibercept en 0,09 ml de solución (40 mg/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

1 jeringa precargada contiene 3,6 mg de aflibercept en 0,09 ml de solución (40 mg/ml).
Proporciona 1 dosis única de 2 mg/0,05 ml.

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravítrea.
Para un solo uso.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Abrir el blíster estéril únicamente en la sala limpia.
El exceso de volumen debe eliminarse antes de la inyección.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/797/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS
PRIMARIOS
ETIQUETA
Jeringa precargada**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Eylea 40 mg/ml inyectable
aflibercept
Vía intravítrea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

Volumen extraíble 0,09 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA****Vial****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Eylea 40 mg/ml solución inyectable en vial
aflibercept

2. PRINCIPIO ACTIVO

1 vial contiene 4 mg de aflibercept en 0,1 ml de solución (40 mg/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: E 432; dihidrógenofosfato de sodio monohidrato; hidrogenofosfato de sodio heptahidrato; cloruro de sodio; sacarosa; agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

1 vial contiene 4 mg de aflibercept en 0,1 ml de solución (40 mg/ml).

Aguja con filtro de calibre 18 G

Proporciona 1 dosis única de 2 mg/0,05 ml.

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravítrea.

Para un solo uso.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

El exceso de volumen debe eliminarse antes de la inyección.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/797/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS
PRIMARIOS
ETIQUETA
Vial**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Eylea 40 mg/ml inyectable
aflibercept
Vía intravítrea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

Volumen extraíble 0,1 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA - VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Eylea 114,3 mg/ml solución inyectable
aflibercept

2. PRINCIPIO ACTIVO

1 vial contiene 30,1 mg de aflibercept en 0,263 ml de solución (114,3 mg/ml)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: sacarosa, clorhidrato de arginina, clorhidrato de histidina monohidrato, histidina, polisorbato 20, agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable
1 vial contiene 30,1 mg de aflibercept en 0,263 ml de solución (114,3 mg/ml)
Aguja con filtro de calibre 18 G

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravítrea.
Para un solo uso.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
30,1 mg/0,263 ml
Dosis única: 8 mg/0,07 ml
El exceso de volumen debe eliminarse antes de la inyección.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Alemania

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/797/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA - VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Eylea 114,3 mg/ml inyectable
aflibercept
Vía intravítrea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

30,1 mg/0,263 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente adulto

Eylea 40 mg/ml solución inyectable en jeringa precargada aflibercept

ADULTOS

Si desea información para los tutores de bebés nacidos prematuramente, consulte la otra cara de este prospecto. [aplicable para 1 idioma]

Si desea información para los tutores de bebés nacidos prematuramente, consulte más abajo en la página. [aplicable para 2 o más idiomas]

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que le administren este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Eylea y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que le administren Eylea
3. Cómo se le administrará Eylea
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Eylea
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Eylea y para qué se utiliza

Eylea es una solución que se inyecta en el ojo para tratar unas enfermedades oculares en pacientes adultos, denominadas:

- degeneración macular asociada a la edad neovascular (exudativa) comunmente conocida como DMAE exudativa
- alteración de la visión debida al edema macular a causa de un bloqueo de las venas retinianas (oclusión de la vena central de la retina (OVCR) o de la rama venosa de la retina (ORVR))
- alteración de la visión debida al edema macular diabético (EMD)
- alteración de la visión debida a la neovascularización coroidea miópica (NVC miópica).

Aflibercept, el principio activo de Eylea, bloquea la actividad de un grupo de factores denominados factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A) y factor de crecimiento placentario (PIGF).

En pacientes con DMAE exudativa y NVC miópica, cuando estos factores existen en cantidad excesiva influyen en la formación anómala de nuevos vasos sanguíneos en el ojo. Estos nuevos vasos sanguíneos pueden causar una fuga de los componentes de la sangre hacia el interior del ojo, con el consiguiente daño en los tejidos oculares responsables de la visión.

En pacientes con OVCR, se produce un bloqueo de la vena principal que transporta sangre desde la retina. A causa de ello, los niveles de VEGF aumentan causando la fuga de fluido en la retina y por tanto, la hinchazón de la mácula (la parte de la retina responsable de la visión fina), lo cual se conoce como edema macular. Cuando la mácula se llena de líquido, la visión central se vuelve borrosa.

En pacientes con ORVR, se produce un bloqueo de una o más ramas del vaso sanguíneo principal que transporta sangre desde la retina. A causa de ello, los niveles de VEGF aumentan causando la fuga de líquido en la retina y, por tanto, la hinchazón de la mácula.

El edema macular diabético es una hinchazón de la retina que se produce en pacientes con diabetes debido a la fuga de líquido de los vasos sanguíneos de la mácula. La mácula es la parte de la retina responsable de la visión fina. Cuando la mácula se hincha de líquido, la visión central se vuelve borrosa.

Eylea ha demostrado detener el crecimiento de los nuevos vasos sanguíneos anómalos en el ojo que a menudo sangran o presentan fugas de líquido. Eylea puede ayudar a estabilizar y, en muchos casos, a mejorar la pérdida de visión producida por la DMAE exudativa, OVCR, ORVR, EMD y NVC miópica.

2. Qué necesita saber antes de que le administren Eylea

No le deben administrar Eylea

- si es **alérgico** a aflibercept o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- si tiene una infección activa o sospecha que pueda tener una infección en el ojo o a su alrededor (infección ocular o periocular)
- si padece una inflamación grave del ojo (indicada por dolor o enrojecimiento).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de que le administren Eylea:

- Si sufre glaucoma.
- Si tiene antecedentes de visión de destellos de luz o partículas flotantes o si de repente aumenta el tamaño y número de partículas flotantes.
- Si le han operado o tiene programada una cirugía en su ojo en las cuatro semanas previas o en las cuatro semanas siguientes.
- Si padece una forma grave de OVCR o bien ORVR (OVCR u ORVR isquémicas), no está recomendado el tratamiento con Eylea.

Además, es importante que sepa que:

- La seguridad y eficacia de Eylea cuando se administra en ambos ojos a la vez no se ha estudiado y si se utiliza de esta forma puede dar lugar a un mayor riesgo de que se produzcan efectos adversos.
- Las inyecciones de Eylea pueden producir un aumento de la presión dentro del ojo (presión intraocular) en algunos pacientes en los 60 minutos siguientes a la inyección. Su médico le realizará un seguimiento después de cada inyección.
- Si desarrolla una infección o inflamación en la parte interna del ojo (endofthalmitis) u otras complicaciones, puede notar dolor o un aumento de las molestias en el ojo, un empeoramiento del enrojecimiento ocular, visión borrosa o disminuida y aumento de la sensibilidad a la luz. Es importante que todo síntoma que aparezca se diagnostique y se trate lo antes posible.
- Su médico comprobará si tiene otros factores de riesgo que puedan aumentar la posibilidad de que se produzca un desgarro o un desprendimiento de las capas posteriores del ojo (desgarro o desprendimiento de retina, o bien un desgarro o desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina) en cuyo caso Eylea se le administrará con precaución.
- Eylea no se debe utilizar durante el embarazo, a menos que el beneficio potencial supere el riesgo potencial para el feto.
- Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos tres meses más después de la última inyección de Eylea.

El uso sistémico de inhibidores del VEGF, sustancias parecidas a las que contiene Eylea, está potencialmente relacionado con el riesgo de bloqueo de los vasos sanguíneos por coágulos de sangre (acontecimientos

tromboembólicos arteriales) que pueden dar lugar a un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular. Tras la inyección de Eylea en el ojo, existe un riesgo teórico de que se puedan producir estos acontecimientos. Los datos sobre la seguridad del tratamiento de pacientes con OVCR, ORVR, EMD y NVC miópica que han sufrido un accidente cerebrovascular, un accidente cerebrovascular transitorio (ataque isquémico transitorio), o bien un infarto de miocardio en los últimos 6 meses son limitados. Si alguno de estos casos le aplica, se le administrará Eylea con precaución.

La experiencia es solo limitada en el tratamiento de:

- Pacientes con EMD debido a diabetes de tipo I.
- Pacientes diabéticos con valores medios de azúcar en sangre muy elevados (Hemoglobina glicosilada superior al 12%).
- Pacientes diabéticos con una enfermedad ocular provocada por la diabetes, conocida como retinopatía diabética proliferativa.

No existe experiencia en el tratamiento de:

- Pacientes con infecciones agudas.
- Pacientes con otras enfermedades oculares como desprendimiento de retina o agujero macular.
- Pacientes diabéticos con hipertensión no controlada.
- Pacientes no asiáticos con NVC miópica.
- Pacientes que han sido tratados anteriormente por una NVC miópica.
- Pacientes con daños fuera de la parte central de la mácula (lesiones extrafoveales) debido a una NVC miópica.

Si algo de lo anterior le sucede, su médico tendrá en cuenta esta falta de información en el momento de tratarle con Eylea.

Niños y adolescentes

No se ha estudiado el uso de Eylea en niños y adolescentes menores de 18 años para indicaciones distintas de retinopatía del prematuro (ROP).

Otros medicamentos y Eylea

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Embarazo y lactancia

- Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos tres meses más después de la última inyección de Eylea.
- No hay experiencia con el uso de Eylea en mujeres embarazadas. No se debe utilizar Eylea durante el embarazo a menos que el beneficio potencial supere al riesgo potencial para el feto. Si está embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, coméntelo con su médico antes del tratamiento con Eylea.
- Pueden pasar a la leche materna cantidades pequeñas de Eylea. Se desconocen los efectos en recién nacidos/bebés lactantes. Eylea no está recomendado durante la lactancia. Si usted es una mujer en periodo de lactancia, coméntelo con su médico antes del tratamiento con Eylea.

Conducción y uso de máquinas

Después de la inyección de Eylea puede experimentar algunas alteraciones visuales transitorias. No conduzca ni use máquinas mientras duren estas alteraciones.

Información importante sobre algunos de los componentes de Eylea

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por unidad de dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo se le administrará Eylea

Eylea le será administrado por un médico con experiencia en la administración de inyecciones oculares, en condiciones asépticas (de limpieza y estériles).

La dosis recomendada es de 2 mg de aflibercept (0,05 ml).

Eylea se administra en forma de inyección en el interior del ojo (inyección intravítrea).

Antes de la inyección, su médico utilizará un lavado ocular desinfectante para limpiar cuidadosamente su ojo para prevenir una infección. Su médico también le administrará un anestésico local para reducir o prevenir cualquier dolor que pudiera sentir con la inyección.

DMAE exudativa

Los pacientes con DMAE exudativa se tratarán con una inyección mensual para las tres primeras dosis, seguido de otra inyección después de otros dos meses.

Su médico decidirá entonces si el intervalo de tratamiento entre las inyecciones puede mantenerse cada dos meses o extenderse gradualmente en intervalos de 2 o 4 semanas si su enfermedad se ha estabilizado. Si su enfermedad empeora, el intervalo entre las inyecciones puede acortarse.

No es necesario que su médico le visite entre inyecciones, a menos que su médico considere lo contrario o usted experimente algún problema.

Edema macular secundario a OVR (de rama o central)

Su médico determinará el programa de tratamiento más adecuado para usted. Su tratamiento se iniciará con una serie de inyecciones de Eylea administradas una vez al mes.

El intervalo entre dos inyecciones no debe ser inferior a un mes.

Su médico podrá decidir interrumpir el tratamiento con Eylea si no se beneficia del tratamiento continuado.

El tratamiento continuará con una inyección una vez al mes hasta que su enfermedad se estabilice. Puede necesitar tres o más inyecciones mensuales.

Su médico controlará su respuesta al tratamiento y podrá continuar el tratamiento, incrementando de forma gradual el intervalo entre las inyecciones para estabilizar su enfermedad. En caso de empeoramiento con un intervalo entre tratamientos más largo, su médico reducirá el intervalo entre inyecciones.

En función de su respuesta al tratamiento, su médico decidirá el programa de seguimiento y tratamiento.

Edema macular diabético (EMD)

Los pacientes con EMD se tratarán con una inyección mensual para las cinco primeras dosis consecutivas, y a continuación, una inyección cada dos meses.

El intervalo entre tratamientos puede mantenerse cada dos meses o ajustarse según su enfermedad en función de la exploración realizada por su médico. Su médico decidirá el programa de visitas de seguimiento.

Su médico podrá decidir la interrupción del tratamiento con Eylea si comprueba que usted no se beneficia del tratamiento continuado.

Neovascularización coroidea (NVC) miópica

Los pacientes con NVC miópica serán tratados con una sola inyección. Solamente recibirá más inyecciones si las exploraciones de su médico revelan que su enfermedad no ha mejorado.

El intervalo entre dos inyecciones no debe ser inferior a un mes.

Si su enfermedad desaparece y luego regresa, su médico puede reiniciar el tratamiento.

Su médico decidirá sobre el programa de revisiones de seguimiento.

Se presentan instrucciones detalladas para el uso al final de este prospecto en “Cómo preparar y administrar Eylea a adultos”.

Si no se le administra una dosis de Eylea

Pida una nueva cita para que le examinen y le administren la inyección.

Interrupción del tratamiento con Eylea

Consulte a su médico antes de interrumpir el tratamiento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Potencialmente podrían producirse **reacciones alérgicas** (hipersensibilidad). **Estas pueden ser graves y requerir que se ponga en contacto con su médico inmediatamente.**

Con la administración de Eylea pueden producirse algunos efectos adversos que afectan a los ojos que son debidos al procedimiento de inyección. Algunos pueden ser **graves**, incluyendo **ceguera, una infección grave o inflamación en el interior del ojo** (endofthalmitis), **desprendimiento, desgarro o hemorragia de la capa sensible a la luz en la parte posterior del ojo** (desprendimiento o desgarro de la retina), **enturbiamiento del cristalino** (catarata), **hemorragia en el ojo** (hemorragia vítrea), **desprendimiento de la sustancia similar a un gel que se encuentra en el interior del ojo en contacto con la retina** (desprendimiento de vítreo) y **aumento de la presión en el interior del ojo** (ver sección 2). Estos efectos adversos graves que afectan a los ojos se produjeron en menos de 1 de 1.900 inyecciones durante los ensayos clínicos.

Si nota una disminución repentina de la visión o un aumento del dolor y enrojecimiento en el ojo después de la inyección, **consulte inmediatamente a su médico.**

Lista de los efectos adversos comunicados

A continuación se incluye una lista de los efectos adversos comunicados como posiblemente relacionados con el procedimiento de inyección o con el medicamento. No debe alarmarse, ya que puede que usted no experimente ninguno de ellos. Consulte siempre con su médico acerca de cualquier sospecha de efecto adverso.

Efectos adversos muy frecuentes (*pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas*):

- deterioro de la visión
- sangrado en la parte posterior del ojo (hemorragia retiniana)
- sangre en el ojo debido al sangrado de pequeños vasos sanguíneos en las capas externas del ojo
- dolor ocular

Efectos adversos frecuentes (*pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas*):

- desprendimiento o desgarro de una de las capas de la parte posterior del ojo que producen destellos de luz con manchas flotantes que en ocasiones progresa a pérdida de visión (desgarro*/desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina, desgarro/desprendimiento de la retina)
 - o *Efectos adversos que se sabe están asociados a la DMAE exudativa; observados únicamente en pacientes con DMAE exudativa.
- degeneración de la retina (que causa alteraciones de la visión)
- sangrado en el ojo (hemorragia vítrea)
- ciertas formas de enturbiamiento del cristalino (catarata)
- daños en la capa superficial del globo ocular (la córnea)
- aumento de la presión en el interior del ojo
- manchas en la visión (partículas flotantes)
- desprendimiento de la sustancia similar a un gel que se encuentra en el interior del ojo de la retina (desprendimiento vítreo, que resulta en destellos de luz con manchas flotantes)
- sensación de tener algo dentro del ojo
- aumento de la producción de lágrimas
- hinchazón del párpado
- sangrado en el lugar de inyección
- enrojecimiento del ojo

Efectos adversos poco frecuentes (*pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas*):

- reacciones alérgicas (hipersensibilidad)**
 - o **Se notificaron reacciones alérgicas como erupción, picor (prurito), ronchas (urticaria) y algunos casos de reacciones alérgicas (anafilácticas/anafilactoides) graves.
- inflamación o infección grave dentro del ojo (endofalmitis)
- inflamación del iris o de otras partes del ojo (iritis, uveítis, iridociclitis, células flotantes en la cámara anterior)
- sensación anormal en el ojo
- irritación en el párpado
- hinchazón de la capa superficial del globo ocular (córnea)

Efectos adversos raros (*pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas*)

- ceguera
- enturbiamiento del cristalino debido a lesión (catarata traumática)
- inflamación de la sustancia similar a un gel que se encuentra en el interior del ojo
- pus en el ojo

En los ensayos clínicos se observó un aumento de la incidencia de sangrado de los vasos sanguíneos pequeños en las capas externas del ojo (hemorragia conjuntival) en pacientes con DMAE exudativa que recibían tratamiento con medicamentos anticoagulantes. Este aumento de la incidencia fue comparable en los pacientes tratados con ranibizumab y con Eylea.

El uso de inhibidores del VEGF por vía sistémica, sustancias similares a las contenidas en Eylea, está potencialmente relacionado con el riesgo de formación de coágulos de sangre que bloquean los vasos sanguíneos (eventos tromboembólicos arteriales) que pueden producir un ataque al corazón o una embolia. Hay un riesgo teórico de que pueda producirse este tipo de eventos después de la inyección de Eylea en el ojo.

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de una reacción inmune (formación de anticuerpos) con Eylea.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Eylea

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en la etiqueta después de “CAD/EXP”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.
- El blíster sin abrir puede conservarse fuera de la nevera por debajo de 25 °C durante un máximo de 24 horas.
- Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Eylea

- El principio activo es: aflibercept. Una jeringa precargada contiene un volumen extraíble de al menos 0,09 ml, equivalente a al menos 3,6 mg de aflibercept. Una jeringa precargada proporciona una dosis de 2 mg de aflibercept en 0,05 ml.
- Los demás componentes son: polisorbato 20 (E 432), dihidrógenofosfato de sodio monohidrato (para el ajuste del pH), hidrogenofosfato de disodio heptahidrato (para el ajuste del pH), cloruro de sodio, sacarosa, agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Eylea es una solución inyectable (inyectable) en una jeringa precargada . La solución es de incolora a amarillo pálido.

Envase con 1 jeringa precargada.

Titular de la autorización de comercialización

Bayer AG
51368 Leverkusen
Alemania

Responsable de la fabricación

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД
Тел: +359-(0)2-424 72 80

Česká republika

Bayer s.r.o.
Tel: +420-266 101 111

Danmark

Bayer A/S
Tlf: +45-45 235 000

Deutschland

Bayer Vital GmbH
Tel: +49-(0)214-30 513 48

Eesti

Bayer OÜ
Tel: +372-655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.
Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353-(0)1-216 3300

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354-540 80 00

Italia

Bayer S.p.A.
Tel: +39-02-3978 1

Κύπρος

NOVAGEM Limited
Τηλ: +357-22-48 38 58

Latvija

SIA Bayer
Tel: +371-67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer
Tel: +370-5-233 68 68

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT
Tel: +36-1-487 4100

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.
Tel: +31-23-799 1000

Norge

Bayer AS
Tlf: +47-23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.
Tel: +43-(0)1-711 460

Polska

Bayer Sp. z o.o.
Tel: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda.
Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL
Tel: +40-(0)21-529 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.
Tel: +386-(0)1-58 14 400

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.
Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy
Puh/Tel: +358-(0)20-78521

Sverige

Bayer AB
Tel: +46-(0)8-580 223 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Bayer AG
Tel: +44-(0) 118 206 3000

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

Cómo preparar y administrar Eylea a adultos

La jeringa precargada debe utilizarse **para el tratamiento de un solo ojo**.
No abrir el blíster con la jeringa precargada estéril fuera de la sala limpia.

La jeringa precargada contiene más cantidad que la dosis recomendada de 2 mg de aflibercept (equivalente a 0,05 ml). El exceso de volumen debe eliminarse antes de la administración.

Antes de la administración, la solución debe inspeccionarse visualmente para detectar la presencia de partículas y/o un cambio de color o cualquier cambio en el aspecto físico. Si observa cualquiera de ellos, no utilice el medicamento.

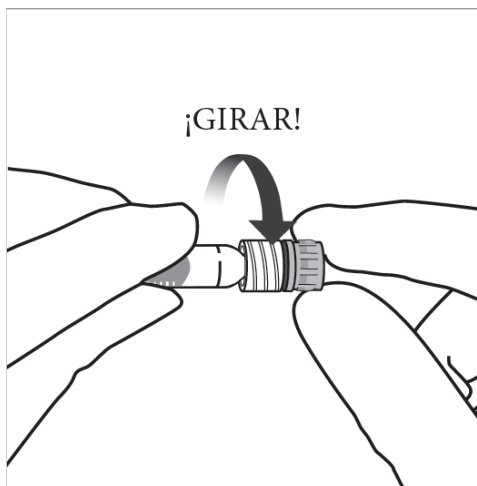
El blíster sin abrir puede conservarse fuera de la nevera por debajo de 25 °C durante un máximo de 24 horas. Tras la apertura del blíster, proceda bajo condiciones asépticas.
Para la inyección intravítrea debe usarse una aguja de inyección de 30 G x ½ pulgada (1,27 cm).

Instrucciones de uso de la jeringa precargada:

1. Cuando esté preparado para administrar Eylea, abra la caja y extraiga el blíster esterilizado. Despegue cuidadosamente la lámina del blíster, asegurando la esterilidad de su contenido. Mantenga la jeringa en la bandeja estéril hasta que esté listo para el ensamblaje.

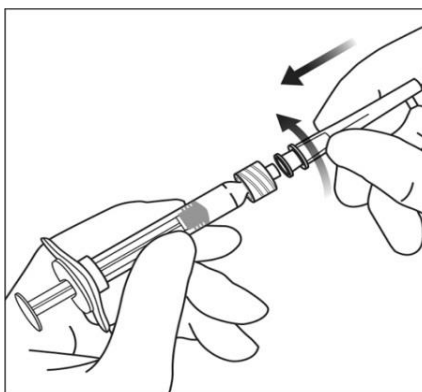
2. Utilizando una técnica aséptica, extraer la jeringa del envase de blíster esterilizado.

3. Para retirar la cápsula de cierre de la jeringa, mantener la jeringa con una mano mientras se utiliza la otra para coger la cápsula de cierre entre el índice y el pulgar. Nota importante: debe girar la cápsula de cierre (no la rompa).

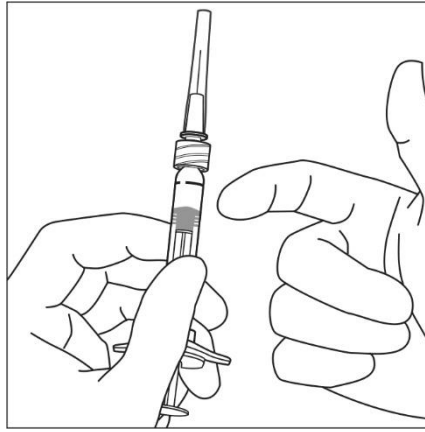


4. Para no poner en peligro la esterilidad del medicamento, no tirar del émbolo hacia atrás.

5. Utilizando una técnica aséptica, encajar firmemente la aguja de inyección en la punta de la jeringa con el adaptador Luer Lock realizando un movimiento giratorio.

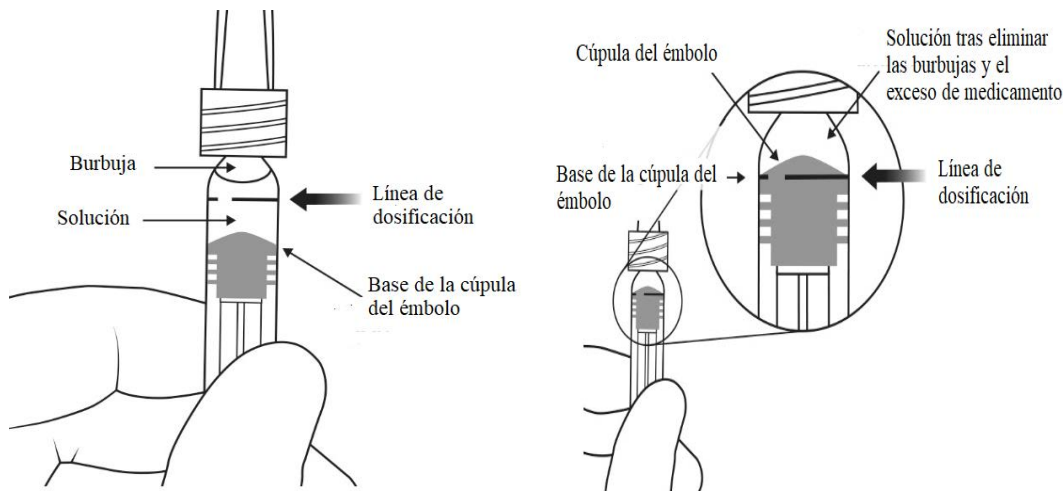


6. Mantener la jeringa con la aguja apuntando hacia arriba y comprobar que no hay burbujas en su interior. Si las hay, golpear suavemente la jeringa con el dedo hasta que éstas asciendan a su parte superior.



7. Eliminar todas las burbujas y **expulsar el exceso de medicamento, apretando lentamente el émbolo hasta alinear la base de la cúpula del émbolo (no la punta de la cúpula) con la línea de dosificación de la jeringa** (equivalente a 0,05 ml, es decir, 2 mg de aflibercept).

Nota: Este posicionamiento exacto del émbolo es muy importante, porque un posicionamiento incorrecto del émbolo puede hacer que se administre más o menos de la dosis recomendada.



8. Inyectar mientras se presiona el émbolo cuidadosamente y con una presión constante. No aplicar presión adicional una vez que el émbolo haya llegado al fondo de la jeringa. **No administrar ninguna solución residual observada en la jeringa.**
9. La jeringa precargada es para un solo uso. La extracción de múltiples dosis de una jeringa precargada puede aumentar el riesgo de contaminación y posterior infección. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Prospecto: información para los tutores de bebés nacidos prematuramente

Eylea 40 mg/ml solución inyectable en jeringa precargada aflibercept

BEBES NACIDOS PREMATURAMENTE

Para información sobre adultos, consulte la otra cara de este prospecto. [aplicable para 1 idioma]

Para información sobre adultos, consulte la parte superior de la página. [aplicable para 2 o más idiomas]

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que le administren este medicamento al bebé, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte al médico del bebé.
- Si observa algún síntoma de efectos adversos, consulte al médico del bebé, incluso si se trata de síntomas y efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Eylea y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que le administren Eylea al bebé
3. Cómo se le administrará Eylea al bebé
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Eylea
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Eylea y para qué se utiliza

Eylea es una solución que se inyecta en el ojo. Eylea pertenece a un grupo de medicamentos denominados agentes antineovascularización. Contiene el principio activo denominado aflibercept.

Eylea se utiliza en bebés nacidos prematuramente para tratar un trastorno ocular denominado retinopatía del prematuro (ROP). Los bebés con ROP tienen un crecimiento anómalo de nuevos vasos sanguíneos en la parte posterior del ojo (retina) inducido por el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Esto puede causar afectación de la visión y, en casos graves, ceguera permanente.

Aflibercept, el principio activo de Eylea, bloquea la actividad de un grupo de factores denominados factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A) y factor de crecimiento placentario (PIGF).

Eylea ha demostrado detener el crecimiento de los nuevos vasos sanguíneos anómalos en el ojo que a menudo presentan fugas de líquido o sangran. Eylea puede ayudar a estabilizar y, en muchos casos, a mejorar la pérdida de visión producida por la ROP.

2. Qué necesita saber antes de que le administren Eylea al bebé

No le deben administrar Eylea al bebé

- si es **alérgico** a aflibercept o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- si tiene una infección activa o sospecha que pueda tener una infección en el ojo o a su alrededor (infección ocular o periocular)
- si padece una inflamación grave del ojo (indicada por dolor o enrojecimiento).

Advertencias y precauciones

Consulte al médico del bebé antes de que le administren Eylea

- Si han operado al bebé o tiene programada una cirugía en su ojo en las cuatro semanas previas o en las cuatro semanas siguientes.

Además, es importante que sepa que

- Las inyecciones de Eylea pueden producir un aumento de la presión dentro del ojo (presión intraocular) en algunos pacientes en los 60 minutos siguientes a la inyección. El médico del bebé le realizará un seguimiento después de cada inyección.
- Si el bebé desarrolla una infección o inflamación en la parte interna del ojo (endofthalmitis) u otras complicaciones, el bebé puede presentar **enrojecimiento/irritación del ojo, secreción ocular, hinchazón del párpado y aumento de la sensibilidad a la luz**. Es importante que todo síntoma que aparezca se diagnostique y se trate lo antes posible.
Informe inmediatamente al médico del bebé si presenta los signos o síntomas descritos.
- El médico del bebé comprobará si tiene otros factores de riesgo que puedan aumentar la posibilidad de que se produzca un desgarro o un desprendimiento de una de las capas posteriores del ojo (desgarro o desprendimiento de retina) en cuyo caso Eylea se le administrará con precaución.

El uso sistémico de inhibidores del VEGF, sustancias parecidas a las que contiene Eylea, está potencialmente relacionado con el riesgo de bloqueo de los vasos sanguíneos por coágulos de sangre (acontecimientos tromboembólicos arteriales) que pueden dar lugar a un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular. Tras la inyección de Eylea en el ojo, existe un riesgo teórico de que se puedan producir estos acontecimientos.

No existe experiencia en el tratamiento de:

- Pacientes con infecciones agudas.
- Pacientes con otras enfermedades oculares como desprendimiento de retina o agujero macular.

Si algo de lo anterior le sucede al bebé, el médico del bebé tendrá en cuenta esta falta de información en el momento de tratarle con Eylea.

Otros medicamentos y Eylea

Informe al médico del bebé si este está recibiendo, ha recibido recientemente o pudiera tener que recibir cualquier otro medicamento.

Información importante sobre algunos de los componentes de Eylea

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

3. Cómo se le administrará Eylea al bebé

Eylea le será administrado al bebé en los ojos por un médico con experiencia en la administración de inyecciones oculares, en condiciones asépticas (de limpieza y estériles).

La dosis recomendada es de 0,4 mg de aflibercept (0,01 ml).

Eylea se administra en forma de inyección en el interior del ojo del bebé (inyección intravítrea).

Antes de la inyección, el médico del bebé utilizará un lavado ocular desinfectante para limpiar cuidadosamente el ojo del bebé para prevenir una infección. El médico del bebé también le administrará un anestésico local para reducir o prevenir cualquier dolor que pudiera sentir el bebé con la inyección.

El tratamiento se inicia con una inyección única por ojo y puede administrarse en el segundo ojo el mismo día. El médico del bebé controlará el estado del (de los) ojo(s) del bebé. Dependiendo de cómo responda el bebé al tratamiento, el médico del bebé decidirá si se requiere un tratamiento adicional y cuándo debe

administrarse. El intervalo de tratamiento entre las dos dosis inyectadas en el mismo ojo debe ser de al menos 4 semanas.

Se presentan instrucciones detalladas para el uso al final de este prospecto en “Cómo preparar y administrar Eylea a bebés prematuros”.

Interrupción del tratamiento con Eylea

Si está considerando interrumpir el tratamiento con Eylea, hable con el médico del bebé en su próxima cita. El médico del bebé le aconsejará y decidirá durante cuánto tiempo se debe tratar al bebé con Eylea.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte al médico del bebé.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos comunicados en más de un bebé nacido prematuramente fueron

- **desprendimiento de la capa situada en la parte posterior del ojo** (desprendimiento de retina)
- **sangrado en la parte posterior del ojo** (hemorragia retiniana)
- **ojo inyectado en sangre** debido a hemorragia procedente de pequeños vasos sanguíneos en las capas externas del ojo (hemorragia conjuntival)
- **sangrado en el lugar de inyección** (hemorragia en el lugar de inyección)
- **aumento de la presión ocular**
- **hinchazón del párpado** (edema palpebral)

A continuación se indican **otros efectos adversos** que se han observado con Eylea en **adultos**. Estos efectos adversos también pueden producirse en bebés nacidos prematuramente:

- **reacciones alérgicas** (hipersensibilidad).

Estas pueden ser graves y requerir que se ponga en contacto con el médico del bebé inmediatamente.

Los efectos adversos que afectan a los ojos debido al procedimiento de inyección pueden ser **graves**, incluyendo

- **ceguera**
- **infección grave o inflamación** en el interior del ojo (endofalmitis)
- **desprendimiento, desgarro o hemorragia** de la capa sensible a la luz en la parte posterior del ojo (desprendimiento o desgarro de la retina)
- **enturbiamiento del cristalino** (catarata)
- **hemorragia en el ojo** (hemorragia vítrea)
- **desprendimiento** de la sustancia similar a un gel que se encuentra en el interior del ojo en contacto con la retina (desprendimiento de vítreo)
- **aumento de la presión** en el interior del ojo (aumento de la presión intraocular), ver sección 2.

Estos efectos adversos graves que afectan a los ojos se produjeron en menos de 1 de 1.900 inyecciones durante los ensayos clínicos en adultos.

Es importante identificar y tratar lo antes posible los efectos adversos graves, como una infección en el interior del ojo o un desprendimiento de retina.

Informe inmediatamente al médico del bebé si observa síntomas en el ojo del bebé después de la inyección, por ejemplo

- **enrojecimiento/irritación**
- **secreción ocular**
- **hinchazón del párpado**
- **aumento de la sensibilidad a la luz**

A continuación se describen otros efectos adversos observados en adultos.

Lista de los efectos adversos comunicados

A continuación se incluye una lista de los efectos adversos comunicados como posiblemente relacionados con el procedimiento de inyección o con el medicamento. No debe alarmarse, ya que puede que el bebé no experimente ninguno de ellos. Consulte siempre con el médico del bebé acerca de cualquier sospecha de efecto adverso.

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- deterioro de la visión
- sangrado en la parte posterior del ojo (hemorragia retiniana)
- sangre en el ojo debido al sangrado de pequeños vasos sanguíneos en las capas externas del ojo
- dolor ocular

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- desprendimiento o desgarro de una de las capas de la parte posterior del ojo que producen destellos de luz con manchas flotantes que en ocasiones progresa a pérdida de visión (desgarro*/desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina, desgarro/desprendimiento de la retina)
 - o *Efectos adversos que se sabe están asociados a la DMAE exudativa; observados únicamente en pacientes con DMAE exudativa.
- degeneración de la retina que causa alteraciones de la visión
- sangrado en el ojo (hemorragia vítrea)
- ciertas formas de enturbiamiento del cristalino (catarata)
- daños en la capa superficial del globo ocular (la córnea)
- aumento de la presión en el interior del ojo
- manchas en la visión (partículas flotantes)
- desprendimiento de la sustancia similar a un gel que se encuentra en el interior del ojo de la retina (desprendimiento vítreo, que resulta en destellos de luz con manchas flotantes)
- sensación de tener algo dentro del ojo
- aumento de la producción de lágrimas
- hinchazón del párpado
- sangrado en el lugar de inyección
- enrojecimiento del ojo

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- reacciones alérgicas (hipersensibilidad)**
 - o ** Se notificaron reacciones alérgicas como erupción, picor (prurito), ronchas (urticaria) y algunos casos de reacciones alérgicas (anafilácticas/anafilactoides) graves.
- inflamación o infección grave dentro del ojo (endofthalmitis)
- inflamación del iris o de otras partes del ojo (iritis, uveítis, iridociclitis, células flotantes en la cámara anterior)
- sensación anormal en el ojo
- irritación en el párpado
- hinchazón de la capa superficial del globo ocular (córnea)

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- ceguera
- enturbiamiento del cristalino debido a lesión (catarata traumática)
- inflamación de la sustancia similar a un gel que se encuentra en el interior del ojo
- pus en el ojo

El uso de inhibidores del VEGF por vía sistémica, sustancias similares a las contenidas en Eylea, está potencialmente relacionado con el riesgo de formación de coágulos de sangre que bloquean los vasos sanguíneos (eventos tromboembólicos arteriales) que pueden producir un ataque al corazón o una embolia. Hay un riesgo teórico de que pueda producirse este tipo de eventos después de la inyección de Eylea en el ojo.

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de una reacción inmune (formación de anticuerpos) con Eylea.

Si tiene alguna duda sobre algún efecto adverso, pregunte al médico del bebé.

Comunicación de efectos adversos

Si observa cualquier tipo de efecto adverso en el bebé, consulte al médico del bebé, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Eylea

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en la etiqueta después de “CAD/EXP”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.
- El blíster sin abrir puede conservarse fuera de la nevera por debajo de 25 °C durante un máximo de 24 horas.
- Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Eylea

- El principio activo es: aflibercept. Una jeringa precargada contiene un volumen extraíble de al menos 0,09 ml, equivalente a al menos 3,6 mg de aflibercept. Una jeringa precargada proporciona una dosis única de 0,4 mg de aflibercept en 0,01 ml.
- Los demás componentes son: polisorbato 20 (E 432), dihidrógenofosfato de sodio monohidrato (para el ajuste del pH), hidrogenofosfato de disodio heptahidrato (para el ajuste del pH), cloruro de sodio, sacarosa, agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Eylea es una solución inyectable (inyectable) en una jeringa precargada. La solución es de incolora a amarillo pálido.

Envase con 1 jeringa precargada.

Titular de la autorización de comercialización

Bayer AG
51368 Leverkusen
Alemania

Responsable de la fabricación

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД
Тел: +359-(0)2-424 72 80

Česká republika

Bayer s.r.o.
Tel: +420-266 101 111

Danmark

Bayer A/S
Tlf: +45-45 235 000

Deutschland

Bayer Vital GmbH
Tel: +49-(0)214-30 513 48

Eesti

Bayer OÜ
Tel: +372-655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.
Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353-(0)1-216 3300

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354-540 80 00

Italia

Bayer S.p.A.
Tel: +39-02-3978 1

Κύπρος

NOVAGEM Limited
Τηλ: +357-22-48 38 58

Latvija

SIA Bayer
Tel: +371-67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer
Tel: +370-5-233 68 68

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT
Tel: +36-1-487 4100

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.
Tel: +31-23-799 1000

Norge

Bayer AS
Tlf: +47-23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.
Tel: +43-(0)1-711 460

Polska

Bayer Sp. z o.o.
Tel: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda.
Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL
Tel: +40-(0)21-529 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.
Tel: +386-(0)1-58 14 400

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.
Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy
Puh/Tel: +358-(0)20-78521

Sverige

Bayer AB
Tel: +46-(0)8-580 223 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Bayer AG
Tel: +44-(0) 118 206 3000

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

<-----

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Cómo preparar y administrar Eylea a recién nacidos pretérmino

La jeringa precargada debe utilizarse **para el tratamiento de un solo ojo**. La extracción de múltiple dosis de una jeringa precargada puede aumentar el riesgo de contaminación y de posterior infección.

No abrir el blíster precargado estéril fuera de la sala limpia. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

La jeringa precargada contiene más cantidad que la dosis recomendada de 0,4 mg de aflibercept (equivalente a 0,01 ml). Para el tratamiento de recién nacidos pretérmino, se debe usar el dispositivo dosificador pediátrico PICLEO en combinación con la jeringa precargada para administrar una dosis única de 0,4 mg de aflibercept (equivalente a 0,01 ml). Ver la siguiente sección "***Instrucciones de uso de la jeringa precargada***".

Antes de la administración, la solución debe inspeccionarse visualmente para detectar la presencia de partículas y/o un cambio de color o cualquier cambio en el aspecto físico. Si observa cualquiera de ellos, no utilice el medicamento.

El blíster sin abrir puede conservarse fuera de la nevera por debajo de 25 °C durante un máximo de 24 horas. Tras la apertura del blíster, proceda bajo condiciones asépticas.

Para la inyección intravítrea debe usarse una aguja de inyección de 30 G x ½ pulgada (1,27 cm).

Instrucciones de uso de la jeringa precargada:

Para preparar la jeringa precargada para la administración a recién nacidos pretérmino, siga los pasos 1 y 2 descritos más adelante y, a continuación, siga las instrucciones de uso incluidas en el envase del dispositivo dosificador pediátrico PICLEO.

1. Cuando esté preparado para administrar Eylea, abra la caja y extraiga el blíster esterilizado. Despegue cuidadosamente la lámina del blíster, asegurando la esterilidad de su contenido. Mantenga la jeringa en la bandeja estéril hasta que esté listo para el ensamblaje.
2. Utilizando una técnica aséptica, extraer la jeringa del envase del blíster esterilizado.

Prospecto: Información para el paciente

Eylea 40 mg/ml solución inyectable en vial aflibercept

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que le administren este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Eylea y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que le administren Eylea
3. Cómo se le administrará Eylea
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Eylea
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Eylea y para qué se utiliza

Eylea es una solución que se inyecta en el ojo para tratar unas enfermedades oculares en pacientes adultos, denominadas:

- degeneración macular asociada a la edad neovascular (exudativa) comunmente conocida como DMAE exudativa
- alteración de la visión debida al edema macular a causa de un bloqueo de las venas retinianas (oclusión de la vena central de la retina (OVCR) o de la rama venosa de la retina (ORVR))
- alteración de la visión debida al edema macular diabético (EMD)
- alteración de la visión debida a la neovascularización coroidea miópica (NVC miópica).

Aflibercept, el principio activo de Eylea, bloquea la actividad de un grupo de factores denominados factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A) y factor de crecimiento placentario (PIGF).

En pacientes con DMAE exudativa y NVC miópica, cuando estos factores existen en cantidad excesiva influyen en la formación anómala de nuevos vasos sanguíneos en el ojo. Estos nuevos vasos sanguíneos pueden causar una fuga de los componentes de la sangre hacia el interior del ojo, con el consiguiente daño en los tejidos oculares responsables de la visión.

En pacientes con OVCR, se produce un bloqueo de la vena principal que transporta sangre desde la retina. A causa de ello, los niveles de VEGF aumentan causando la fuga de fluido en la retina y por tanto, la hinchazón de la mácula (la parte de la retina responsable de la visión fina), lo cual se conoce como edema macular. Cuando la mácula se llena de líquido, la visión central se vuelve borrosa.

En pacientes con ORVR, se produce un bloqueo de una o más ramas del vaso sanguíneo principal que transporta sangre desde la retina. A causa de ello, los niveles de VEGF aumentan causando la fuga de líquido en la retina y, por tanto, la hinchazón de la mácula.

El edema macular diabético es una hinchazón de la retina que se produce en pacientes con diabetes debido a la fuga de líquido de los vasos sanguíneos de la mácula. La mácula es la parte de la retina responsable de la visión fina. Cuando la mácula se hincha de líquido, la visión central se vuelve borrosa.

Eylea ha demostrado detener el crecimiento de los nuevos vasos sanguíneos anómalos en el ojo que a menudo sangran o presentan fugas de líquido. Eylea puede ayudar a estabilizar y, en muchos casos, a mejorar la pérdida de visión producida por la DMAE exudativa, OVCR, ORVR, EMD y NVC miópica.

2. Qué necesita saber antes de que le administren Eylea

No le deben administrar Eylea

- si es alérgico a aflibercept o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- si tiene una infección activa o sospecha que pueda tener una infección en el ojo o a su alrededor (infección ocular o periocular)
- si padece una inflamación grave del ojo (indicada por dolor o enrojecimiento).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de que le administren Eylea:

- Si sufre glaucoma.
- Si tiene antecedentes de visión de destellos de luz o partículas flotantes o si de repente aumenta el tamaño y número de partículas flotantes.
- Si le han operado o tiene programada una cirugía en su ojo en las cuatro semanas previas o en las cuatro semanas siguientes.
- Si padece una forma grave de OVCR o bien ORVR (OVCR u ORVR isquémicas), no está recomendado el tratamiento con Eylea.

Además, es importante que sepa que:

- La seguridad y eficacia de Eylea cuando se administra en ambos ojos a la vez no se ha estudiado y si se utiliza de esta forma puede dar lugar a un mayor riesgo de que se produzcan efectos adversos.
- Las inyecciones de Eylea pueden producir un aumento de la presión dentro del ojo (presión intraocular) en algunos pacientes en los 60 minutos siguientes a la inyección. Su médico le realizará un seguimiento después de cada inyección.
- Si desarrolla una infección o inflamación en la parte interna del ojo (endofalmitis) u otras complicaciones, puede notar dolor o un aumento de las molestias en el ojo, un empeoramiento del enrojecimiento ocular, visión borrosa o disminuida y aumento de la sensibilidad a la luz. Es importante que todo síntoma que aparezca se diagnostique y se trate lo antes posible.
- Su médico comprobará si tiene otros factores de riesgo que puedan aumentar la posibilidad de que se produzca un desgarro o un desprendimiento de las capas posteriores del ojo (desgarro o desprendimiento de retina, o bien un desgarro o desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina) en cuyo caso Eylea se le administrará con precaución.
- Eylea no se debe utilizar durante el embarazo, a menos que el beneficio potencial supere el riesgo potencial para el feto.
- Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos tres meses más después de la última inyección de Eylea.

El uso sistémico de inhibidores del VEGF, sustancias parecidas a las que contiene Eylea, está potencialmente relacionado con el riesgo de bloqueo de los vasos sanguíneos por coágulos de sangre (acontecimientos tromboembólicos arteriales) que pueden dar lugar a un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular. Tras la inyección de Eylea en el ojo, existe un riesgo teórico de que se puedan producir estos acontecimientos. Los datos sobre la seguridad del tratamiento de pacientes con OVCR, ORVR, EMD y NVC miópica que han sufrido un accidente cerebrovascular, un accidente cerebrovascular transitorio (ataque isquémico transitorio), o bien un infarto de miocardio en los últimos 6 meses son limitados. Si alguno de estos casos le aplica, se le administrará Eylea con precaución.

La experiencia es solo limitada en el tratamiento de:

- Pacientes con EMD debido a diabetes de tipo I.
- Pacientes diabéticos con valores medios de azúcar en sangre muy elevados (Hemoglobina glicosilada superior al 12%).
- Pacientes diabéticos con una enfermedad ocular provocada por la diabetes, conocida como retinopatía diabética proliferativa.

No existe experiencia en el tratamiento de:

- Pacientes con infecciones agudas.
- Pacientes con otras enfermedades oculares como desprendimiento de retina o agujero macular.
- Pacientes diabéticos con hipertensión no controlada.
- Pacientes no asiáticos con NVC miópica.
- Pacientes que han sido tratados anteriormente por una NVC miópica.
- Pacientes con daños fuera de la parte central de la mácula (lesiones extrafoveales) debido a una NVC miópica.

Si algo de lo anterior le sucede, su médico tendrá en cuenta esta falta de información en el momento de tratarle con Eylea.

Niños y adolescentes

No se ha estudiado el uso de Eylea en niños y adolescentes menores de 18 años, porque la DMAE exudativa, la OVCR, ORVR, EMD y la NVC miópica ocurren principalmente en adultos. Por tanto, no procede su uso en este grupo de edad.

Uso de Eylea con otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Embarazo y lactancia

- Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos tres meses más después de la última inyección de Eylea.
- No hay experiencia con el uso de Eylea en mujeres embarazadas. No se debe utilizar Eylea durante el embarazo a menos que el beneficio potencial supere al riesgo potencial para el feto. Si está embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, coméntelo con su médico antes del tratamiento con Eylea.
- Pueden pasar a la leche materna cantidades pequeñas de Eylea. Se desconocen los efectos en recién nacidos/bebés lactantes. Eylea no está recomendado durante la lactancia. Si usted es una mujer en periodo de lactancia, coméntelo con su médico antes del tratamiento con Eylea.

Conducción y uso de máquinas

Después de la inyección de Eylea puede experimentar algunas alteraciones visuales transitorias. No conduzca ni use máquinas mientras duren estas alteraciones.

Información importante sobre algunos de los componentes de Eylea

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por unidad de dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo se le administrará Eylea

Eylea le será administrado por un médico con experiencia en la administración de inyecciones oculares, en condiciones asépticas (de limpieza y estériles).

La dosis recomendada es de 2 mg de aflibercept (0,05 ml).

Eylea se administra en forma de inyección en el interior del ojo (inyección intravítrea).

Antes de la inyección, su médico utilizará un lavado ocular desinfectante para limpiar cuidadosamente su ojo para prevenir una infección. Su médico también le administrará un anestésico local para reducir o prevenir cualquier dolor que pudiera sentir con la inyección.

DMAE exudativa

Los pacientes con DMAE exudativa se tratarán con una inyección mensual para las tres primeras dosis, seguido de otra inyección después de otros dos meses.

Su médico decidirá entonces si el intervalo de tratamiento entre las inyecciones puede mantenerse cada dos meses o extenderse gradualmente en intervalos de 2 o 4 semanas si su enfermedad se ha estabilizado. Si su enfermedad empeora, el intervalo entre las inyecciones puede acortarse.

No es necesario que su médico le visite entre inyecciones, a menos que su médico considere lo contrario o usted experimente algún problema.

Edema macular secundario a OVR (de rama o central)

Su médico determinará el programa de tratamiento más adecuado para usted. Su tratamiento se iniciará con una serie de inyecciones de Eylea administradas una vez al mes.

El intervalo entre dos inyecciones no debe ser inferior a un mes.

Su médico podrá decidir interrumpir el tratamiento con Eylea si no se beneficia del tratamiento continuado.

El tratamiento continuará con una inyección una vez al mes hasta que su enfermedad se estabilice. Puede necesitar tres o más inyecciones mensuales.

Su médico controlará su respuesta al tratamiento y podrá continuar el tratamiento, incrementando de forma gradual el intervalo entre las inyecciones para estabilizar su enfermedad. En caso de empeoramiento con un intervalo entre tratamientos más largo, su médico reducirá el intervalo entre inyecciones.

En función de su respuesta al tratamiento, su médico decidirá el programa de seguimiento y tratamiento.

Edema macular diabético (EMD)

Los pacientes con EMD se tratarán con una inyección mensual para las cinco primeras dosis consecutivas, y a continuación, una inyección cada dos meses.

El intervalo entre tratamientos puede mantenerse cada dos meses o ajustarse según su enfermedad en función de la exploración realizada por su médico. Su médico decidirá el programa de visitas de seguimiento.

Su médico podrá decidir la interrupción del tratamiento con Eylea si comprueba que usted no se beneficia del tratamiento continuado.

Neovascularización coroidea (NVC) miópica

Los pacientes con NVC miópica serán tratados con una sola inyección. Solamente recibirá más inyecciones si las exploraciones de su médico revelan que su enfermedad no ha mejorado.

El intervalo entre dos inyecciones no debe ser inferior a un mes.

Si su enfermedad desaparece y luego regresa, su médico puede reiniciar el tratamiento.

Su médico decidirá sobre el programa de revisiones de seguimiento.

Si no se le administra una dosis de Eylea

Pida una nueva cita para que le examinen y le administren la inyección.

Interrupción del tratamiento con Eylea

Consulte a su médico antes de interrumpir el tratamiento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Potencialmente podrían producirse **reacciones alérgicas** (hipersensibilidad). **Estas pueden ser graves y requerir que se ponga en contacto con su médico inmediatamente.**

Con la administración de Eylea pueden producirse algunos efectos adversos que afectan a los ojos que son debidos al procedimiento de inyección. Algunos pueden ser **graves**, incluyendo **ceguera**, una **infección grave o inflamación en el interior del ojo** (endofalmitis), **desprendimiento, desgarro o hemorragia de la capa sensible a la luz en la parte posterior del ojo** (desprendimiento o desgarro de la retina), **enturbiamiento del cristalino** (catarata), **hemorragia en el ojo** (hemorragia vítrea), **desprendimiento de la sustancia similar a un gel que se encuentra en el interior del ojo en contacto con la retina** (desprendimiento de vítreo) y **aumento de la presión en el interior del ojo** (ver sección 2). Estos efectos adversos graves que afectan a los ojos se produjeron en menos de 1 de 1.900 inyecciones durante los ensayos clínicos.

Si nota una disminución repentina de la visión o un aumento del dolor y enrojecimiento en el ojo después de la inyección, **consulte inmediatamente a su médico.**

Lista de los efectos adversos comunicados

A continuación se incluye una lista de los efectos adversos comunicados como posiblemente relacionados con el procedimiento de inyección o con el medicamento. No debe alarmarse, ya que puede que usted no experimente ninguno de ellos. Consulte siempre con su médico acerca de cualquier sospecha de efecto adverso.

Efectos adversos muy frecuentes (*pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas*):

- deterioro de la visión
- sangrado en la parte posterior del ojo (hemorragia retiniana)
- sangre en el ojo debido al sangrado de pequeños vasos sanguíneos en las capas externas del ojo
- dolor ocular

Efectos adversos frecuentes (*pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas*):

- desprendimiento o desgarro de una de las capas de la parte posterior del ojo que producen destellos de luz con manchas flotantes que en ocasiones progresa a pérdida de visión (desgarro*/desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina, desgarro/desprendimiento de la retina)
- degeneración de la retina (que causa alteraciones de la visión)
- sangrado en el ojo (hemorragia vítrea)
- ciertas formas de enturbiamiento del cristalino (catarata)
- daños en la capa superficial del globo ocular (la córnea)
- aumento de la presión en el interior del ojo
- manchas en la visión (partículas flotantes)
- desprendimiento de la sustancia similar a un gel que se encuentra en el interior del ojo de la retina (desprendimiento vítreo, que resulta en destellos de luz con manchas flotantes)
- sensación de tener algo dentro del ojo
- aumento de la producción de lágrimas
- hinchazón del párpado

- sangrado en el lugar de inyección
- enrojecimiento del ojo
- * Efectos adversos que se sabe están asociados a la DMAE exudativa; observados únicamente en pacientes con DMAE exudativa.

Efectos adversos poco frecuentes (*pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas*):

- reacciones alérgicas (hipersensibilidad)**
- inflamación o infección grave dentro del ojo (endofalmitis)
- inflamación del iris o de otras partes del ojo (iritis, uveítis, iridociclitis, células flotantes en la cámara anterior)
- sensación anormal en el ojo
- irritación en el párpado
- hinchazón de la capa superficial del globo ocular (córnea)

** Se notificaron reacciones alérgicas como erupción, picor (prurito), ronchas (urticaria) y algunos casos de reacciones alérgicas (anafilácticas/anafilactoides) graves.

Efectos adversos raros (*pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas*)

- ceguera
- enturbiamiento del cristalino debido a lesión (catarata traumática)
- inflamación de la sustancia similar a un gel que se encuentra en el interior del ojo
- pus en el ojo

En los ensayos clínicos se observó un aumento de la incidencia de sangrado de los vasos sanguíneos pequeños en las capas externas del ojo (hemorragia conjuntival) en pacientes con DMAE exudativa que recibían tratamiento con medicamentos anticoagulantes. Este aumento de la incidencia fue comparable en los pacientes tratados con ranibizumab y con Eylea.

El uso de inhibidores del VEGF por vía sistémica, sustancias similares a las contenidas en Eylea, está potencialmente relacionado con el riesgo de formación de coágulos de sangre que bloquean los vasos sanguíneos (eventos tromboembólicos arteriales) que pueden producir un ataque al corazón o una embolia. Hay un riesgo teórico de que pueda producirse este tipo de eventos después de la inyección de Eylea en el ojo.

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de una reacción inmune (formación de anticuerpos) con Eylea.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Eylea

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en la etiqueta después de “CAD/EXP”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.
- El vial sin abrir puede conservarse fuera de la nevera por debajo de 25 °C durante un máximo de 24 horas.
- Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Eylea

- El principio activo es: aflibercept. Un vial contiene un volumen extraíble de al menos 0,1 ml, equivalente a al menos 4 mg de aflibercept. Un vial proporciona una dosis de 2 mg de aflibercept en 0,05 ml.
- Los demás componentes son: polisorbato 20 (E 432), dihidrógenofosfato de sodio monohidrato (para el ajuste del pH), hidrogenofosfato de disodio heptahidrato (para el ajuste del pH), cloruro de sodio, sacarosa, agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Eylea es una solución inyectable (inyectable) en vial. La solución es de incolora a amarillo pálido. Envase con 1 vial + 1 aguja de filtro.

Titular de la autorización de comercialización

Bayer AG
51368 Leverkusen
Alemania

Responsable de la fabricación

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД
Тел: +359-(0)2-424 72 80

Česká republika

Bayer s.r.o.
Tel: +420-266 101 111

Danmark

Bayer A/S
Tlf: +45-45 235 000

Deutschland

Bayer Vital GmbH
Tel: +49-(0)214-30 513 48

Eesti

Bayer OÜ
Tel: +372-655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Lietuva

UAB Bayer
Tel: +370-5-233 68 68

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT
Tel: +36-1-487 4100

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.
Tel: +31-23-799 1000

Norge

Bayer AS
Tlf: +47-23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.
Tel: +43-(0)1-711 460

Polska

Bayer Sp. z o.o.
Tel: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda.
Tel: +351-21-416 42 00

Hrvatska

Bayer d.o.o.
Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353-(0)1-216 3300

Ísland

Icerpharma hf.
Sími: +354-540 80 00

Italia

Bayer S.p.A.
Tel: +39-02-3978 1

Κύπρος

NOVAGEM Limited
Τηλ: +357-22-48 38 58

Latvija

SIA Bayer
Tel: +371-67 84 55 63

România

SC Bayer SRL
Tel: +40-(0)21-529 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.
Tel: +386-(0)1-58 14 400

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.
Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy
Puh/Tel: +358-(0)20-78521

Sverige

Bayer AB
Tel: +46-(0)8-580 223 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Bayer AG
Tel: +44-(0) 118 206 3000

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

<-----

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

El vial debe utilizarse **para el tratamiento de un solo ojo**.

El vial contiene más cantidad que la dosis recomendada de 2 mg de aflibercept (equivalente a 0,05 ml). El exceso de volumen debe eliminarse antes de la administración.

Antes de la administración, la solución debe inspeccionarse visualmente para detectar la presencia de partículas y/o un cambio de color o cualquier cambio en el aspecto físico. Si observa cualquiera de ellos, no utilice el medicamento.

El vial sin abrir de Eylea puede conservarse fuera de la nevera por debajo de 25°C durante un máximo de 24 horas. Tras la apertura del vial, proceda bajo condiciones asépticas.

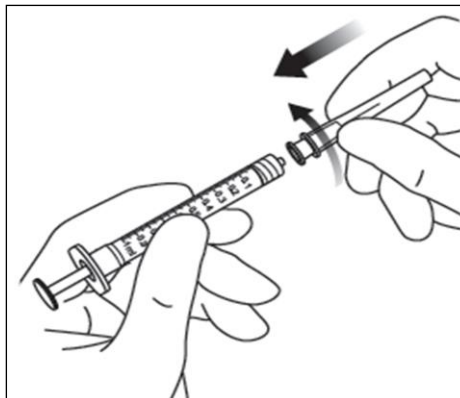
Para la inyección intravítrea debe usarse una aguja de inyección de 30 G x ½ pulgada (1,27 cm).

Instrucciones de uso del vial:

1. Retirar la cápsula de cierre de plástico y desinfectar la parte externa del tapón de goma del vial.

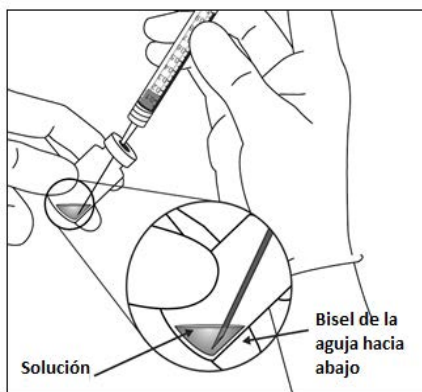
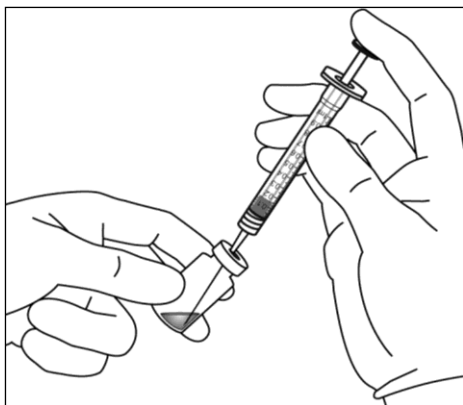


2. Acoplar la aguja de filtro de 5 micras y calibre 18 G suministrada en la caja a una jeringa estéril de 1 ml con adaptador Luer Lock.



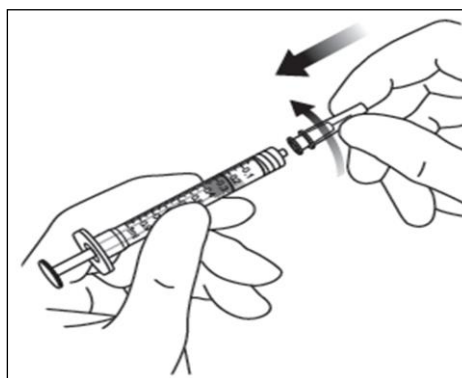
3. Empujar la aguja de filtro por el centro del tapón del vial hasta que la aguja esté completamente introducida en el vial y su extremo entre en contacto con el fondo o el borde inferior interno del vial.

- Utilizando una técnica aséptica, traspasar la totalidad del contenido del vial de Eylea a la jeringa, manteniendo el vial en posición vertical y ligeramente inclinado para facilitar la extracción completa. Para evitar la introducción de aire, asegurar que el bisel de la aguja con filtro se sumerge en la solución. Continuar inclinando el vial durante la extracción manteniendo el bisel de la aguja con filtro sumergido en la solución.

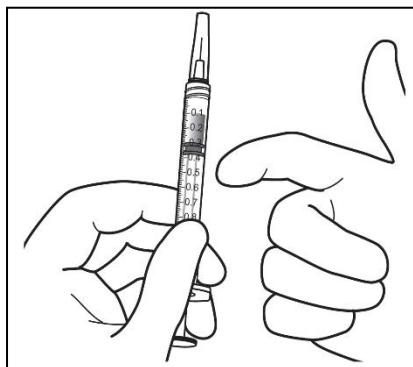


- Asegurar que el vástago del émbolo está suficientemente retirado hacia atrás cuando se vacíe el vial a fin de vaciar por completo la aguja de filtro.
- Retirar la aguja de filtro y desechar de forma adecuada.
Nota: la aguja de filtro no debe emplearse para la inyección intravítrea.

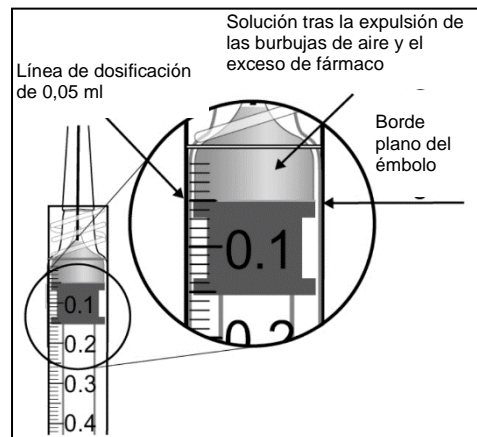
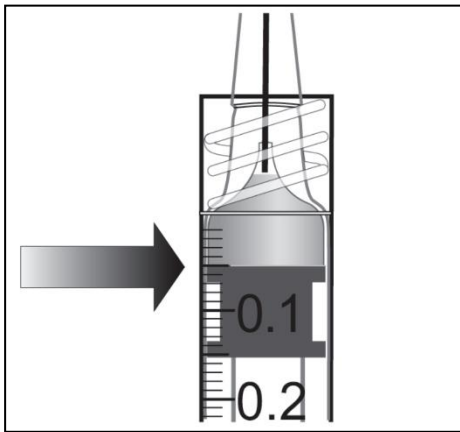
- Utilizando una técnica aséptica, acoplar firmemente una aguja de inyección de 30 G x ½ pulgada (1,27 cm) a la punta de la jeringa con el adaptador Luer-Lock realizando un movimiento giratorio.



- Mantener la jeringa con la aguja apuntando hacia arriba y comprobar que no hay burbujas en su interior. Si las hay, golpear suavemente la jeringa con el dedo hasta que éstas asciendan a su parte superior.



9. Eliminar todas las burbujas y expulsar el exceso de medicamento empujando lentamente el émbolo de forma que el borde plano del émbolo se alinee con la línea que indica 0,05 ml en la jeringa.



10. El vial es para un solo uso. La extracción de múltiples dosis de un único vial puede aumentar el riesgo de contaminación y posterior infección. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Prospecto: información para el paciente

Eylea 114,3 mg/ml solución inyectable aflibercept

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que le administren este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Eylea y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que le administren Eylea
3. Cómo se administrará Eylea
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Eylea
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Eylea y para qué se utiliza

Qué es Eylea

Eylea contiene el principio activo aflibercept. Pertenece a un grupo de medicamentos llamados agentes antineovascularización.

Su médico le inyectará Eylea en el ojo para tratar unos trastornos oculares en pacientes adultos denominados:

- degeneración macular asociada a la edad (DMAE exudativa)
- alteración de la visión debida al edema macular diabético (EMD).

Estos trastornos afectan a la mácula. La mácula es la parte central de la membrana sensible a la luz que se encuentra en la parte posterior del ojo. Es la responsable de tener una visión clara.

La DMAE exudativa se produce cuando se forman y crecen vasos sanguíneos anómalos por debajo de la mácula. Los vasos sanguíneos anómalos pueden presentar fugas de líquido o de sangre hacia el interior del ojo. Los vasos sanguíneos con fugas que causan una hinchazón de la mácula provocan el EMD. Ambos trastornos pueden afectar a su visión.

Cómo funciona Eylea

Eylea detiene el crecimiento de los nuevos vasos sanguíneos anómalos en el ojo. Eylea puede ayudar a estabilizar y, en muchas ocasiones, a mejorar la visión.

2. Qué necesita saber antes de que le administren Eylea

No se le administrará Eylea si

- es alérgico a aflibercept o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- tiene una infección en el ojo o a su alrededor
- tiene dolor o enrojecimiento en el ojo (una inflamación grave del ojo).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico **antes de que le administren** Eylea si:

- sufre glaucoma, una enfermedad de los ojos causada por una presión elevada en el ojo
- tiene antecedentes de visión de destellos de luz o manchas flotantes oscuras y si su tamaño o número aumenta de repente
- le han operado de un ojo en las últimas 4 semanas o tiene programada una cirugía ocular en las 4 semanas siguientes.

Informe a su médico **inmediatamente si** presenta:

- enrojecimiento del ojo
- dolor en el ojo
- aumento de las molestias en el ojo
- visión borrosa o disminuida
- aumento de la sensibilidad a la luz

Estos pueden ser síntomas de una inflamación o infección y su médico puede interrumpir el tratamiento con Eylea.

Además, es importante que sepa que:

- la seguridad y eficacia de Eylea cuando se administra en ambos ojos a la vez no se han estudiado y dicho uso puede aumentar el riesgo de que se produzcan efectos adversos.
- las inyecciones de Eylea pueden producir un aumento de la presión en el ojo en algunos pacientes en los 60 minutos siguientes a la inyección. Su médico le realizará un seguimiento después de cada inyección.
- su médico comprobará otros factores de riesgo que puedan aumentar la posibilidad de que se produzca un desgarro o un desprendimiento de las capas posteriores del ojo. En dichos casos, su médico le administrará Eylea con precaución.
- las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos 4 meses después de la última inyección de Eylea.

El uso de sustancias parecidas a las que contiene Eylea está potencialmente relacionado con el riesgo de bloqueo de los vasos sanguíneos por coágulos de sangre, que pueden dar lugar a un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular. Teóricamente, esto también podría ocurrir tras una inyección de Eylea en el ojo. Si ha sufrido un accidente cerebrovascular, un accidente cerebrovascular transitorio, o bien un infarto de miocardio en los últimos 6 meses, su médico administrará Eylea con precaución.

Niños y adolescentes

No se ha estudiado el uso de Eylea en niños y adolescentes menores de 18 años, porque las enfermedades indicadas ocurren principalmente en adultos. Por tanto, no procede su uso en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Eylea

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Embarazo y lactancia

- Las mujeres que puedan quedarse embarazadas deben utilizar métodos de control del embarazo efectivos durante el tratamiento y durante al menos 4 meses después de la última inyección de Eylea.
- Hay experiencia limitada con el uso de Eylea en mujeres embarazadas. Las mujeres no deben recibir Eylea durante el embarazo a menos que el beneficio potencial para la mujer supere al riesgo potencial para el feto.
- Cantidades pequeñas de Eylea pueden pasar a la leche materna. Se desconoce el efecto en recién nacidos/lactantes alimentados con leche materna. No se recomienda el uso de Eylea durante la lactancia.

Por lo tanto, si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de recibir este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Después de la inyección de Eylea puede experimentar algunos problemas de visión transitorios. No conduzca ni use máquinas mientras duren estos problemas.

3. Cómo se administrará Eylea

La dosis recomendada es de 8 mg de aflibercept por inyección.

- Usted recibirá 1 inyección cada mes durante los primeros 3 meses.
- Después de esto, puede recibir inyecciones hasta cada 5 meses. Su médico decidirá la frecuencia según el estado de su ojo.

Forma de administración

Su médico le inyectará Eylea en el interior del ojo (inyección intravítrea).

Antes de la inyección, su médico utilizará un lavado ocular desinfectante para limpiar cuidadosamente su ojo para prevenir una infección. Su médico le administrará un colirio (anestésico local) para adormecer el ojo con el fin de reducir o prevenir el dolor de la inyección.

Si no se le ha administrado una dosis de Eylea

Pida una nueva cita con su médico lo antes posible.

Antes de interrumpir el tratamiento con Eylea

Hable con su médico antes de interrumpir el tratamiento. La interrupción del tratamiento puede aumentar el riesgo de pérdida de visión y su visión puede empeorar.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos de la inyección de Eylea son debidos al propio medicamento o al procedimiento de inyección y en su mayoría afectan al ojo.

Algunos efectos adversos pueden ser graves

Póngase en contacto con su médico inmediatamente si presenta cualquiera de los siguientes trastornos:

- efecto adverso frecuente, que puede afectar hasta 1 de cada 10 personas
 - enturbamiento del cristalino (catarata)
 - sangrado en la parte posterior del ojo (hemorragia retiniana)
 - aumento de la presión en el interior del ojo
 - sangrado en el interior del ojo (hemorragia vítrea)
- efecto adverso no frecuente, que puede afectar hasta 1 de cada 100 personas
 - ciertas formas de enturbamiento del cristalino (catarata subcapsular/nuclear)
 - desprendimiento, desgarro o hemorragia de la capa sensible a la luz en la parte posterior del ojo, que producen destellos de luz con manchas flotantes que en ocasiones progresa a pérdida de visión (desgarro o desprendimiento de la retina)

Otros posibles efectos adversos

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- reacciones alérgicas
- manchas en la visión (partículas flotantes en el humor vítreo)
- desprendimiento de la sustancia similar a un gel que se encuentra en el interior del ojo (desprendimiento de vítreo)
- disminución de la agudeza visual
- dolor ocular
- sangrado en el interior del ojo (hemorragia conjuntival)
- daños en la capa transparente del globo ocular que se encuentra delante del iris (queratitis punteada, abrasión corneal)

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- desprendimiento o desgarro de una de las capas de la parte posterior del ojo que producen destellos de luz con manchas flotantes que en ocasiones progresa a pérdida de visión (desgarro/desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina)
- inflamación del iris, de otras partes del ojo o de la sustancia similar a un gel que se encuentra en el interior del ojo (uveítis, iritis, iridociclitis, vitritis)
- ciertas formas de enturbiamiento del cristalino (catarata cortical)
- daños en la capa superficial del globo ocular (erosión de la córnea)
- visión borrosa
- dolor en el lugar de inyección
- sensación de tener algo dentro del ojo
- aumento de la producción de lágrimas
- sangrado en el lugar de inyección
- enrojecimiento del ojo
- hinchazón del párpado
- enrojecimiento del ojo (hiperemia ocular)
- irritación en el lugar de inyección

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas):

-
- hinchazón de la capa superficial del globo ocular (edema corneal)
- enturbiamiento del cristalino (opacidad lenticular)
- degeneración de la membrana sensible a la luz que se encuentra en la parte posterior del ojo (degeneración retiniana)
- irritación del párpado

Además de los previamente mencionados, se pueden producir los siguientes efectos adversos, aunque no se han comunicado en los estudios clínicos:

-
- sensación anormal en el ojo
- daños en la superficie de la parte delantera transparente del ojo (defecto en el epitelio corneal)
- inflamación de otras partes del ojo (células flotantes en la cámara anterior)
- inflamación o infección grave dentro del ojo (endoftalmitis)
- ceguera
- enturbiamiento del cristalino debido a lesión (catarata traumática)
- pus en el ojo (hipopión)
- reacciones alérgicas graves

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación](#) incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Eylea

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en la etiqueta después de “CAD/EXP”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.
- El vial sin abrir puede conservarse fuera de la nevera por debajo de 25 °C durante un máximo de 24 horas.
- Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Eylea

- El principio activo es aflibercept. 1 ml de solución contiene 114,3 mg de aflibercept. Cada vial contiene 0,263 ml. Esto proporciona una cantidad utilizable para administrar una dosis única de 0,07 ml que contiene 8 mg de aflibercept.
- Los demás componentes son: sacarosa, clorhidrato de arginina, clorhidrato de histidina monohidrato, histidina, polisorbato 20, agua para preparaciones inyectables.

Aspecto de Eylea y contenido del envase

Eylea es una solución inyectable (inyectable). La solución es de incolora a amarillo pálido.

Envase: 1 vial + 1 aguja de filtro.

Titular de la autorización de comercialización

Bayer AG
51368 Leverkusen
Alemania

Responsable de la fabricación

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел.: +359 (0)2 4247280

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420 266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45 45 23 50 00

Deutschland

Bayer Vital GmbH

Tel: +49 (0)214-30 513 48

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372 655 8565

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30-210-61 87 500

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

Tel: +385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353 1 216 3300

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39 02 397 8 1

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer

Tel. +37 05 23 36 868

Luxembourg/Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT

Tel:+36 14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +35 621 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-23 – 799 1000

Norge

Bayer AS

Tlf: +47 23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43-(0)1-711 46-0

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel: +48 22 572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda.

Tel: +351 21 416 42 00

România

SC Bayer SRL

Tel: +40 21 529 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.

Tel: +386 (0)1 58 14 400

Slovenská republika

Bayer spol. s r.o.

Tel. +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy

Puh/Tel: +358- 20 785 21

Sverige

Bayer AB

Tel: +46 (0) 8 580 223 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Bayer AG

Tel: +44-(0)118 206 3000

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.



Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

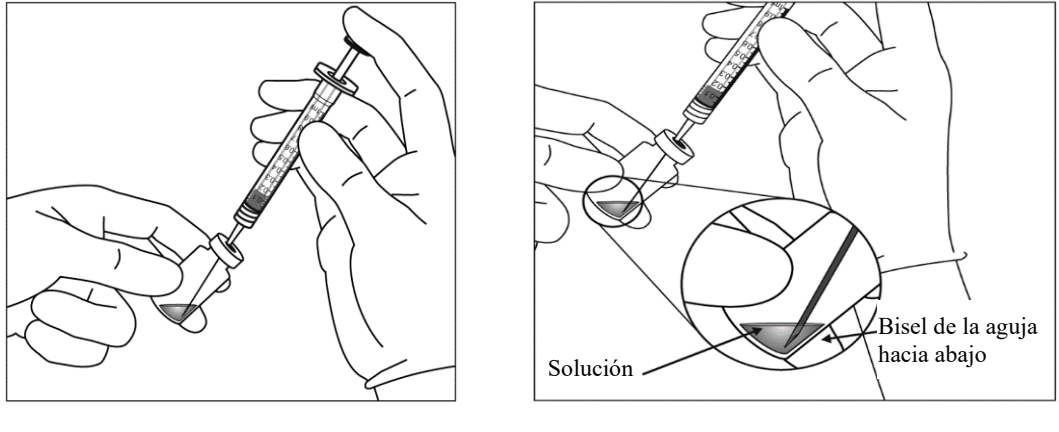
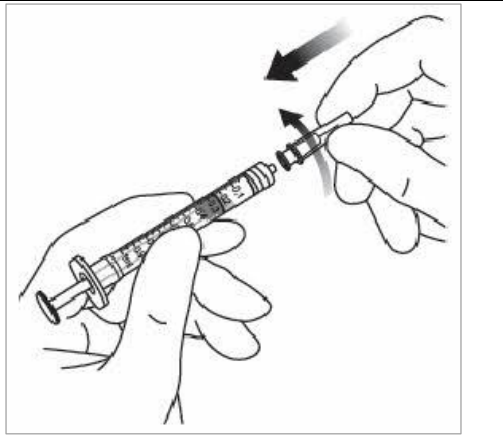
El vial es para un solo uso en un único ojo, La extracción de múltiples dosis de un único vial puede aumentar el riesgo de contaminación y posterior infección.

No utilizar si el embalaje o sus componentes han caducado, presentan daños o han sido manipulados. Comprobar la etiqueta del vial para asegurarse de tener la dosis de Eylea que tenía previsto usar. La dosis de 8 mg requiere el uso del vial de Eylea 114,3 mg/ml.

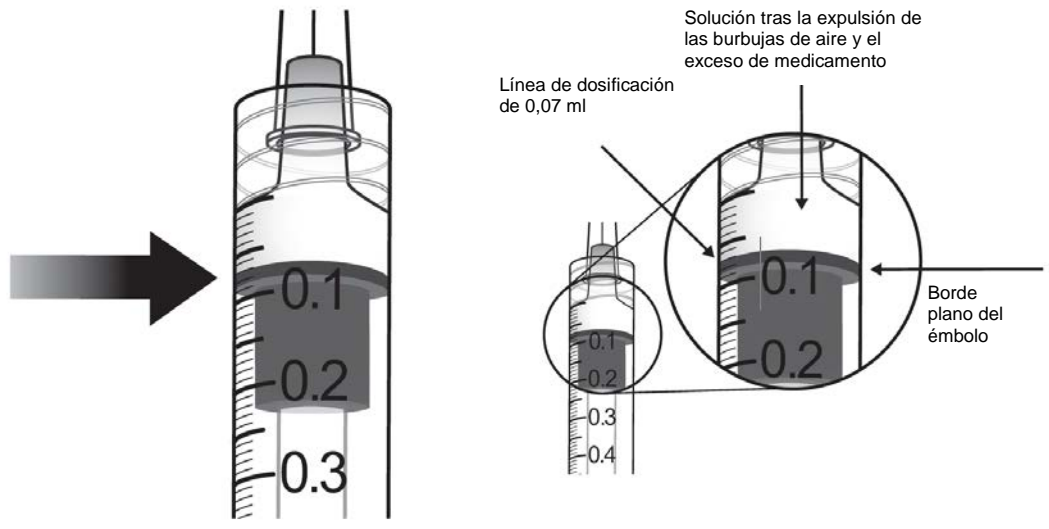
La inyección intravítrea debe realizarse con una aguja de inyección de 30 G × ½ pulgada (1,27 cm) (no incluida).

El uso de una aguja de menor tamaño (mayor calibre) que la aguja de inyección recomendada de 30 G × ½ pulgada (1,27 cm) puede provocar un aumento de la fuerza de inyección.

1.	Antes de la administración, inspeccionar visualmente la solución inyectable. No utilizar el vial si se observan partículas, turbidez o cambio de color.	
2.	Retirar la cápsula de cierre de plástico y desinfectar la parte externa del tapón de goma del vial.	
3.	Utilizar una técnica aséptica para la realización de los pasos 3 a 10. Acoplar la aguja de filtro suministrada en la caja a una jeringa estéril de 1 ml con adaptador Luer Lock.	
4.	Empujar la aguja de filtro por el centro del tapón del vial hasta que la aguja esté completamente introducida en el vial y su extremo entre en contacto con el fondo o el borde inferior interno del vial.	

5.	<p>Traspasar la totalidad del contenido del vial de Eylea a la jeringa, manteniendo el vial en posición vertical y ligeramente inclinado para facilitar la extracción completa. Para evitar la introducción de aire, asegurar que el bisel de la aguja con filtro se sumerge en la solución. Continuar inclinando el vial durante la extracción manteniendo el bisel de la aguja con filtro sumergido en la solución.</p>	
6.	<p>Asegurar que el vástago del émbolo está suficientemente retirado hacia atrás cuando se vacíe el vial a fin de vaciar por completo la aguja de filtro. Tras la inyección, debe desecharse todo resto de producto no utilizado.</p>	
7.	<p>Retirar la aguja de filtro y desechar de forma adecuada. Nota: la aguja de filtro no debe emplearse para la inyección intravítrea.</p>	
8.	<p>Acoplar firmemente la aguja de inyección de 30 G × ½ pulgada (1,27 cm) a la punta de la jeringa con el adaptador Luer Lock realizando un movimiento giratorio.</p>	
9.	<p>Mantener la jeringa con la aguja apuntando hacia arriba y comprobar que no hay burbujas en su interior. Si las hay, golpear suavemente la jeringa con el dedo hasta que estas asciendan a su parte superior.</p>	

10. Para eliminar todas las burbujas y para expulsar el exceso de medicamento, empujar lentamente el émbolo de forma que el borde plano del émbolo se alinee con la línea que indica **0,07 ml** en la jeringa.



La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.