

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 90 microlitros, equivalentes a 3,6 mg de aflibercept. Esto proporciona una cantidad utilizable que proporciona una dosis única de 50 microlitros 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 (solución)

Solución transparente, de incolora a amarillo pálido e isosmótica.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Eylea está indicado para el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) neovascular (exudativa) en pacientes adultos (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

La dosis recomendada de Eylea es 2 mg de aflibercept, equivalente a 50 microlitros.

El tratamiento con Eylea se inicia con una inyección mensual para las tres primeras dosis, seguido de una inyección cada dos meses. No es necesario realizar una monitorización entre inyecciones. Tras los primeros 12 meses de tratamiento con Eylea, el intervalo entre tratamientos puede ampliarse en función de los resultados visuales y anatómicos. En este caso, el programa de monitorización se determinará según criterio médico y puede ser más frecuente que el programa de administración de las inyecciones.

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.

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 la DMAE exudativa 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 jeringa precargada debe usarse exclusivamente para el tratamiento de un solo ojo.

La jeringa precargada contiene más cantidad que la dosis recomendada de 2 mg. El volumen extraíble de la jeringa (90 microlitros) no se administrará en su totalidad. El exceso de volumen debe eliminarse antes de administrar el medicamento.

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 cilíndrica de la parte en forma de cúpula del émbolo con la línea de dosificación negra de la jeringa (equivalente a 50 microlitros, es decir, 2 mg de aflibercept).

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

Para la manipulación del medicamento, 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

Endoftalmitis

Las inyecciones intravítreas, incluidas las de aflibercept, se han asociado a endoftalmitis (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 y tratarlo adecuadamente.

Aumento de la presión intraocular

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.

Otros

Al igual que ocurre con otros tratamientos dirigidos contra el VEGF intravítreos para la DMAE, 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.
- Entre los factores de riesgo asociados con el desarrollo de un desgarro del epitelio pigmentario de la retina tras la terapia con anti-VEFG 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 ó 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 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.

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

Embarazo

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

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad fetoembrionaria tras una exposición sistémica elevada (ver sección 5.3).

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

Lactancia

Se desconoce si aflibercept se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en el lactante.

No se recomienda utilizar Eylea durante la lactancia. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

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

Del total de 1.824 pacientes que conformaron la población de seguridad de los dos estudios de fase III, con hasta 96 semanas de exposición a Eylea, 1.223 pacientes fueron tratados con la dosis de 2 mg. Las reacciones adversas graves relacionadas con el procedimiento de inyección se produjeron en menos de 1 de cada 1.000 inyecciones intravítreas de Eylea, e incluyeron endoftalmitis, catarata traumática y aumento transitorio de la presión intraocular (ver sección 4.4).

Las reacciones adversas más frecuentes (en al menos un 5% de los pacientes tratados con Eylea) fueron hemorragia conjuntival (26,7%), dolor ocular (10,3%), desprendimiento vítreo (8,4%), catarata (7,9%), partículas flotantes en el vítreo (7,6%) y aumento de la presión intraocular (7,2%).

Tabla de reacciones adversas

Los datos de seguridad descritos a continuación incluyen todas las reacciones adversas de los estudios de fase III en DMAE exudativa con una posibilidad razonable de relación causal con el procedimiento de inyección o con el medicamento durante las 96 semanas de duración de los estudios.

Las reacciones adversas se listan según un sistema de clasificación de 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 $< 1/1.000$ pacientes).

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad*)	
Trastornos oculares	Hemorragia conjuntival, Dolor ocular	Desprendimiento de retina, Desgarro del epitelio pigmentario retiniano, Desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano, Degeneración retiniana, Catarata, Catarata nuclear, Catarata subcapsular, Abrasión corneal, Aumento de la presión intraocular, Visión borrosa, Partículas flotantes en el vítreo , Edema corneal 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, Hiperemia conjuntival, Hiperemia ocular	Endoftalmitis**), Desgarro retiniano, Hemorragia vítrea, Catarata cortical, Opacidad lenticular, Defecto en el epitelio corneal, Erosión corneal, Irritación en el lugar de inyección, Sensación anormal en el ojo, Irritación palpebral, Vitritis, Uveítis, Iritis, Iridociclitis, Células flotantes en la cámara anterior	Hipopion

*) Incluye reacciones alérgicas

**) Endoftalmitis en cultivo positivo y cultivo negativo

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.

Los ATA, según definiciones en los criterios del *Antiplatelet Trialists' Collaboration* (APTC), incluyen infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal o muerte vascular (incluidas muertes por causa desconocida). La incidencia observada en los ensayos de fase III en DMAE exudativa (VIEW1 y VIEW2) durante las 96 semanas de duración de los mismos, fue del 3,3% (60 de 1.824) en el grupo combinado de pacientes tratados con Eylea, frente al 3,2% (19 de 595) en los pacientes tratados con ranibizumab (ver sección 5.1).

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

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.

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

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 de la retina disminuyó poco tiempo después del inicio del tratamiento y el tamaño medio de las lesiones de NVC se redujo, de forma concordante 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 grosor retiniano en la tomografía de coherencia óptica (TCO) (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 grosor retiniano en la TCO (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 grosor retiniano se mantuvieron en el segundo año de los ensayos.

Eficacia clínica y seguridad

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. En los dos ensayos (VIEW1 y VIEW2) se trataron un total de 2.412 pacientes (1.817 con Eylea) que fueron evaluables para la eficacia. 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)

Las edades de los pacientes oscilaron entre 49 y 99 años, con una media de 76 años.

En el segundo año de los ensayos, los pacientes continuaron recibiendo la dosis a la que habían sido asignados inicialmente, 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, el criterio principal de valoración de la eficacia fue la proporción de pacientes del conjunto por protocolo que mantuvieron la visión, definida por la pérdida de menos de 15 letras de agudeza visual en la semana 52 en comparación con el valor basal.

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

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

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

Tabla: 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 ^{G)}	Semana 52	Semana 96 ^{G)}
Número medio de inyecciones desde el inicio de los estudios	7,6	11,2	12,3	16,5
Número medio de inyecciones durante el segundo año (Semana 52 a 96)		4,1		4,6
Porcentaje de pacientes con conservación de la agudeza visual (< 15 letras de pérdida de MAVC ^{A)}) (conjunto por protocolo)	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 que ganaron al menos 15 letras 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).

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 conjunto por protocolo (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.

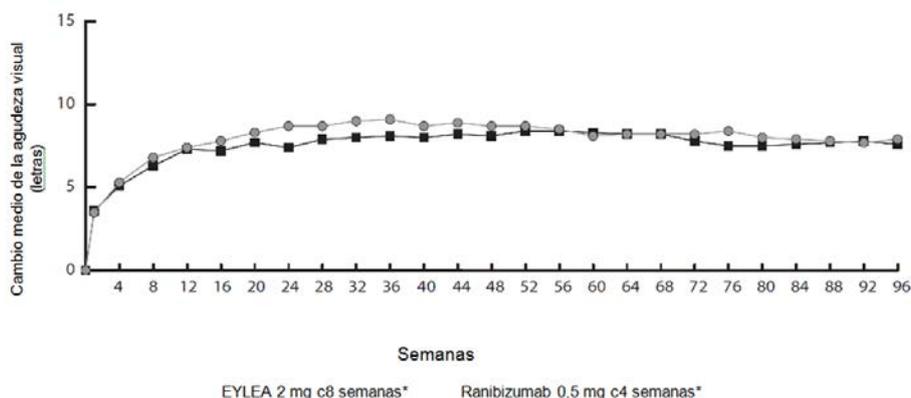
D) Intervalo de confianza (IC) calculado mediante aproximación normal.

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.

G) A partir de la Semana 52, todos los grupos fueron tratados empleando un concepto de tratamiento modificado trimestral, según el cual, los pacientes podían ser tratados con una frecuencia de cada 4 semanas pero no con una frecuencia menor de 12 semanas en base a criterios de re-tratamiento pre-especificados.

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



*) Desde el valor basal hasta la Semana 52, Eylea se administró cada 8 semanas tras administrar inicialmente 3 dosis mensuales. Desde el valor basal hasta la Semana 52, ranibizumab 0,5 mg se administró cada 4 semanas. A partir de la Semana 52, todos los grupos fueron tratados empleando un concepto de tratamiento modificado trimestral en el que los pacientes podían ser tratados con una frecuencia de 4 semanas pero no con una frecuencia menor de cada 12 semanas en base a criterios de re-tratamiento pre-especificados.

El porcentaje de pacientes en la semana 96 que ganaron al menos 15 letras con respecto al valor basal fue del 33,44% en el grupo tratado con Eylea 2Q8 y del 31,60% en el tratado con ranibizumab 0,5Q4.

En el análisis de datos combinados de los ensayos VIEW1 y VIEW2, Eylea demostró cambios clínicamente significativos con respecto al valor basal en el criterio secundario preespecificado de valoración de la eficacia correspondiente al NEI VFQ-25 (*National Eye Institute Visual Function Questionnaire*: cuestionario de función visual del Instituto Oftalmológico Nacional). 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).

No se encontraron diferencias clínicamente significativas entre Eylea y el producto de referencia ranibizumab en los cambios de la puntuación total y de las subescalas del NEI VFQ-25 (actividades cercanas, actividades a distancia y dependencia específica de la visión) en la semana 52 con respecto al valor basal.

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.

En el segundo año de los ensayos, la eficacia se mantuvo en general hasta la última evaluación en la semana 96.

En el segundo año de los ensayos, 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.

Población de edad avanzada

En los ensayos clínicos, aproximadamente el 89% (1.616/1.817) de los pacientes aleatorizados que fueron tratados con Eylea tenían una edad igual o superior a 65 años y alrededor del 63% (1.139/1.817) tenían 75 años o más.

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 los diferentes grupos de la población pediátrica en la DMAE exudativa (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 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.

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.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios no clínicos 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.

Aflibercept produjo toxicidad fetoembrionaria (teratogenicidad a todas las dosis investigadas) en un estudio de desarrollo fetoembrionario en conejas gestantes con administración intravenosa (3 a 60 mg/kg). Con la dosis más baja investigada en este estudio (3 mg/kg), los valores de exposición sistémica para la C_{max} y el AUC de aflibercept libre fueron unas 2.900 y 600 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 del esperma. 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
Dihidrógeno fosfato de sodio monohidrato (para ajuste del pH)
Hidrogenofosfato de sodio 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 la jeringa precargada en su blíster y en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

Antes del uso, el blíster sin abrir de Eylea puede conservarse a temperatura ambiente (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

90 microlitros de solución en jeringa precargada (vidrio tipo I) marcada con una línea de dosificación negra, con un tapón de émbolo (goma elastomérica) y un adaptador Luer Lock con cápsula de cierre en el extremo (goma elastomérica). Tamaño de envase: 1 jeringa precargada.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La jeringa precargada es para un solo uso.

No abra el blíster de la jeringa precargada estéril fuera de la sala limpia.

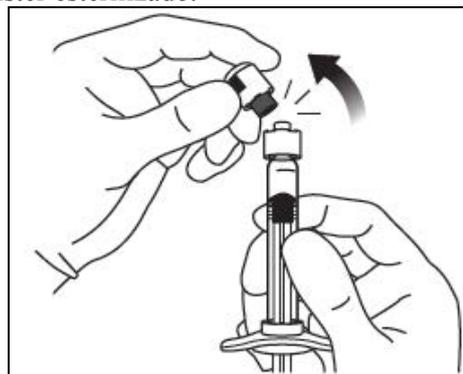
Dado que la jeringa precargada contiene más volumen (90 microlitros) que la dosis recomendada (50 microlitros), antes de la administración se desechará una parte del volumen contenido en la jeringa.

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.

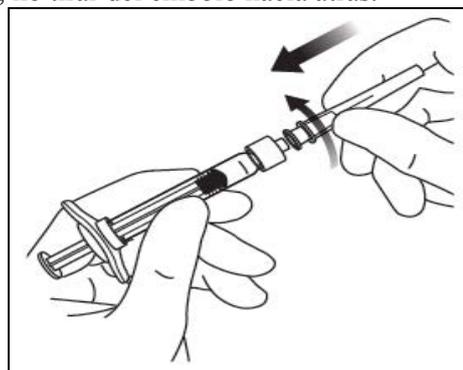
Para la inyección intravítrea debe usarse una aguja de inyección de 30 G x ½ pulgada (1,27 cm).

Instrucciones de uso de la jeringa precargada:

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: tire y desprenda la cápsula de cierre (no la gire ni la retuerza).

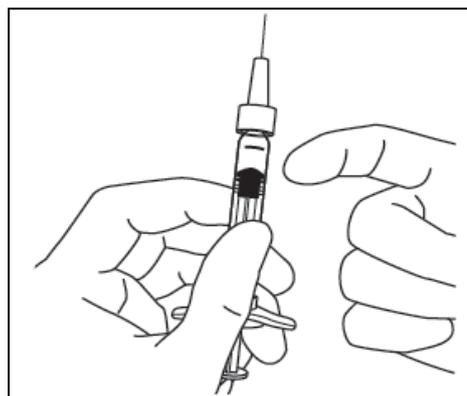


4. Para no poner en peligro la esterilidad del medicamento, no tirar del émbolo hacia atrás.
5. Utilizando una técnica aséptica, encajar firmemente la aguja de inyección en la punta de la jeringa con el adaptador Luer Lock realizando un movimiento giratorio.

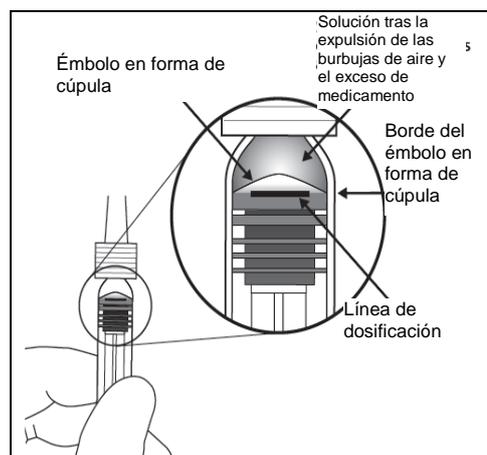
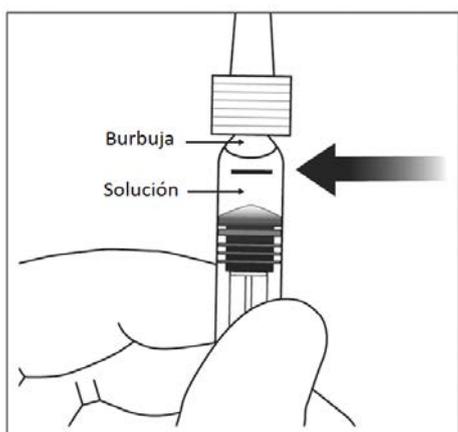


6. Retirar la cubierta de plástico de la aguja.

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



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



9. La jeringa precargada es para un solo uso.

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 Pharma AG
D-13342 Berlin
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

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*.

Cada vial contiene 100 microlitros, equivalentes a 4 mg de aflibercept. Esto proporciona una cantidad utilizable que proporciona una dosis única de 50 microlitros 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 (solución)

Solución transparente, de incolora a amarillo pálido e isosmótica.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Eylea está indicado para el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) neovascular (exudativa) en pacientes adultos (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

La dosis recomendada de Eylea es 2 mg de aflibercept, equivalente a 50 microlitros.

El tratamiento con Eylea se inicia con una inyección mensual para las tres primeras dosis, seguido de una inyección cada dos meses. No es necesario realizar una monitorización entre inyecciones. Tras los primeros 12 meses de tratamiento con Eylea, el intervalo entre tratamientos puede ampliarse en función de los resultados visuales y anatómicos. En este caso, el programa de monitorización se determinará según criterio médico y puede ser más frecuente que el programa de administración de las inyecciones.

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.

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 la DMAE exudativa 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 deberá 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.

El vial contiene más cantidad que la dosis recomendada de 2 mg. El volumen extraíble del vial (100 microlitros) no se administrará en su totalidad. El exceso de volumen debe eliminarse antes de administrar el medicamento. Si se inyecta todo el volumen puede dar lugar a una sobredosis. Para eliminar las burbujas y el exceso de medicamento, apriete lentamente el émbolo hasta alinear la base cilíndrica de la parte en forma de cúpula del émbolo con la línea de dosificación negra de la jeringa (equivalente a 50 microlitros, es decir, 2 mg de aflibercept).

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

Para la manipulación del medicamento, 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 presunta o sospecha de éstas.

Inflamación intraocular activa grave.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Endoftalmitis

Las inyecciones intravítreas, incluidas las de aflibercept, se han asociado a endoftalmitis (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 y tratarlo adecuadamente.

Aumento de la presión intraocular

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.

Otros

Al igual que ocurre con otros tratamientos dirigidos contra el VEGF intravítreos para la DMAE, 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.
- Entre los factores de riesgo asociados con el desarrollo de un desgarro del epitelio pigmentario de la retina tras la terapia con anti-VEFG 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 ó 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 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.

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

Embarazo

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

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad fetoembrionaria tras una exposición sistémica elevada (ver sección 5.3).

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

Lactancia

Se desconoce si aflibercept se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo para el lactante.

No se recomienda utilizar Eylea durante la lactancia. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

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

Del total de 1.824 pacientes que conformaron la población de seguridad de los dos estudios de fase III, con hasta 96 semanas de exposición a Eylea, 1.223 pacientes fueron tratados con la dosis de 2 mg. Las reacciones adversas graves relacionadas con el procedimiento de inyección se produjeron en menos de 1 de cada 1.000 inyecciones intravítreas de Eylea, e incluyeron endoftalmitis, catarata traumática y aumento transitorio de la presión intraocular (ver sección 4.4).

Las reacciones adversas más frecuentes (en al menos un 5% de los pacientes tratados con Eylea) fueron hemorragia conjuntival (26,7%), dolor ocular (10,3%), desprendimiento vítreo (8,4%), catarata (7,9%), partículas flotantes en el vítreo (7,6%) y aumento de la presión intraocular (7,2%).

Tabla de reacciones adversas

Los datos de seguridad descritos a continuación incluyen todas las reacciones adversas de los estudios de fase III en DMAE exudativa con una posibilidad razonable de relación causal con el procedimiento de inyección o con el medicamento durante las 96 semanas de duración de los estudios.

Las reacciones adversas se listan según un sistema de clasificación de 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 $< 1/1.000$ pacientes).

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad*)	
Trastornos oculares	Hemorragia conjuntival, Dolor ocular	Desprendimiento de retina, Desgarro del epitelio pigmentario retiniano, Desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano, Degeneración retiniana, Catarata, Catarata nuclear, Catarata subcapsular, Abrasión corneal, Aumento de la presión intraocular, Visión borrosa, Partículas flotantes en el vítreo , Edema corneal 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, Hiperemia conjuntival, Hiperemia ocular	Endoftalmitis**), Desgarro retiniano, Hemorragia vítrea, Catarata cortical, Opacidad lenticular, Defecto en el epitelio corneal, Erosión corneal, Irritación en el lugar de inyección, Sensación anormal en el ojo, Irritación palpebral, Vitritis, Uveítis, Iritis, Iridociclitis, Células flotantes en la cámara anterior	Hipopion

*) Incluye reacciones alérgicas

**) Endoftalmitis en cultivo positivo y cultivo negativo

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.

Los ATA, según definiciones en los criterios del *Antiplatelet Trialists' Collaboration* (APTC), incluyen infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal o muerte vascular (incluidas muertes por causa desconocida). La incidencia observada en los ensayos de fase III en DMAE exudativa (VIEW1 y VIEW2) durante las 96 semanas de duración de los mismos, fue del 3,3% (60 de 1.824) en el grupo combinado de pacientes tratados con Eylea, frente al 3,2% (19 de 595) en los pacientes tratados con ranibizumab (ver sección 5.1).

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

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.

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

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 de la retina disminuyó poco tiempo después del inicio del tratamiento y el tamaño medio de las lesiones de NVC se redujo, de forma concordante 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 grosor retiniano en la tomografía de coherencia óptica (TCO) (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 grosor retiniano en la TCO (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 grosor retiniano se mantuvieron en el segundo año de los ensayos.

Eficacia clínica y seguridad

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. En los dos ensayos (VIEW1 y VIEW2) se trataron un total de 2.412 pacientes (1.817 con Eylea) que fueron evaluables para la eficacia. 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)

Las edades de los pacientes oscilaron entre 49 y 99 años, con una media de 76 años.

En el segundo año de los ensayos, los pacientes continuaron recibiendo la dosis a la que habían sido asignados inicialmente, 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, el criterio principal de valoración de la eficacia fue la proporción de pacientes del conjunto por protocolo que mantuvieron la visión, definida por la pérdida de menos de 15 letras de agudeza visual en la semana 52 en comparación con el valor basal.

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

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

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

Tabla: 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 ^{G)}	Semana 52	Semana 96 ^{G)}
Número medio de inyecciones desde el inicio de los estudios	7,6	11,2	12,3	16,5
Número medio de inyecciones durante el segundo año (Semana 52 a 96)		4,1		4,6
Porcentaje de pacientes con conservación de la agudeza visual (< 15 letras de pérdida de MAVC ^{A)}) (conjunto por protocolo)	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 que ganaron al menos 15 letras 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).

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 conjunto por protocolo (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.

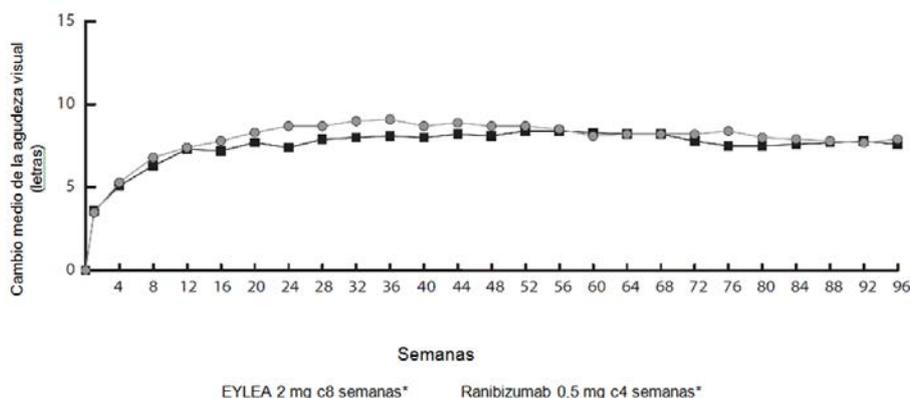
D) Intervalo de confianza (IC) calculado mediante aproximación normal.

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.

G) A partir de la Semana 52, todos los grupos fueron tratados empleando un concepto de tratamiento modificado trimestral, según el cual, los pacientes podían ser tratados con una frecuencia de cada 4 semanas pero no con una frecuencia menor de 12 semanas en base a criterios de re-tratamiento pre-especificados.

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



*) Desde el valor basal hasta la Semana 52, Eylea se administró cada 8 semanas tras administrar inicialmente 3 dosis mensuales. Desde el valor basal hasta la Semana 52, ranibizumab 0,5 mg se administró cada 4 semanas. A partir de la Semana 52, todos los grupos fueron tratados empleando un concepto de tratamiento modificado trimestral en el que los pacientes podían ser tratados con una frecuencia de 4 semanas pero no con una frecuencia menor de cada 12 semanas en base a criterios de re-tratamiento pre-especificados.

El porcentaje de pacientes en la semana 96 que ganaron al menos 15 letras con respecto al valor basal fue del 33,44% en el grupo tratado con Eylea 2Q8 y del 31,60% en el tratado con ranibizumab 0,5Q4.

En el análisis de datos combinados de los ensayos VIEW1 y VIEW2, Eylea demostró cambios clínicamente significativos con respecto al valor basal en el criterio secundario preespecificado de valoración de la eficacia correspondiente al NEI VFQ-25 (*National Eye Institute Visual Function Questionnaire*: cuestionario de función visual del Instituto Oftalmológico Nacional). 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).

No se encontraron diferencias clínicamente significativas entre Eylea y el producto de referencia ranibizumab en los cambios de la puntuación total y de las subescalas del NEI VFQ-25 (actividades cercanas, actividades a distancia y dependencia específica de la visión) en la semana 52 con respecto al valor basal.

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.

En el segundo año de los ensayos, la eficacia se mantuvo en general hasta la última evaluación en la semana 96.

En el segundo año de los ensayos, 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.

Población de edad avanzada

En los ensayos clínicos, aproximadamente el 89% (1.616/1.817) de los pacientes aleatorizados que fueron tratados con Eylea tenían una edad igual o superior a 65 años y alrededor del 63% (1.139/1.817) tenían 75 años o más.

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 los diferentes grupos de la población pediátrica en la DMAE exudativa (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 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.

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.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios no clínicos 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 Observable (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.

Aflibercept produjo toxicidad fetoembrionaria (teratogenicidad a todas las dosis investigadas) en un estudio de desarrollo fetoembrionario en conejas gestantes con administración intravenosa (3 a 60 mg/kg). Con la dosis más baja investigada en este estudio (3 mg/kg), los valores de exposición sistémica para la C_{max} y el AUC de aflibercept libre fueron unas 2.900 y 600 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 del esperma. 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
Dihidrógeno fosfato de sodio monohidrato (para ajuste del pH)
Hidrogenofosfato de sodio 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 el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Antes del uso, el vial sin abrir de Eylea puede conservarse a temperatura ambiente (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

100 microlitros de solución en vial (vidrio tipo I) con un tapón (goma elastomérica) y una aguja de filtro de calibre 18 G. Tamaño de envase: 1 vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El vial es para un solo uso.

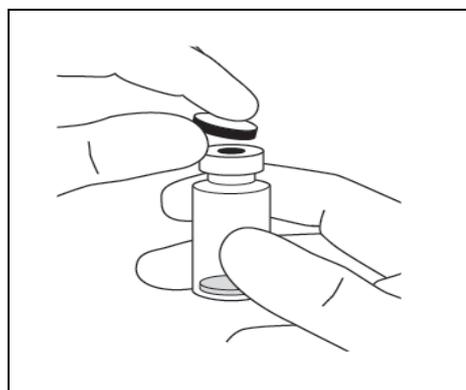
Dado que el vial contiene más volumen (100 microlitros) que la dosis recomendada (50 microlitros), antes de la administración se desechará una parte del volumen contenido en el vial.

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.

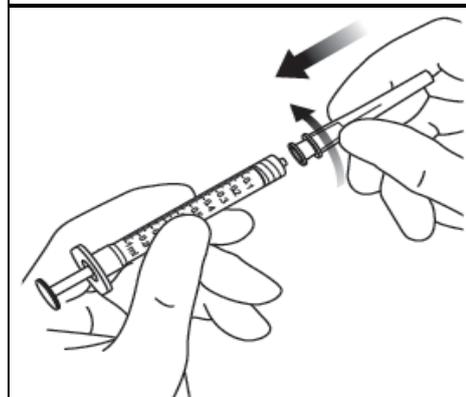
Para la inyección intravítrea debe usarse una aguja de inyección de 30 G x ½ pulgada (1,27 cm).

Instrucciones de uso de los viales

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

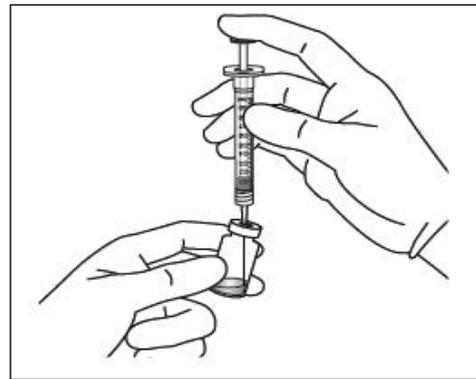


2. Acoplar la aguja de filtro de 5 micras y calibre 18 G suministrada en la caja a una jeringa estéril de 1 ml con adaptador Luer Lock.



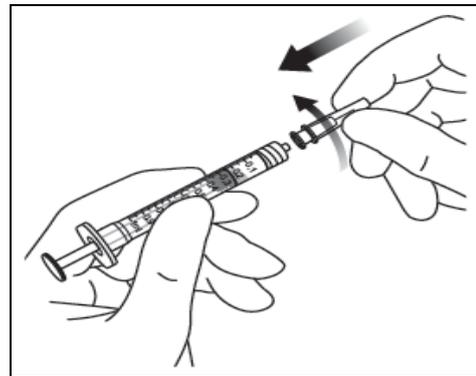
3. Empujar la aguja de filtro por el centro del tapón del vial hasta que la aguja esté completamente introducida en el vial y su extremo entre en contacto con el fondo o el borde inferior interno del vial.

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.

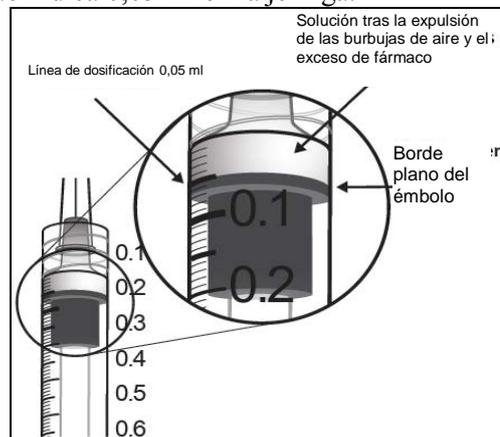
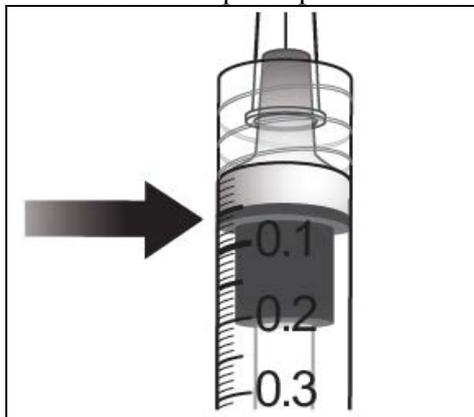
7. Utilizando una técnica aséptica, acoplar firmemente una aguja de inyección de 30 G x ½ pulgada (1,27 cm) a la punta de la jeringa con el adaptador Luer Lock realizando un movimiento giratorio.



8. Cuando esté preparado para la administración de Eylea, retirar la cubierta de plástico de la aguja.
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 éstas asciendan a su parte superior.



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



11. Los viales son para un solo uso.
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 Pharma AG
D13342 Berlin
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

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**

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
USA

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

Bayer Pharma AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Germany

GP Grenzach Produktions GmbH
Emil-Barell-Straße 7
79639 Grenzach-Wyhlen
Germany

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

Sistema de Farmacovigilancia

El Titular de la autorización de Comercialización (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.

Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

El TAC realizará las actividades de farmacovigilancia detalladas en el Plan de Farmacovigilancia, de acuerdo con el PGR presentado en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y cualquier actualización posterior del PGR acordada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP)

Según la Directriz del CHMP sobre Sistemas de Gestión de Riesgos para medicamentos de uso humano, el PGR actualizado se debe presentar junto con el siguiente Informe Periódico de Seguridad (IPS)

Además, se debe presentar un PGR actualizado:

- Cuando se reciba nueva información que podría afectar a las especificaciones de seguridad vigentes, al Plan de Farmacovigilancia o las actividades de minimización de riesgos
- Dentro de los 60 días posteriores a la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos)
- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.

- **CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

Antes del lanzamiento en cada estado miembro, el Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) deberá acordar el material educacional final con cada Autoridad Nacional Competente.

El TAC debe asegurar que, tras las discusiones y acuerdo con cada Autoridad Nacional Competente en cada estado miembro en el que se comercialize Eylea, en el momento del lanzamiento y después de éste, todas las clínicas oftalmológicas en las que se espera que se vaya a utilizar Eylea dispongan de un pack educacional formado por los siguientes elementos:

- Información para el médico
- Vídeo sobre el procedimiento de inyección intravítrea
- Pictograma sobre el procedimiento de inyección intravítrea
- Packs de información para el paciente

La información para el médico debe contener los siguientes elementos básicos:

- Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto
- Técnicas de esterilidad, incluyendo la desinfección ocular y periocular para minimizar el riesgo de infección
- Uso de antibióticos
- Uso de povidona yodada o equivalente
- Técnicas de inyección intravítrea
- Monitorización del paciente después de la inyección intravítrea
- Signos y síntomas clave de los efectos adversos relacionados con la inyección intravítrea, incluyendo endoftalmitis, aumento de la presión intraocular, hemorragia conjuntival, dolor ocular, desprendimiento del vítreo, partículas flotantes, desgarro del epitelio pigmentario retiniano y catarata traumática
- Manejo de los efectos adversos relacionados con la inyección intravítrea

El pack de información para el paciente se debe proporcionar en forma de folleto con información para el paciente y en audio-CD, que contendrán los siguientes elementos básicos:

- Prospecto para el Paciente
- Cómo prepararse para el tratamiento con Eylea
- Pasos a seguir después del tratamiento con Eylea
- Signos y síntomas clave de los efectos adversos relacionados con la inyección intravítrea, incluyendo endoftalmitis, aumento de la presión intraocular, hemorragia conjuntival, dolor ocular, desprendimiento del vítreo, partículas flotantes, desgarro del epitelio pigmentario retiniano y catarata traumática
- Cuándo deben requerir atención médica urgente

- **OBLIGACIÓN DE REALIZAR MEDIDAS POST-AUTORIZACIÓN**

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Realizar un ensayo aleatorizado post-autorización con el objetivo principal de comparar la pauta estándar de inyecciones administradas cada 8 semanas con una pauta reactiva basada en los resultados visuales y anatómicos, según un protocolo aprobado por el CHMP.	Presentación del Informe Final del estudio: 31 Diciembre 2017

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

Aflibercept

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes:

Polisorbato 20

Dihidrógenofosfato de sodio monohidrato (para ajuste de pH)

Hidrogenofosfato de sodio heptahidrato (para ajuste de pH)

Cloruro de sodio

Sacarosa

Agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable en jeringa precargada

Una jeringa precargada contiene 3,6 mg de aflibercept en 90 microlitros (40 mg/ml) en solución isosmótica

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

Desechar el exceso de volumen antes de administrar la inyección.

1 jeringa precargada (3,6 mg/90 microlitros)

Dosis única: 2 mg/0,05 mg/ml

Desechar el exceso de volumen.

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravítrea.

Para un solo uso.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Abrir el blister estéril únicamente en la sala limpia.

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 (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Conservar la jeringa precargada en su blíster dentro del embalaje exterior para protegerla de la luz. El blíster sin abrir puede conservarse a temperatura ambiente (por debajo de 25°C) antes de su uso, durante un máximo de 24 horas.

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 Pharma AG
D-13342 Berlin
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

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

Aflibercept

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Una jeringa precargada contiene 3,6 mg/90 microlitros (40 mg/ml) en solución isosmótica.
Proporciona una dosis única de 2 mg/0,05 ml.

El exceso de volumen se debe eliminar antes de la inyección.

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravítrea.

Para un solo uso.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Abrir el blister estéril únicamente en la sala limpia.

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 (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Conservar la jeringa precargada en su blister dentro del embalaje exterior para protegerla de la luz.

El blíster sin abrir puede conservarse a temperatura ambiente (por debajo de 25°C) antes de su uso, durante un máximo de 24 horas.

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 Pharma AG
D-13342 Berlin
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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 solución 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

Dosis única = 2 mg/50 microlitros

3,6 mg/90 microlitros

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

Aflibercept

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes:

Polisorbato 20

Dihidrógenofosfato de sodio monohidrato (para ajuste del pH)

Hidrogenofosfato de sodio heptahidrato (para ajuste de pH)

Cloruro de sodio

Sacarosa

Agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable en vial (4 mg/100 microlitros)

Un vial contiene 4 mg de aflibercept en 100 microlitros en solución isosmótica.

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

El exceso de volumen debe eliminarse antes de la inyección.

1 vial: 4 mg/0,1 ml

Aguja con filtro de calibre 18 G

Dosis única: 2 mg/0,05 ml

Eliminar el exceso de volumen.

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravítrea.

Para un solo uso.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

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 (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

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

El vial sin abrir puede conservarse a temperatura ambiente (por debajo de 25°C) antes de su uso, durante un máximo de 24 horas.

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 Pharma AG
D-13342 Berlin
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Eylea 40 mg/ml solución 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

Dosis única = 2 mg/50 microlitros
Contenido extraíble = 4 mg/100 microlitros

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: Información para el paciente

Eylea 40 mg/ml solución inyectable en jeringa precargada Aflibercept

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar 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.

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 una enfermedad ocular llamada degeneración macular asociada a la edad neovascular (exudativa) en pacientes adultos, comunmente conocida como DMAE exudativa. 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 (PlGF), los cuales, cuando existen en cantidad excesiva, desencadenan 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.

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.

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:

- Dado que en algunos pacientes la inyección de Eylea puede provocar un aumento de la presión dentro del ojo (presión intraocular) en los 60 minutos siguientes a la inyección, su médico le realizará un seguimiento de la presión ocular después de cada inyección.
- Si sufre glaucoma.

- Si desarrolla una infección en la parte interna del ojo 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 factores de riesgo de padecer una enfermedad ocular especial (desgarro del epitelio pigmentario de la retina) en cuyo caso Eylea se le administrará con precaución.
- Si tiene antecedentes de visión de destellos de luz o partículas flotantes o si de repente aumenta el tamaño y número de partículas flotantes.

Al inyectar inhibidores del VEGF, sustancias parecidas a las que contiene Eylea, en el organismo y no solamente en el ojo, hay un riesgo potencial 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.

Si cualquiera de lo anterior le aplica, consulte a su médico antes de que le administren Eylea.

Niños y adolescentes

No se ha estudiado el uso de Eylea en niños y adolescentes menores de 18 años, porque la DMAE exudativa es una enfermedad que ocurre únicamente en personas de edad avanzada. Por tanto, no procede el uso de Eylea para DMAE exudativa 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

- No hay experiencia con el uso de Eylea en mujeres embarazadas. No se recomienda 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.
- No se recomienda el uso de Eylea durante la lactancia, porque se desconoce si Eylea pasa a la leche materna. Consulte a su médico antes de iniciar el 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 dosis, por lo que se considera 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 (50 microlitros). Eylea se administra en forma de inyección en el interior del ojo (inyección intravítrea), empezando con una inyección mensual para las tres primeras dosis, seguido de una inyección cada dos meses.

Tras los 12 primeros meses de tratamiento con Eylea, el intervalo entre tratamientos puede ampliarse hasta cada tres meses, en función de la exploración realizada por su médico.

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

Antes de la inyección, su médico utilizará un colirio desinfectante para limpiarle el ojo cuidadosamente para prevenir una infección. Su médico también le administrará un anestésico local para reducir o prevenir cualquier dolor que pudiera sentir durante la inyección.

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.

A continuación se incluye una lista con los efectos adversos más graves relacionados con el procedimiento de inyección.

Poco frecuentes (*pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas*):

- infección o inflamación en el interior del ojo (endofalmitis)
- enturbiamiento del cristalino debido a lesión (catarata traumática)
- aumento temporal de la presión en el interior del ojo

Además podrían producirse reacciones alérgicas generalizadas (hipersensibilidad).

Si nota algunos de estos efectos adversos, consulte inmediatamente a su médico.

A continuación se incluye una lista de los efectos adversos más frecuentes

Muy frecuentes (*pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas*):

- sangre en el ojo debido al sangrado de pequeños vasos sanguíneos en las capas externas del ojo (hemorragia conjuntival)
- dolor ocular

Frecuentes (*pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas*):

- desprendimiento de la sustancia similar a un gel que se encuentra en el interior del ojo de la retina (desprendimiento vítreo)
- manchas que se desplazan con la visión (partículas flotantes)

A continuación se incluye una lista de los demás efectos adversos que se han comunicado como posiblemente relacionados con el procedimiento de inyección o al medicamento:

Frecuentes (*pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas*):

- disminución de la agudeza visual (desprendimiento de la retina, desgarro del epitelio pigmentario de la retina, desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina)
- degeneración de la retina
- visión borrosa (catarata nuclear)
- enturbiamiento del cristalino (catarata subcapsular)
- daños en la capa superficial del globo ocular (abrasión corneal)
- hinchazón de la capa superficial del globo ocular (edema corneal)
- dolor en el lugar de inyección
- 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 (hiperemia ocular, hiperemia conjuntival)

Poco frecuentes (*pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas*):

- sangrado en el gel transparente que llena el espacio entre la retina y el cristalino del ojo (hemorragia vítrea)
- enturbiamiento del cristalino (catarata cortical)
- molestias/visión borrosa (desgarro de la retina, opacidad lenticular)
- daños en la capa superficial del globo ocular (erosión en la córnea, defecto en el epitelio de la córnea)
- irritación en el lugar de inyección
- sensación anormal en el ojo
- irritación en el párpado
- inflamación en determinadas partes del ojo (vitritis, uveítis, iritis, iridociclitis, partículas flotantes en la cámara anterior)

Raros (*pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas*)

- pus en el ojo (hipopion)

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 que recibían tratamiento con medicamentos anticoagulantes. Este aumento de la incidencia fue comparable en los pacientes tratados con ranibizumab y con Eylea.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

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.
- Antes del uso, el blister sin abrir puede conservarse a temperatura ambiente (por debajo de 25°C) durante un máximo de 24 horas.
- Conservar el blister con la jeringa precargada en la caja 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 90 microlitros, equivalente a 3,6 mg de aflibercept. Una jeringa precargada proporciona una dosis de 2 mg de aflibercept en 50 microlitros.
- Los demás componentes son: polisorbato 20, dihidrógenofosfato de sodio monohidrato (para el ajuste del pH), hidrogenofosfato de sodio 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 (solución) en jeringa precargada (3,6 mg/100 microlitros). La solución es de incolora a amarillo pálido.

Envase con 1 jeringa precargada.

Titular de la autorización de comercialización

Bayer Pharma AG
D-13342 Berlin
Alemania

Responsable de la fabricación

GP Grenzach Produktions GmbH
Emil-Barell-Straße 7
D-79639 Grenzach-Wyhlen
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)2-81 401 01

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 Santé
Tél: +33-(0)3-28 16 34 00

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353-(0)1-2999 313

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354-540 80 00

Italia

Bayer S.p.A.
Tel: +39-02-3978 1

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-(0)297-28 06 66

Norge

Bayer AS
Tlf: +47-24 11 18 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 S.A.
Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL
Tel: +40-(0)21-528 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

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

Sverige
Bayer AB
Tel: +46-(0)8-580 223 00

United Kingdom
Bayer plc
Tel: +44-(0)1635-563000

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}

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:

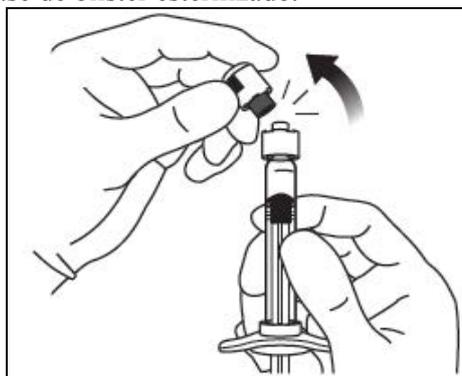
Cada jeringa precargada debe utilizarse para el tratamiento de un solo ojo.
No abrir el blíster con la jeringa precargada estéril fuera de la sala limpia.

Antes de la administración, la solución debe inspeccionarse visualmente para detectar la presencia de partículas, un cambio de color o cualquier cambio en el aspecto físico. Si observa cualquiera de ellos, no utilice el medicamento.

Antes del uso, el blíster sin abrir de Eylea puede conservarse a temperatura ambiente (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).

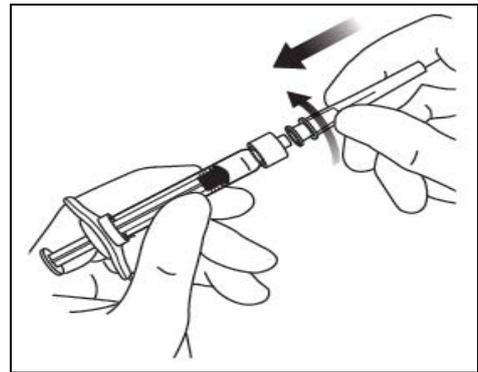
Instrucciones de uso de la jeringa precargada:

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: tire y desprenda la cápsula de cierre de un tirón (no la gire ni la retuerza).

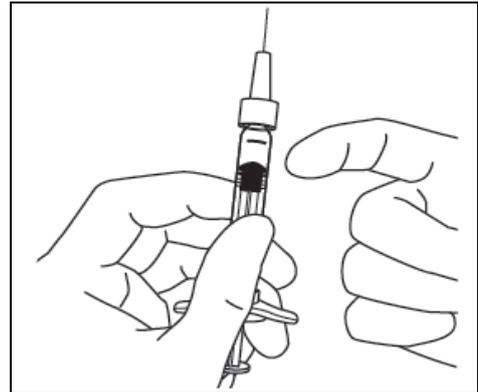


4. Para no poner en peligro la esterilidad del medicamento, no tirar del émbolo hacia atrás.

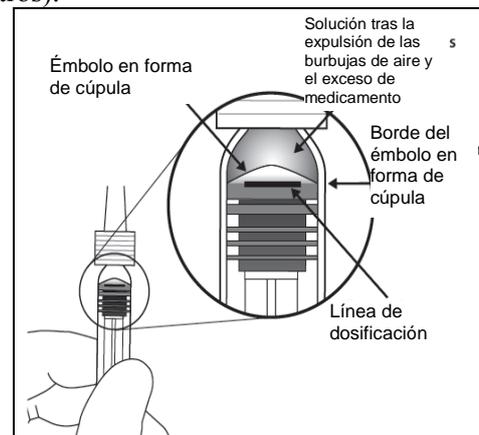
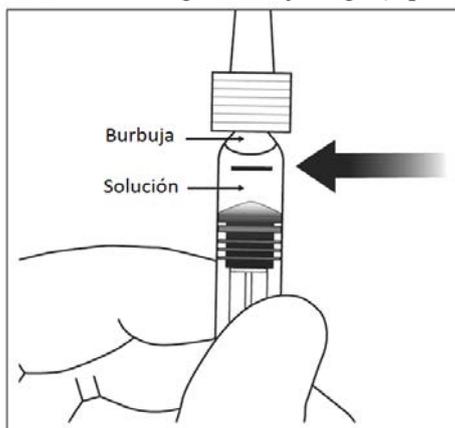
5. Utilizando una técnica aséptica, encajar firmemente la aguja de inyección en la punta de la jeringa con el adaptador Luer Lock realizando un movimiento giratorio.



6. Retirar la cubierta de plástico de la aguja.
7. Mantener la jeringa con la aguja apuntando hacia arriba y comprobar que no hay burbujas en su interior. Si hubiera burbujas, golpear suavemente la jeringa con el dedo hasta que asciendan a su parte superior.



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



9. La jeringa precargada es para un solo uso.

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 40 mg/ml solución inyectable en vial Aflibercept

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar 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.

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 una enfermedad ocular llamada degeneración macular asociada a la edad neovascular (exudativa) en pacientes adultos, comunmente conocida como DMAE exudativa. 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), los cuales, cuando existen en cantidad excesiva, desencadenan 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.

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.

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:

- Dado que en algunos pacientes la inyección de Eylea puede provocar un aumento de la presión dentro del ojo (presión intraocular) en los 60 minutos siguientes a la inyección, su médico le realizará un seguimiento de la presión ocular después de cada inyección.
- Si sufre glaucoma.
- Si desarrolla una infección en la parte interna del ojo 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 factores de riesgo de padecer una enfermedad ocular especial (desgarro del epitelio pigmentario de la retina) en cuyo caso Eylea se le administrará con precaución.
- Si tiene antecedentes de visión de destellos de luz o partículas flotantes o si de repente aumenta el tamaño y número de partículas flotantes.

Al inyectar inhibidores del VEGF, sustancias parecidas a las que contiene Eylea, en el organismo y no solamente en el ojo, hay un riesgo potencial 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.

Si cualquiera de lo anterior le aplica, consulte a su médico antes de que le administren Eylea.

Niños y adolescentes

No se ha estudiado el uso de Eylea en niños y adolescentes menores de 18 años, porque la DMAE exudativa es una enfermedad que ocurre únicamente en personas de edad avanzada. Por tanto, no procede el uso de Eylea para DMAE exudativa 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

- No hay experiencia con el uso de Eylea en mujeres embarazadas. No se recomienda 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.
- No se recomienda el uso de Eylea durante la lactancia, porque se desconoce si Eylea pasa a la leche materna. Consulte a su médico antes de iniciar el 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 dosis, por lo que se considera 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 (50 microlitros).

Eylea se administra en forma de inyección en el interior del ojo (inyección intravítrea), empezando con una inyección mensual para las tres primeras dosis, seguido de una inyección cada dos meses.

Tras los 12 primeros meses de tratamiento con Eylea, el intervalo entre tratamientos puede ampliarse hasta cada tres meses, en función de la exploración realizada por su médico.

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

Antes de la inyección, su médico utilizará un colirio desinfectante para limpiarle el ojo cuidadosamente para prevenir una infección. Su médico también le administrará un anestésico local para reducir o prevenir cualquier dolor que pudiera sentir durante la inyección.

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.

A continuación se incluye una lista con los efectos adversos más graves relacionados con el procedimiento de inyección.

Poco frecuentes (*pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas*):

- infección o inflamación en el interior del ojo (endofthalmitis)
- enturbiamiento del cristalino debido a lesión (catarata traumática)
- aumento temporal de la presión en el interior del ojo

Además podrían producirse reacciones alérgicas generalizadas (hipersensibilidad).

Si nota algunos de estos efectos adversos, consulte inmediatamente a su médico.

A continuación se incluye una lista de los efectos adversos más frecuentes

Muy frecuentes (*pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas*):

- sangre en el ojo debido al sangrado de pequeños vasos sanguíneos en las capas externas del ojo (hemorragia conjuntival)
- dolor ocular

Frecuentes (*pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas*):

- desprendimiento de la sustancia similar a un gel que se encuentra en el interior del ojo de la retina (desprendimiento vítreo)
- manchas que se desplazan con la visión (partículas flotantes)

A continuación se incluye una lista de los demás efectos adversos que se han comunicado como posiblemente relacionados con el procedimiento de inyección o al medicamento:

Frecuentes (*pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas*):

- disminución de la agudeza visual (desprendimiento de la retina, desgarro del epitelio pigmentario de la retina, desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina)
- degeneración de la retina
- visión borrosa (catarata nuclear)
- enturbiamiento del cristalino (catarata subcapsular)
- daños en la capa superficial del globo ocular (abrasión corneal)
- hinchazón de la capa superficial del globo ocular (edema corneal)
- dolor en el lugar de inyección
- 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 (hiperemia ocular, hiperemia conjuntival)

Poco frecuentes (*pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas*):

- sangrado en el gel transparente que llena el espacio entre la retina y el cristalino del ojo (hemorragia vítrea)
- enturbiamiento del cristalino (catarata cortical)
- molestias/visión borrosa (desgarro de la retina, opacidad lenticular)
- daños en la capa superficial del globo ocular (erosión en la córnea, defecto en el epitelio de la córnea)
- irritación en el lugar de inyección
- sensación anormal en el ojo
- irritación en el párpado
- inflamación en determinadas partes del ojo (vitritis, uveítis, iritis, iridociclitis, partículas flotantes en la cámara anterior)

Raros (*pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas*)

- pus en el ojo (hipopion)

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 que recibían tratamiento con medicamentos anticoagulantes. Este aumento de la incidencia fue comparable en los pacientes tratados con ranibizumab y con Eylea.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

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.
- Antes del uso, el vial sin abrir puede conservarse a temperatura ambiente (por debajo de 25°C) durante un máximo de 24 horas.
- Conservar el vial en la caja 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 100 microlitros, equivalente a 4 mg de aflibercept. Un vial proporciona una dosis de 2 mg de aflibercept en 50 microlitros.
- Los demás componentes son: polisorbato 20, dihidrógenofosfato de sodio monohidrato (para el ajuste de pH), hidrogenofosfato de sodio heptahidrato (para el ajuste de pH), cloruro de sodio, sacarosa, agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Eylea es una solución inyectable (solución) en vial (4 mg/100 microlitros). La solución es de incolora a amarillo pálido.

Envase con 1 vial.

Titular de la autorización de comercialización

Bayer Pharma AG
D-13342 Berlin
Alemania

Responsable de la fabricación

Bayer Pharma AG
Müllerstraße 178
D-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)2-81 401 01

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 ΑΒΕΕ
Τηλ: +30-210-618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer Santé
Tél: +33-(0)3-28 16 34 00

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353-(0)1-2999 313

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

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-(0)297-28 06 66

Norge

Bayer AS
Tlf: +47-24 11 18 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 S.A.
Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL
Tel: +40-(0)21-528 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

Bayer plc
Tel: +44-(0)1635-563000

Lietuva

UAB Bayer

Tel: +370-5-233 68 68

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}

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:

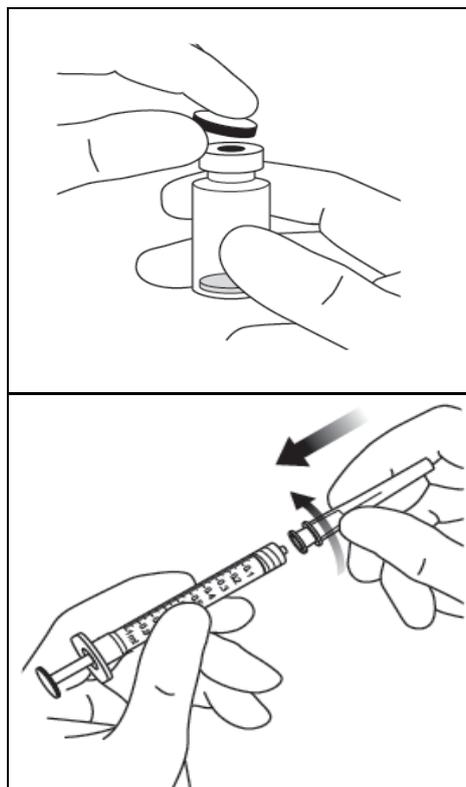
Cada vial debe utilizarse para el tratamiento de un solo ojo.

Antes de la administración, la solución debe inspeccionarse visualmente para detectar la presencia de partículas, un cambio de color o cualquier cambio en el aspecto físico. Si observa cualquiera de ellos, no utilice el medicamento.

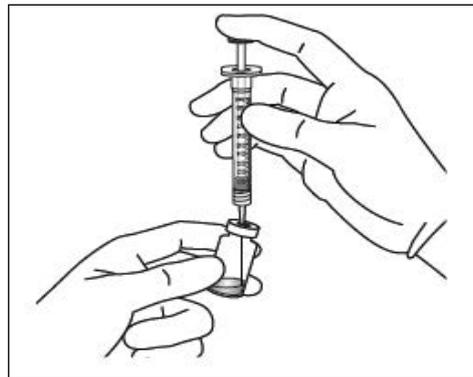
Antes del uso, el vial sin abrir de Eylea puede conservarse a temperatura ambiente (por debajo de 25°C) durante un máximo de 24 horas. Tras la apertura del vial, proceda bajo condiciones asépticas. Para la inyección intravítrea debe usarse una aguja de inyección de 30 G x ½ pulgada (1,27 cm).

Instrucciones de uso de los viales

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.

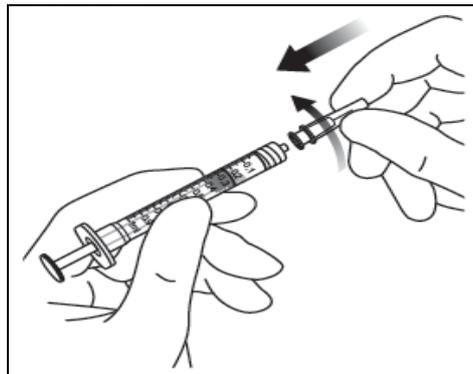


- Utilizando una técnica aséptica, traspasar la totalidad del contenido del vial de Eylea a la jeringa, manteniendo el vial en posición vertical y ligeramente inclinada para facilitar la extracción completa. Para evitar la introducción de aire, asegurar que el bisel de la aguja con filtro se sumerge 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.

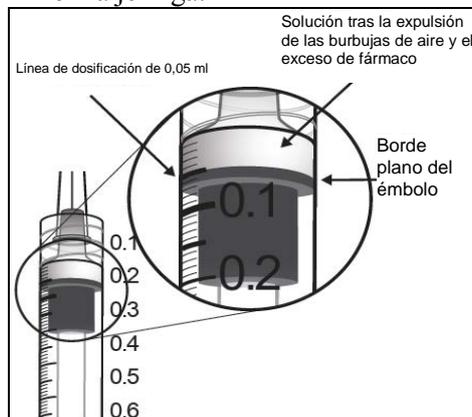
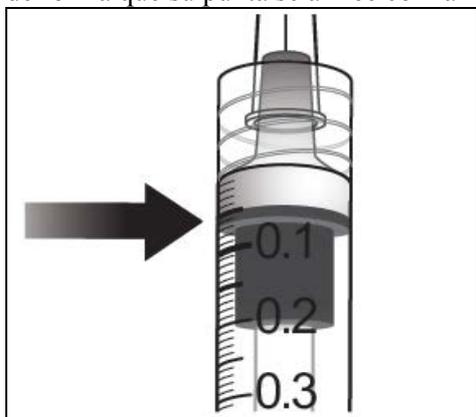
- Utilizando una técnica aséptica, acoplar firmemente una aguja de inyección de 30 G x ½ pulgada (1,27 cm) a la punta de la jeringa con el adaptador Luer Lock realizando un movimiento giratorio.



- Cuando esté preparado para la administración de Eylea, retirar la cubierta de plástico de la aguja.
- 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.



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



- Los viales son para un solo uso. 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.