

Eydenzelt[®] **(aflibercepte)**

**Celltrion Healthcare Distribuição de Produtos
Farmacêuticos do Brasil Ltda.**

**Solução injetável
40 mg/mL**

DESTINAÇÃO COMERCIAL

aflibercepte**I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO****Eydenzelt®
aflibercepte**

Eydenzelt® é um medicamento biossimilar desenvolvido para ser altamente semelhante ao Eylea®. O desenvolvimento do Eydenzelt® demonstrou que ele é comparável ao Eylea® em termos de qualidade, segurança e eficácia.

APRESENTAÇÃO**Eydenzelt® 40 mg/mL solução injetável no frasco-ampola**

- Cada embalagem contém 1 frasco-ampola com volume nominal de enchimento de 0,283 mL, acompanhado de uma agulha com filtro 18G.

VIA INTRAVÍTEA**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO****Eydenzelt® 40 mg/mL solução injetável no frasco-ampola**

- Cada frasco-ampola fornece quantidade suficiente para uma dose única de 0,050 mL contendo 2 mg de aflibercepte.

* aflibercepte é uma proteína de fusão recombinante que consiste em porções dos domínios extracelulares 1 e 2 do receptor do Fator de Crescimento Endotelial Vascular Humano (VEGF) fundidas à porção Fc da IgG1 humana e formulada como uma solução isosmótica para administração intravítrea.

Excipientes: polissorbato 20, histidina, cloridrato de histidina monoidratado, cloreto de sódio, trealose e água para injetáveis.

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, basicamente “isento de sódio”.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Eydenzelt® (aflibercepte) é indicado para o tratamento de:

- Degeneração macular relacionada à idade, neovascular (DMRI) (úmida);
- Deficiência visual devido ao edema macular secundário à oclusão da veia da retina [oclusão da veia central da retina (OVCR) ou oclusão de ramo da veia da retina (ORVR)];
- Deficiência visual devido ao edema macular diabético (EMD);
- Deficiência visual devido à neovascularização coroidal miópica (NVC miópica).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eydenzelt® é um medicamento biológico desenvolvido pela via de comparabilidade (biossimilar). O programa de desenvolvimento do produto foi projetado para demonstrar a comparabilidade entre **Eydenzelt®** e o medicamento comparador Eylea®.

* **Medicamento biológico comparador (produto comparador):** Eylea® (aflibercepte), registrado por Bayer S.A.

➤ **Degeneração macular relacionada à idade (DMRI) do tipo neovascular ou úmida**

A segurança e a eficácia de Eylea® foram analisadas em dois estudos randomizados, multicêntricos, duplo-cegos, ativamente controlados em pacientes com DMRI úmida (VIEW 1 e VIEW 2). Um total de 2412 pacientes tratados e avaliados quanto à eficácia (1817 com Eylea®). As idades dos pacientes variaram de 49 a 99 anos, com média de 76 anos. Nestes estudos clínicos, aproximadamente 89% (1616/1817) dos pacientes randomizados para o

aflibercepte

tratamento com Eylea® tinham 65 anos ou mais, e aproximadamente 63% (1139/1817) tinham 75 anos ou mais. Em cada estudo clínico, os pacientes foram randomicamente distribuídos numa proporção de 1:1:1:1 para 1 dos 4 regimes de dose a seguir:

- 1) 2 mg de Eylea® administrados a cada 8 semanas, após 3 doses mensais iniciais (2Q8 de Eylea®);
- 2) 2 mg de Eylea® administrados a cada 4 semanas (2Q4 de Eylea®);
- 3) 0,5 mg de Eylea® administrado a cada 4 semanas (0,5Q4 de Eylea®);
- 4) 0,5 mg de ranibizumabe administrado a cada 4 semanas (0,5Q4 de ranibizumabe).

No segundo ano dos estudos, os pacientes continuaram a receber a dose para a qual foram inicialmente randomizados, contudo em uma frequência modificada, indicada através da avaliação dos resultados visuais e anatômicos, com intervalo máximo de dose de 12 semanas, definida no protocolo.

Em ambos os estudos, o desfecho de eficácia primária foi a proporção de pacientes estabelecida no protocolo que mantiveram a visão, definido como perda menor que 15 letras de acuidade visual na semana 52, desde o período basal.

No estudo VIEW1, na semana 52, 95,1% dos pacientes do grupo de tratamento de 2Q8 de Eylea®, mantiveram a visão, comparado a 94,4% dos pacientes no grupo de 0,5Q4 de ranibizumabe. No estudo VIEW2, na semana 52, 95,6% dos pacientes do grupo de tratamento de 2Q8 de Eylea® mantiveram a visão, comparado a 94,4% dos pacientes no grupo de 0,5Q4 de ranibizumabe. Em ambos os estudos Eylea® demonstrou ser não inferior e clinicamente equivalente ao grupo de 0,5Q4 de ranibizumabe.

Resultados detalhados das análises combinadas de ambos os estudos são apresentados na Tabela 1 e na Figura 1 a seguir.

Tabela 1 - Resultados de eficácia na Semana 52 (análise primária) e na Semana 96; dados combinados dos estudos VIEW1 e VIEW2^{B)}

Resultados de Eficácia	2Q8 de Eylea ^{®E)} (Eylea [®] 2 mg a cada 8 semanas após 3 doses iniciais mensais) (N=607)		0,5Q4 de ranibizumabe (ranibizumabe 0,5 mg a cada 4 semanas) (N= 595)	
	Semana 52	Semana 96	Semana 52	Semana 96
Número médio de injeções desde o período basal	7,6	11,2	12,3	16,5
Número médio de injeções da semana 52 a 96		4,2		4,7
Proporção de pacientes que perdeu menos que 15 letras a partir do período basal (PPS ^{A)}	95,33% ^{B)}	92,42%	94,42% ^{B)}	91,60%
Diferença ^{C)} (95% IC) ^{D)}	0,9% (-1,7; 3,5) ^{F)}	0,8% (-2,3; 3,8) ^{F)}		
Alteração Média da BCVA em relação ao período basal conforme medida pela pontuação de letras da tabela de ETDRS ^{A)}	8,40	7,62	8,74	7,89
Diferença na média de alteração de LS ^{A)} (letras ETDRS) ^{C)} (95% IC) ^{D)}	-0,32 (-1,87; 1,23)	-0,25 (-1,98; 1,49)		
Número de pacientes que ganharam pelo menos 15 letras a partir do período basal	30,97%	33,44%	32,44%	31,60%
Diferença ^{C)}	-1,5%	1,8%		

aflibercepte

Resultados de Eficácia	2Q8 de Eyllia® ^{E)} (Eyllia® 2 mg a cada 8 semanas após 3 doses iniciais mensais) (N=607)		0,5Q4 de ranibizumabe (ranibizumabe 0,5 mg a cada 4 semanas) (N= 595)	
	Semana 52	Semana 96	Semana 52	Semana 96
(95% IC) ^{D)}	(-6,8; 3,8)	(-3,5; 7,1)		

A) BCVA: *Best Corrected Visual Acuity* (Melhor Acuidade Visual Corrigida)

ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (Estudo do Tratamento Precoce da Retinopatia Diabética)

LS: *Least square* quer dizer médias dos quadrados mínimos derivados de ANCOVA.

PPS: *Per Protocol Set* (Conjunto por Protocolo)

B) FAS: *Full analysis set* (Conjunto Completo para análise),

LOCF = *Last Observation Carried Forward* – (Observação mais recente) para todas as análises exceto proporção de pacientes que mantiveram a acuidade visual na semana 52 que é o conjunto por protocolo (PPS).

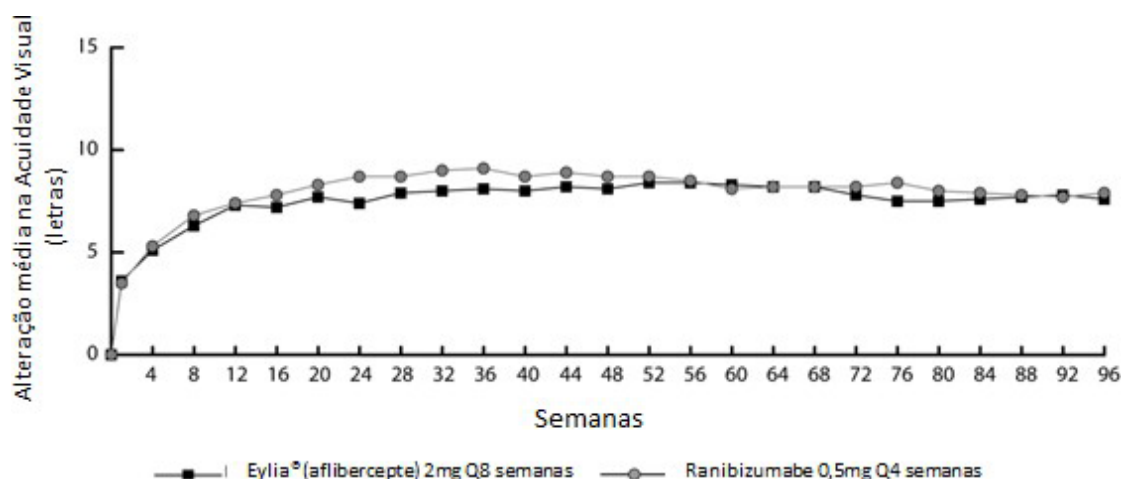
C) A diferença é o valor do grupo de Eyllia® menos o valor do grupo de ranibizumabe. O valor positivo favorece Eyllia®.

D) Intervalo de Confiança (IC) calculado pela aproximação normal.

E) Após o início do tratamento com três doses mensais.

F) Um intervalo de confiança situado totalmente acima de -10%, indica a não inferioridade de Eyllia® em relação ao ranibizumabe.

Figura 1 - Alteração média na acuidade visual a partir dos valores basais até a Semana 96, dados combinados dos estudos VIEW1 e VIEW2



Em uma análise combinada de dados dos estudos VIEW1 e VIEW2, Eyllia® demonstrou alterações clinicamente significativas a partir do período basal no desfecho de eficácia secundária pré-especificado no questionário do *National Eye Institute Visual Function* (NEI VFQ-25), sem diferenças clinicamente significativas em relação ao ranibizumabe. A magnitude destas alterações foi similar àquelas vistas nos estudos publicados, que corresponderam ao ganho de 15 letras na Melhor Acuidade Visual Corrigida (BCVA - *Best Corrected Visual Acuity*).

No segundo ano dos estudos, a eficácia foi em geral mantida até a última avaliação na semana 96, e em 2-4% dos pacientes foi necessário aplicar todas as injeções mensalmente, e um terço dos pacientes precisou de pelo menos uma injeção com intervalo de tratamento de somente um mês.

Diminuições na área média de neovascularização coroidal (NVC) foram evidentes em todos os grupos de dose em ambos os estudos.

Os resultados de eficácia em todos os subgrupos avaliáveis (por exemplo: idade, sexo, raça, acuidade visual basal, tipo de lesão, tamanho da lesão), em cada estudo e na análise combinada, foram consistentes com os resultados nas populações gerais.

ALTAIR foi um estudo de 96 semanas multicêntrico, randomizado, aberto com 247 pacientes japoneses sem tratamento prévio para DMRI do tipo neovascular ou úmida, desenhado para avaliar a eficácia e segurança de Eyllia® seguindo dois intervalos de ajustes diferentes (2 semanas e 4 semanas) do regime de dose de tratar e

aflibercepte

estender.

Todos os pacientes receberam doses mensais de 2 mg de Eylia® por 3 meses, seguido de uma injeção após mais 2 meses de intervalo. Na semana 16, os pacientes foram randomizados 1:1 em dois grupos de tratamento: 1) Regime de tratar e estender de Eylia® com 2 semanas de ajuste e 2) Regime de tratar e estender de Eylia® com 4 semanas de ajuste. A extensão ou diminuição do intervalo de tratamento foi decidida baseada no critério visual e/ou anatômico definido em protocolo com intervalo máximo de 16 semanas para ambos os grupos.

O desfecho primário de eficácia foi uma mudança média na Melhor Acuidade Visual Corrigida (BCVA - *Best Corrected Visual Acuity*) a partir do período basal até a semana 52. O desfecho secundário de eficácia foi a proporção de pacientes que não perderam ≥ 15 letras e a proporção de pacientes que ganharam no mínimo 15 letras na Melhor Acuidade Visual Corrigida (BCVA - *Best Corrected Visual Acuity*) a partir do período basal até a semana 52.

Na semana 52, pacientes do braço regime tratar e estender com ajuste de 2 semanas ganharam uma média de 9,0 letras desde o período basal em comparação a 8,4 letras para aqueles do grupo de 4 semanas de ajuste [diferença média de LS em letras (95% IC): -0,4 (-3,8; 3,0), ANCOVA]. A proporção de pacientes que não perderam ≥ 15 letras nos dois braços de tratamento foi semelhante (96,7% no grupo de ajuste de 2 semanas e 95,9% no grupo de ajuste de 4 semanas). A proporção de pacientes que ganharam ≥ 15 letras na semana 52 foi 32,5% no grupo de ajuste de 2 semanas e 30,9% no grupo de ajuste de 4 semanas. A proporção de pacientes que estenderam o intervalo de tratamento para 12 semanas ou mais foi 42,3% no grupo de ajuste de 2 semanas e 49,6% no grupo de ajuste de 4 semanas. Além disso, no grupo de ajuste de 4 semanas 40,7% dos pacientes foram estendidos para 16 semanas de intervalo. Na última visita até a semana 52, 56,8% e 57,8% dos pacientes do grupo de ajuste de 2 semanas e 4 semanas, respectivamente, tiveram sua próxima injeção agendada para um intervalo de 12 semanas ou mais.

No segundo ano do estudo, a eficácia foi mantida em geral até e incluindo a última avaliação na semana 96, com um ganho médio de 7,6 letras desde período basal para o grupo de 2 semanas de ajuste e 6,1 letras para o grupo de 4 semanas de ajuste. A proporção de pacientes que estendeu seu intervalo de tratamento para 12 semanas ou mais foi 56,9% no grupo de ajuste de 2 semanas e 60,2% no grupo de ajuste de 4 semanas. Na última visita anterior a semana 96, 64,9% e 61,2% dos pacientes nos grupos de 2 semanas e 4 semanas de ajuste, respectivamente, tiveram sua próxima injeção agendada em um intervalo de 12 semanas ou mais. Durante o segundo ano de tratamento os pacientes em ambos os grupos de 2 semanas e 4 semanas de ajuste receberam uma média de 3,6 e 3,7 injeções, respectivamente. Durante o período de tratamento de 2 anos os pacientes receberam uma média de 10,4 injeções.

Perfis de segurança ocular e sistêmica foram semelhantes à segurança observada nos estudos pivotais VIEW1 e VIEW2.

➤ **Edema macular secundário à oclusão da veia central da retina (OVCR)**

A segurança e a eficácia de Eylia® foram analisadas em dois estudos randomizados, multicêntricos, duplo-cegos, controlados por injeções simuladas, em pacientes com edema macular secundário à OVCR (COPERNICUS e GALILEO). Um total de 358 pacientes foram tratados e avaliados quanto à eficácia (217 com Eylia®). A idade dos pacientes variou de 22 a 89 anos, com média de 64 anos. Nos estudos de OVCR, aproximadamente 52% (112/217) dos pacientes randomizados ao tratamento com Eylia® tinham 65 anos ou mais, e aproximadamente 18% (38/217) tinham 75 anos ou mais. Em ambos os estudos, os pacientes foram distribuídos randomicamente em uma razão de 3:2 nos grupos de 2 mg de Eylia® administrados a cada 4 semanas (2Q4) ou no grupo controle recebendo injeções simuladas a cada 4 semanas num total de 6 injeções.

Após 6 meses de injeções mensais consecutivas, os pacientes receberam tratamento somente se fossem preenchidos os critérios pré-especificados para retratamento, exceto para os pacientes do grupo controle do estudo GALILEO, que continuaram a receber injeções simuladas (controle para controle) até a semana 52. Deste ponto em diante, todos os pacientes foram tratados se o critério pré-especificado fosse atendido.

Em ambos os estudos, o desfecho de eficácia primária foi a proporção de pacientes que ganhou pelo menos 15 letras em BCVA na semana 24, comparando-se com os valores basais. Uma variável de eficácia secundária foi a alteração na acuidade visual na semana 24 comparada com valores basais.

A diferença entre os grupos de tratamento foi estatisticamente significativa a favor de Eylia® em ambos os estudos pivotais. A melhora máxima na acuidade visual foi alcançada no mês 3 com estabilização subsequente do efeito sobre a acuidade visual e a espessura central da retina (ECR) até o mês 6. A diferença estatisticamente significativa foi mantida até a semana 52.

Resultados detalhados das análises de ambos os estudos são apresentados na Tabela 2 e na Figura 2 a seguir.

Tabela 2 - Resultados de eficácia na semana 24, na semana 52 e na semana 76/100 (conjunto completo de análises com LOCFC) nos estudos COPERNICUS e GALILEO

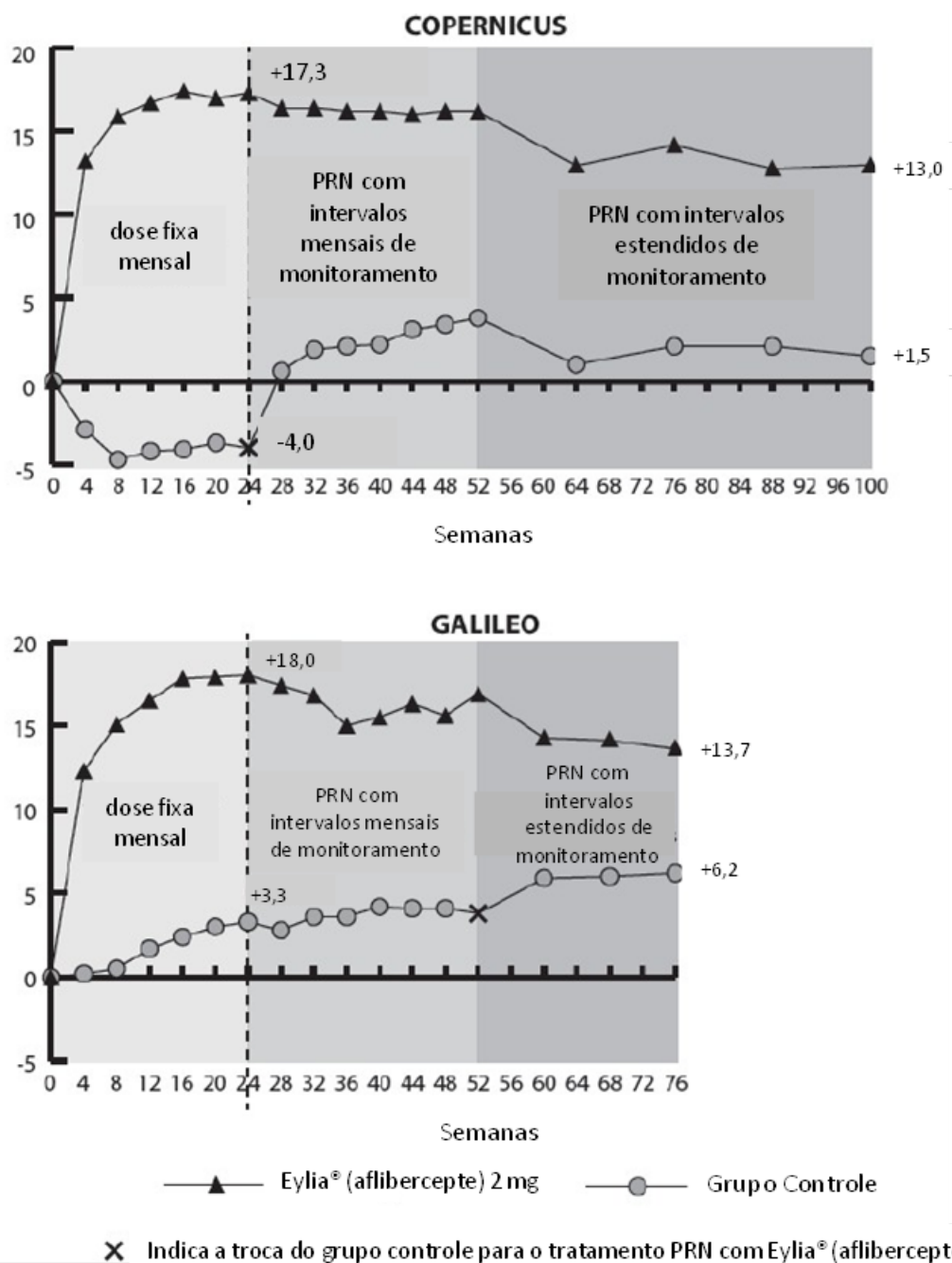
aflibercepte

Resultados de eficácia	COPERNICUS					
	24 Semanas		52 Semanas		100 Semanas	
	Controle (N = 73)	Eylia® 2mg Q4 (N = 114)	Controle ^{E)} (N = 73)	Eylia® 2mg (N = 114)	Controle ^{E, F)} (N = 73)	Eylia® ^{F)} 2 mg (N = 114)
Proporção de pacientes que ganhou pelo menos 15 letras a partir de valores basais	12%	56%	30%	55%	23,3%	49,1%
Diferença ponderada ^{A, B, E)} (IC de 95%)		44,8% (33,0; 56,6)		25,9% (11,8; 40,1)		26,7% (13,1; 40,3)
Valor-p		p < 0,0001		p = 0,0006		p = 0,0003
Alteração média da BCVA ^{C)} em relação ao período basal medida pela pontuação de letras da tabela de ETDRS ^{C)} (SD)	-4,0 (18,0)	17,3 (12,8)	3,8 (17,1)	16,2 (17,4)	1,5 (17,7)	13,0 (17,7)
Diferença na média LS ^{A, C, D, E)} (IC de 95%)		21,7 (17,4; 26,0)		12,7 (7,7; 17,7)		11,8 (6,7; 17,0)
Valor-p		p < 0,0001		p < 0,0001		p < 0,0001
Resultados de eficácia	GALILEO					
	24 Semanas		52 Semanas		76 Semanas	
	Controle (N = 68)	Eylia® 2mg Q4 (N = 103)	Controle (N = 68)	Eylia® 2mg (N = 103)	Controle ^{G)} (N = 68)	Eylia® ^{G)} 2 mg (N = 103)
Proporção de pacientes que ganhou pelo menos 15 letras a partir de valores basais	22%	60%	32%	60%	29,4%	57,3%
Diferença ponderada ^{A, B, E)} (IC de 95%)		38,3% (24,4; 52,1)		27,9% (13,0; 42,7)		28,0% (13,3; 42,6)
Valor-p		p < 0,0001		p = 0,0004		p = 0,0004
Alteração média da BCVA ^{C)} em relação ao período basal medida pela pontuação de letras da tabela de ETDRS ^{C)} (SD)	3,3 (14,1)	18,0 (12,2)	3,8 (18,1)	16,9 (14,8)	6,2 (17,7)	13,7 (17,8)
Diferença na média LS ^{A, C, D, E)} (IC de 95%)		14,7 (10,8; 18,7)		13,2 (8,2; 18,2)		7,6 (2,1; 13,1)
Valor-p		p < 0,0001		p < 0,0001		p = 0,0070

- A) A diferença é Eyليا® 2 mg Q4 semanas menos controle
- B) A diferença e o intervalo de confiança (IC) são calculados usando o teste de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) ajustado por região (América *versus* demais países do mundo para COPERNICUS e Europa *versus* Ásia/Pacífico para GALILEO) e categoria de base BCVA ($> 20/200$ e $\leq 20/200$)
- C) BCVA: *Best Corrected Visual Acuity* (Melhor Acuidade Visual Corrigida)
ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (Estudo do Tratamento Precoce da Retinopatia Diabética)
LOCF: *Last Observation Carried Forward* (Observação mais recente)
SD: *Standard Deviation* (Desvio Padrão)
LS: *Least square* quer dizer médias dos quadrados mínimos derivadas de ANCOVA
- D) A diferença média LS e o intervalo de confiança (IC) baseados em modelo ANCOVA com fatores de grupo de tratamento, região (América *versus* demais países do mundo para COPERNICUS e Europa *versus* Ásia/Pacífico para GALILEO) e categoria de base BCVA ($> 20/200$ e $\leq 20/200$)
- E) No estudo COPERNICUS, pacientes do grupo controle poderiam receber Eyليا®, conforme necessário, a cada 4 semanas durante a semana 24 até a semana 52; pacientes tiveram visitas a cada quatro semanas.
- F) No estudo COPERNICUS, tanto o grupo controle quanto o grupo Eyليا® 2 mg receberam Eyليا® conforme necessário a cada 4 semanas iniciando na semana 52 até a semana 96; pacientes tiveram visitas mandatórias trimestrais mas poderiam ter sido vistos tão frequentemente quanto a cada quatro semanas, se necessário.
- G) No estudo GALILEO, tanto o grupo controle quanto o grupo Eyليا® 2mg receberam Eyليا® conforme necessário a cada oito semanas iniciando na semana 52 até a semana 68; pacientes tiveram visitas mandatórias a cada 8 semanas.

aflibercepte

Figura 2 - Alteração média dos valores basais até a semana 76/100 na acuidade visual por grupo de tratamento para os estudos COPERNICUS e GALILEO (Conjunto Completo de Análises)



No estudo GALILEO, 86,4% (n=89) dos pacientes no grupo com Eylia® e 79,4% (n=54) do grupo com injeções simuladas tiveram OVCR com perfusão no período basal. Na semana 24, esta proporção era 91,8% (n=89) no grupo com Eylia® e 85,5% (n=47) no grupo com injeções simuladas. Estas proporções foram mantidas na semana 76, com 84,3% (n=75) dos pacientes do grupo com Eylia® e 84% (n=42) no grupo com injeções simuladas.

No estudo COPERNICUS, 67,5% (n=77) dos pacientes no grupo com Eylia® e 68,5% (n=50) dos pacientes no grupo com injeções simuladas tinham OVCR com perfusão no período basal. Na semana 24, esta proporção era de 87,4% (n=90) no grupo com Eylia® e 58,6% (n=34) no grupo com injeções simuladas. Estas proporções foram mantidas na semana 100 com 76,8% (n=76) dos pacientes no grupo com Eylia® e 78% (n=39) no grupo com injeções simuladas. Pacientes do grupo com as injeções simuladas foram elegíveis a receber Eylia® a partir da

aflibercepte

semana 24.

O efeito benéfico do tratamento com Eyleia® sobre a função visual foi similar no período basal entre os subgrupos de pacientes perfundidos e não-perfundidos. Os efeitos do tratamento em outros subgrupos avaliáveis (por exemplo: idade, sexo, raça, acuidade visual basal, duração da OVCR) em cada estudo foram, em geral, consistentes com os resultados nas populações gerais.

Na análise combinada dos dados dos estudos COPERNICUS e GALILEO, Eyleia® demonstrou alterações clinicamente significativas desde o período basal nos desfechos secundários de eficácia pré-especificados no questionário do *National Eye Institute Visual Function* (NEI VFQ-25). A magnitude destas alterações foi semelhante àquela observada nos estudos publicados, a qual correspondia a um ganho de 15 letras na Melhor Acuidade Visual Corrigida (BCVA).

➤ **Edema macular secundário à oclusão de ramo da veia da retina (ORVR)**

A segurança e a eficácia de Eyleia® foram avaliadas em um estudo randomizado, multicêntrico, duplo-cego, ativamente controlado, em pacientes com edema macular secundário à ORVR (VIBRANT), que incluiu oclusão da veia hemirretiniana (OVHR). Um total de 181 pacientes foi tratado e avaliado quanto à eficácia no estudo VIBRANT (91 com Eyleia®). A idade dos pacientes variou de 42 a 94 anos, com média de 65 anos. No estudo ORVR, aproximadamente 58% (53/91) dos pacientes randomizados para o tratamento com Eyleia® tinham 65 anos ou mais, e aproximadamente 23% (21/91) tinham 75 anos ou mais. No estudo, os pacientes foram aleatoriamente distribuídos numa proporção 1:1 para os grupos com 2 mg de Eyleia® administrados a cada 8 semanas (2Q8) após 6 injeções mensais iniciais, ou para fotocoagulação a laser administrada no período basal (grupo controle com laser). Os pacientes do grupo controle com laser puderam receber fotocoagulação a laser adicional (chamado “tratamento de resgate com laser”) com início na semana 12, com um intervalo mínimo de 12 semanas. Baseado no critério pré-especificado, pacientes do grupo com laser puderam receber tratamento de resgate com Eyleia® 2mg desde a semana 24, administrada a cada 4 semanas, por 3 meses, seguidos de intervalos de 8 semanas.

No estudo VIBRANT, o desfecho de eficácia primária foi a proporção de pacientes que ganhou ao menos 15 letras na BCVA na semana 24 em comparação ao período basal e o grupo tratado com Eyleia® foi superior ao grupo controle com laser.

Um desfecho de eficácia secundário foi a alteração da acuidade visual na semana 24, comparada ao período basal, que foi estatisticamente significativa a favor de Eyleia® no estudo VIBRANT. O curso da melhora visual foi rápido e a melhora máxima foi alcançada em 3 meses com manutenção do efeito até o mês 12.

No grupo com *laser*, 67 pacientes receberam tratamento de resgate com Eyleia® com início na semana 24 (Controle Ativo/ Grupo Eyleia® 2 mg) que resultou na melhora da acuidade visual em cerca de 5 letras, da semana 24 até a semana 52.

Os resultados detalhados da análise do estudo VIBRANT são mostrados na Tabela 3 e na Figura 3 a seguir.

Tabela 3 - Resultados de eficácia na semana 24 e na semana 52 (Conjunto completo de análises com LOCF) no estudo VIBRANT

Resultados de Eficácia	VIBRANT			
	24 Semanas		52 Semanas	
	Eyleia® 2 mg Q4 (N = 91)	Controle ativo (laser) (N = 90)	Eyleia® 2 mg Q8 (N = 91) ^{D)}	Controle ativo ^{E)} (N = 90)
Proporção de pacientes que ganharam, pelo menos, 15 letras a partir do período basal (%)	52,7%	26,7%	57,1%	41,1%
Diferença ponderada ^{A, B)} (%) (IC de 95%)	26,6% (13,0; 40,1)		16,2% (2,0; 30,5)	

Resultados de Eficácia	VIBRANT			
	24 Semanas		52 Semanas	
	Eylia [®] 2 mg Q4 (N = 91)	Controle ativo (laser) (N = 90)	Eylia [®] 2 mg Q8 (N = 91) ^{D)}	Controle ativo ^{E)} (N = 90)
Valor-p	p=0,0003		p=0,0296	
Alteração média na BCVA conforme medida pela pontuação de letras da tabela ETDRS, a partir do período basal (SD)	17,0 (11,9)	6,9 (12,9)	17,1 (13,1)	12,2 (11,9)
Diferença na média dos Quadrados Mínimos (LS) ^{A, C)} (IC de 95%)	10,5 (7,1; 14,0)		5,2 (1,7; 8,7)	
Valor-p	p<0,0001		(p = 0,0035) ^{F)}	

A) A diferença é Eylia[®] 2 mg Q4 semanas, menos o controle por *laser*

B) A diferença e o IC de 95% são calculados usando o esquema ponderado Mantel-Haenszel ajustado para a região (América do Norte vs. Japão) e a categoria da BCVA no período basal (> 20/200 e < 20/200).

C) Diferença média de LS e IC de 95% baseado no modelo ANCOVA com o grupo de tratamento, a categoria da BCVA no período basal (> 20/200 e < 20/200) e a região (América do Norte vs. Japão) como efeitos fixos, e a BCVA no período basal como covariável.

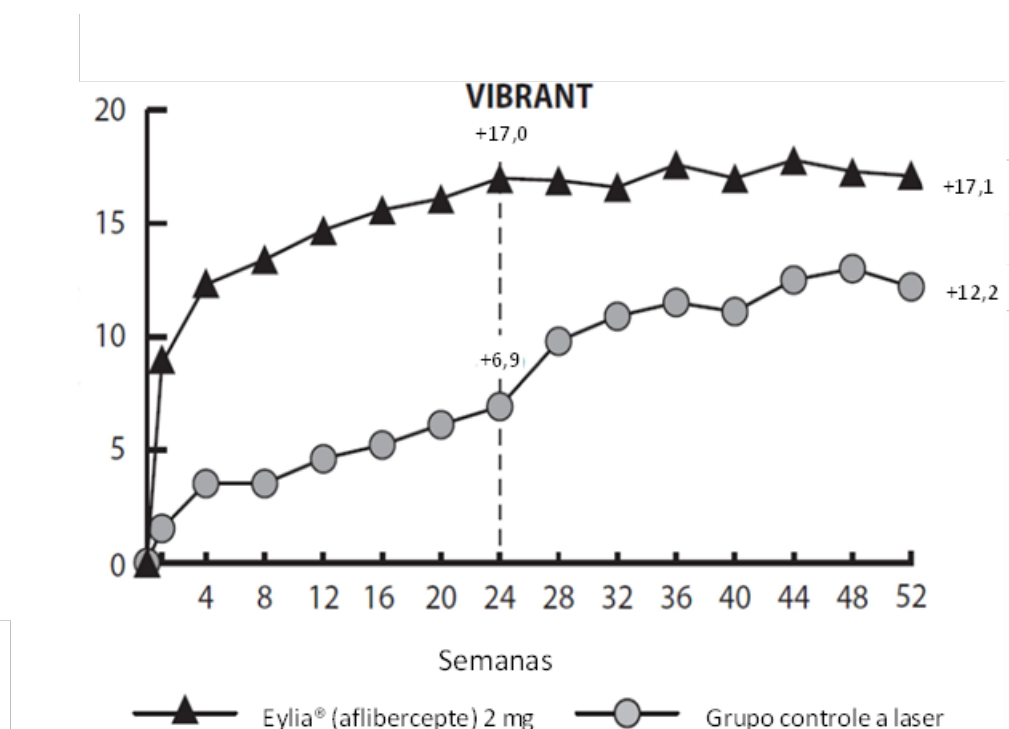
D) A partir da semana 24, o intervalo de tratamento no grupo tratado com Eylia[®] foi estendido, para todos os pacientes, de 4 semanas para 8 semanas até a semana 48.

E) A partir da semana 24, os pacientes no grupo com laser puderam receber o tratamento de resgate com Eylia[®], se eles atendessem, pelo menos, um critério de elegibilidade pré-especificado. Um total de 67 pacientes neste grupo recebeu o tratamento de resgate com Eylia[®]. O regime fixo para o resgate com Eylia[®] foi de três vezes Eylia[®] 2 mg a cada 4 semanas, seguido de injeções a cada 8 semanas.

F) Valor-p nominal

Figura 3 - Alteração média na BCVA conforme medido pela pontuação de letras ETDRS do período basal até a semana 52 no estudo VIBRANT

aflibercepte



A proporção de pacientes perfundidos no grupo com Eyليا® e no grupo com laser no período basal foi 60% e 68%, respectivamente. Na semana 24, esta proporção era 80% e 67%, respectivamente. A proporção de pacientes perfundidos no grupo com Eyليا® foi mantida até a semana 52. No grupo com laser, em que os pacientes eram elegíveis ao tratamento de resgate com Eyليا® a partir da semana 24, a proporção de pacientes perfundidos aumentou para 78% na semana 52.

➤ Edema macular diabético (EMD)

A segurança e a eficácia de Eyليا® foram avaliadas em dois estudos randomizados, multicêntricos, duplo-cegos, ativamente controlados, em pacientes com EMD (VIVID^{DME} e VISTA^{DME}). Um total de 862 pacientes foi tratado e avaliado quanto à eficácia, 576 com Eyليا®. As idades dos pacientes variaram de 23 a 87 anos, com média de 63 anos. Nos estudos de EMD, aproximadamente 47% (268/576) dos pacientes randomizados para tratamento com Eyليا® tinham 65 anos ou mais, e aproximadamente 9% (52/576) tinham 75 anos ou mais. A maioria dos pacientes em ambos os estudos tinham diabetes tipo II.

Em ambos os estudos, os pacientes foram aleatoriamente distribuídos em uma razão de 1:1:1 para 1 dos 3 regimes de dose:

- 1) 2 mg de Eyليا® administrados a cada 8 semanas, após 5 injeções mensais iniciais (2Q8 de Eyليا® [aflibercepte]);
- 2) 2 mg de Eyليا® administrados a cada 4 semanas (2Q4 de Eyليا® [aflibercepte]); e
- 3) Fotocoagulação macular a laser (controle ativo).

Com início na semana 24, os pacientes dentro do limite pré-especificado de perda de visão foram elegíveis para receber tratamento adicional: os pacientes nos grupos de Eyليا® poderiam receber laser e os pacientes no grupo controle poderiam receber Eyليا®.

Em ambos os estudos, o desfecho de eficácia primária foi a alteração média na BCVA a partir do período basal na semana 52, e tanto o grupo 2Q8 de Eyليا® quanto o grupo 2Q4 de Eyليا®, demonstram significância estatística e foram superiores ao grupo controle. Este benefício foi mantido até a semana 100.

Resultados detalhados da análise dos estudos VIVID^{DME} e VISTA^{DME} são mostrados na Tabela 4 e na Figura 4 a seguir.

Tabela 4 - Resultados de eficácia na semana 52 e na semana 100 (conjunto completo de análises com LOCF) no estudo VIVID^{DME} e VISTA^{DME}

aflibercepte

Resultados de eficácia	VIVID ^{DME}			VIVID ^{DME}		
	52 Semanas			100 Semanas		
	Eylia® 2 mg Q8 ^{A)} (n = 135)	Eylia® 2 mg Q4 (n = 136)	Controle Ativo (laser) (n = 132)	Eylia® 2 mg Q8 ^{A)} (n = 135)	Eylia® 2 mg Q4 (n = 136)	Controle Ativo (laser) (n = 132)
Alteração média na BCVA em relação ao período basal medida pela pontuação de letras da tabela de ETDRS ^{E)}	10,7	10,5	1,2	9,4	11,4	0,7
Diferença na média LS ^{B, C, E)} (97,5% IC)	9,1 (6,3; 11,8)	9,3 (6,5; 12,0)		8,2 (5,2; 11,3)	10,7 (7,6; 13,8)	
Proporção de pacientes que ganhou pelo menos 15 letras a partir dos valores basais	33%	32%	9%	31,1%	38,2%	12,1%
Diferença ajustada ^{D, C, E)} (97,5% IC)	24% (13,5; 34,9)	23% (12,6; 33,9)		19,0% (8,0; 29,9)	26,1% (14,8; 37,5)	
Resultados de eficácia	VIVID ^{DME}			VIVID ^{DME}		
	52 Semanas			100 Semanas		
	Eylia® 2 mg Q8 ^{A)} (n = 151)	Eylia® 2 mg Q4 (n = 154)	Controle Ativo (laser) (n = 154)	Eylia® 2 mg Q8 ^{A)} (n = 151)	Eylia® 2 mg Q4 (n = 154)	Controle Ativo (laser) (n = 154)
Alteração média na BCVA em relação ao período basal medida pela pontuação de letras da tabela de ETDRS ^{E)}	10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
Diferença na média LS ^{B, C, E)} (97,5% IC)	10,45 (7,7; 13,2)	12,19 (9,4; 15,0)		10,1 (7,0; 13,3)	10,6 (7,1; 14,2)	
Proporção de pacientes que ganhou pelo menos 15 letras a partir dos valores basais	31%	42%	8%	33,1%	38,3%	13,0%
Diferença ajustada ^{D, C, E)}	23% (13,5; 33,1)	34% (24,1; 44,4)		20,1% (9,6; 30,6)	25,8% (15,1; 36,6)	

aflibercepte

(97,5% IC)						
------------	--	--	--	--	--	--

A) Após o início do tratamento com 5 injeções mensais

B) Média LS e IC baseados em um modelo ANCOVA com medida da BCVA no período basal como uma covariável e um fator para o grupo de tratamento. Adicionalmente, a região (Europa/Austrália vs. Japão) foi incluída como um fator para o estudo VIVID^{DME}, e o histórico de IM e/ou AVC como fator para o estudo VISTA^{DME}.

C) A diferença é o grupo de Eylia® menos o grupo de controle ativo (laser)

D) A diferença com intervalo de confiança (IC) e teste estatístico é calculada usando o esquema de ponderação de Mantel-Haenszel ajustado por região (Europa/Austrália vs. Japão) para o estudo VIVID^{DME} e histórico médico de IM ou AVC para o estudo VISTA^{DME}.

E) BCVA: *Best Corrected Visual Acuity* (Melhor Acuidade Visual Corrigida)

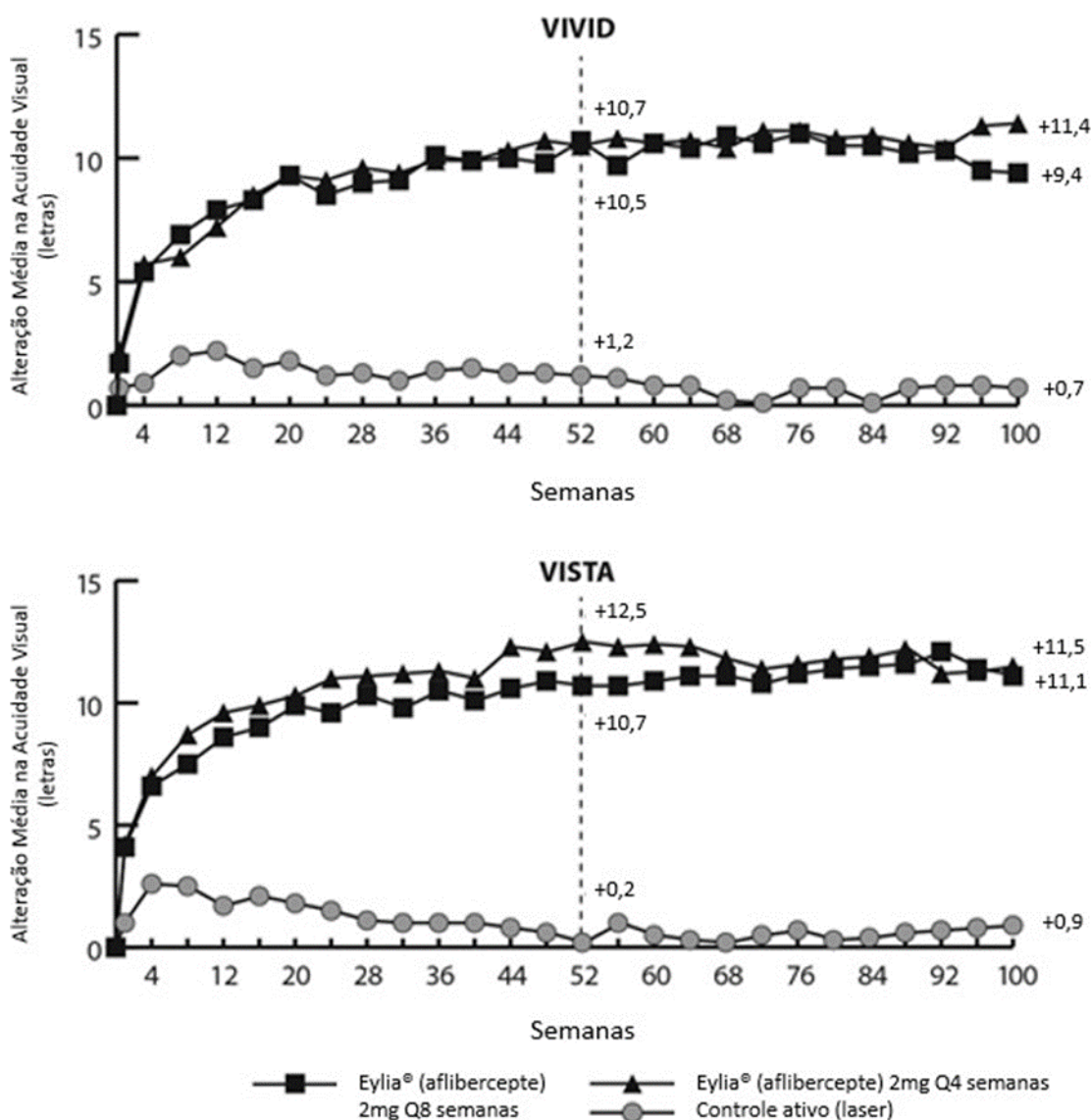
ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (Estudo do Tratamento Precoces da Retinopatia Diabética)

LOCF: *Last Observation Carried Forward* (Observação mais recente)

LS: *Least square* quer dizer médias dos quadrados mínimos derivadas de ANCOVA

IC: Intervalo de confiança.

Figura 4 - Alteração média na BCVA, conforme medido pela pontuação de letras ETDRS do período basal até a semana 100 nos estudos VIVID^{DME} e VISTA^{DME}



aflibercepte

Os efeitos do tratamento nos subgrupos avaliados (por exemplo, idade, sexo, raça, HbA1c no período basal, acuidade visual no período basal, terapia prévia com anti-VEGF) em cada estudo e na análise combinada foram, geralmente, consistentes com os resultados nas populações em geral.

Nos estudos VIVID^{DME} e VISTA^{DME}, 36 (9%) e 197 (43%) pacientes, respectivamente, receberam terapia prévia com anti-VEGF, com um período de intervalo livre de medicação (*wash-out*) de 3 meses ou mais. Os efeitos do tratamento no subgrupo de pacientes que foram previamente tratados com inibidor de VEGF foram similares àqueles observados nos pacientes que eram virgens de tratamento (*naïve*) com inibidor de VEGF.

Pacientes com doença bilateral foram elegíveis para receber tratamento anti-VEGF no olho contralateral se os médicos avaliassem como necessário. No estudo VISTA^{DME}, 217 (70,7%) pacientes tratados com Eylia® receberam injeções bilaterais de Eylia® até a semana 100; no estudo VIVID^{DME}, 97 (35,8%) pacientes tratados com Eylia® receberam um tratamento anti-VEGF diferente no seu olho contralateral.

Um estudo independente comparativo (DRCR.net Protocolo T) utilizou um esquema de dosagem flexível baseado estritamente no OCT e nos critérios de retratamento de visão. No grupo de tratamento com aflibercepte (n=224) na semana 52, este regime de tratamento resultou em pacientes recebendo uma média de 9,2 injeções, que é semelhante ao número de doses administradas no grupo Eylia® 2Q8 nos estudos VIVID^{DME} e VISTA^{DME}, enquanto que a eficácia global do grupo de tratamento com aflibercepte, no Protocolo T, foi comparável ao grupo Eylia® 2Q8 nos estudos VIVID^{DME} e VISTA^{DME}. Foi observado no Protocolo T um ganho médio de 13,3 letras, com 42% dos pacientes ganhando, pelo menos, 15 letras de visão a partir do período basal. Os resultados de segurança demonstraram que as incidências gerais de eventos adversos oculares e não oculares (incluindo eventos tromboembólicos arteriais [ETA]) foram comparáveis em todos os grupos de tratamento em cada um dos estudos e entre os estudos.

O VIOLET foi um estudo multicêntrico, randomizado, aberto e controlado com duração de 100 semanas em 463 pacientes com EMD. Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 1:1:1 para três esquemas de Eylia® para tratamento de EMD após pelo menos um ano de tratamento em intervalos fixos, onde o tratamento foi iniciado com 5 doses mensais consecutivas seguidas de dosagens a cada 2 meses. O estudo avaliou a não inferioridade de:

Eylia® administrado de acordo com um regime de tratar e estender (2T&E) onde os intervalos de tratamento foram mantidos em um mínimo de 8 semanas e gradualmente estendidos com base nos resultados clínicos e anatômicos. Os incrementos e decréscimos dos intervalos de tratamento ficaram a critério do investigador; incrementos de 2 semanas foram recomendados no estudo, e Eylia® dosado conforme necessário (2PRN) onde os pacientes foram observados a cada 4 semanas e injetados quando necessário com base nos resultados clínicos e anatômicos

Em comparação com Eylia® administrado a cada 8 semanas (2Q8) durante o segundo e terceiro ano de tratamento.

O desfecho primário de eficácia (alteração na BCVA desde o início até a semana 52) foi de $0,5 \pm 6,7$ letras no grupo 2T&E e $1,7 \pm 6,8$ letras no grupo 2PRN em comparação com $0,4 \pm 6,7$ letras no grupo 2Q8, alcançando não inferioridade estatística (NI) ($p < 0,0001$ para ambas as comparações; NI margem 4 letras). As mudanças no BCVA desde o início até a semana 100 foram consistentes com os resultados da semana 52: $-0,1 \pm 9,1$ letras no grupo 2T&E e $1,8 \pm 9,0$ letras no grupo 2PRN em comparação com $0,1 \pm 7,2$ letras no grupo 2Q8. O número médio de injeções em 100 semanas foi de 10,0, 11,5 e 12,3 para 2T&E, 2PRN e 2Q8, respectivamente.

Os perfis de segurança ocular e sistêmica em todos os 3 grupos de tratamento foram semelhantes aos observados nos estudos pivotais VIVID e VISTA.

➤ **Neovascularização coroidal miópica (NVC miópica)**

A segurança e a eficácia de Eylia® foram avaliadas em um estudo randomizado, multicêntrico, duplo-cego, controlado por injeções simuladas em pacientes virgens de tratamento, asiáticos, com neovascularização coroidal miópica (NVC miópica). Um total de 121 pacientes foi tratado e avaliado quanto à eficácia (90 com Eylia®). A idade dos pacientes variou de 27 a 83 anos, com média de 58 anos. No estudo de NVC miópica, aproximadamente 36% (33/91) dos pacientes randomizados ao tratamento com Eylia® tinham 65 anos ou mais, e aproximadamente 10% (9/91) tinham 75 anos ou mais.

Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente em uma proporção de 3:1 para receber 2 mg de Eylia® intravítreo ou injeções simuladas administradas uma vez no início do estudo com injeções adicionais administradas

aflibercepte

mensalmente em caso de persistência ou recorrência da doença até a semana 24, quando o desfecho primário foi avaliado. Os pacientes inicialmente randomizados para injeções simuladas foram elegíveis para receber a primeira dose de Eylea® na semana 24. Depois disto, pacientes de ambos os grupos continuaram a ser elegíveis para injeções adicionais em caso de persistência ou recorrência da doença.

A diferença entre os grupos de tratamento foi estatisticamente significativa em favor de Eylea® para os desfechos primários (alteração na BCVA) e desfechos secundários confirmatórios de eficácia (proporção de pacientes que ganharam 15 letras na BCVA) na semana 24 comparada ao período basal. As diferenças para ambos os desfechos foram mantidas até a semana 48.

Os resultados detalhados das análises são apresentados na Tabela 5 e na Figura 5 a seguir.

Tabela 5 - Resultados de eficácia na semana 24 (análise primária) e na semana 48 no estudo MYRROR (Conjunto Completo de Análises com LOCF^A)

Resultados de Eficácia	MYRROR			
	24 semanas		48 semanas	
	Injeções simuladas (N = 31)	Eylea® 2 mg (N = 90)	Injeções simuladas/Eylea® 2 mg (N = 31)	Eylea® 2 mg (N = 90)
Alteração média na pontuação das letras de BCVA ^{B)} como medido pela tabela de ETDRS a partir do período basal (SD) ^{B)}	-2,0 (9,7)	12,1 (8,3)	3,9 (14,3)	13,5 (8,8)
Diferença na média de LS ^{C, D, E)} (IC de 95%)		14,1 (10,8; 17,4)		9,5 (5,4; 13,7)
Proporção de pacientes que ganhou pelo menos 15 letras na BCVA a partir do período basal	9,7%	38,9%	29,0%	50,0%
Diferença ponderada ^{D, F)} (IC de 95%)		29,2% (14,4; 44,0)		21,0% (1,9; 40,1)

^{A)} LOCF: *Last Observation Carried Forward* (Observação mais recente)

^{B)} BCVA: *Best Corrected Visual Acuity* (Melhor Acuidade Visual Corrigida)

ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (Estudo do Tratamento Precoce da Retinopatia Diabética)

SD: *Standard Deviation* (Desvio Padrão)

^{C)} LS médio: *Least square* quer dizer médias dos quadrados mínimos derivadas do modelo ANCOVA.

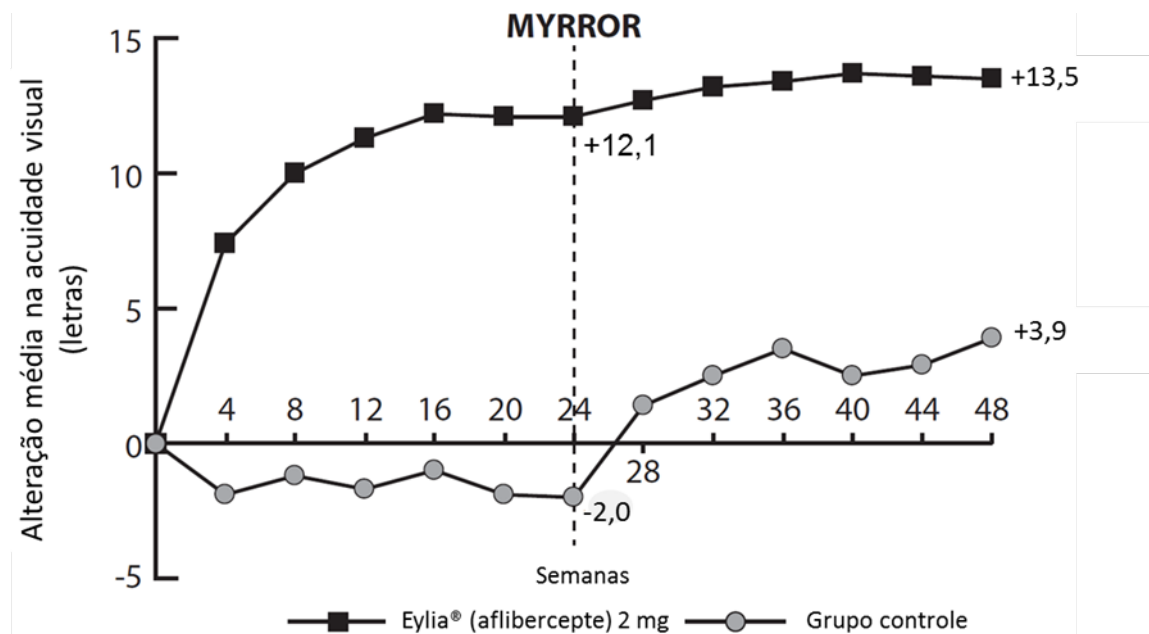
^{D)} IC: Intervalo de Confiança

^{E)} Diferença na média de LS e IC de 95% baseado em modelo ANCOVA com o grupo de tratamento e país (designações do país) como efeitos fixos, e período basal de BCVA como covariante.

aflibercepte

F) A diferença e o IC de 95% são calculados usando o teste Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) ajustado para o país (designações do país).

Figura 5 - Alteração média dos valores do período basal até a semana 48 na acuidade visual por grupo de tratamento para o estudo MYRROR (Conjunto Completo de Análises, LOCF)



3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

➤ Propriedades farmacodinâmicas

O aflibercepte é uma proteína de fusão recombinante que consiste em porções de domínios extracelulares dos receptores 1 e 2 do VEGF (*vascular endothelial growth factor* – fator de crescimento endotelial vascular) humano, ligados à porção Fc da imunoglobulina humana IgG1. O aflibercepte é produzido por tecnologia de DNA recombinante em células K1 de ovário de hamster chinês (CHO – *Chinese hamster ovary*).

O aflibercepte age como um receptor-isca solúvel que se liga ao VEGF-A e ao fator de crescimento placentário (PLGF) com uma afinidade maior que seus receptores naturais e, portanto, pode inibir a ligação e a ativação desses receptores cognatos de VEGF.

- Mecanismo de ação

O fator-A de crescimento endotelial vascular (VEGF-A) e o fator de crescimento placentário (PLGF) são membros da família VEGF de fatores angiogênicos que podem agir como potentes fatores mitogênicos, quimiotáticos e de permeabilidade vascular para células endoteliais. O VEGF age através de dois receptores tirosina quinases, VEGFR-1 e VEGFR-2, presentes na superfície das células endoteliais. O PLGF se liga apenas ao VEGFR-1, que está também presente na superfície dos leucócitos. A ativação excessiva de tais receptores por VEGF-A pode resultar em neovascularização patológica e permeabilidade vascular excessiva. O PLGF pode atuar em sinergia com VEGF-A nestes processos; e é também conhecido por promover infiltração de leucócitos e inflamação vascular.

Dados de Eylia®

- Efeitos farmacodinâmicos

Degeneração macular relacionada à idade (DMRI) do tipo neovascular ou úmida

A DMRI úmida é caracterizada por neovascularização coroidiana (NVC) patológica. O extravasamento de fluido e sangue da NVC pode causar edema ou espessamento na retina e/ou hemorragia sub/intrarretiniana, resultando

aflibercepte

na perda da acuidade visual.

Em pacientes tratados com Eylea® (uma injeção por mês por três meses consecutivos, seguidas por uma injeção a cada dois meses), a espessura central da retina (ECR) diminuiu logo após o início do tratamento; e a média do tamanho da lesão de NVC foi reduzida, sendo consistente com os resultados vistos com ranibizumabe 0,5 mg todo mês.

No estudo VIEW1, houve diminuições médias na ECR medida por tomografia de coerência óptica (OCT) (-130 e -129 micra na semana 52 dos grupos de estudo que utilizaram 2 mg de Eylea® a cada 2 meses e 0,5 mg de ranibizumabe em todos os meses, respectivamente). Também na semana 52, no estudo VIEW2, houve diminuições médias na ECR por OCT (-149 e -139 micra nos grupos de estudo que utilizaram 2 mg de Eylea® a cada 2 meses e 0,5 mg de ranibizumabe em todos os meses, respectivamente). A redução do tamanho da NVC e redução da ECR foram mantidas no segundo ano de estudo, de maneira geral.

O estudo ALTAIR foi conduzido em pacientes japoneses sem tratamento prévio da DMRI do tipo neovascular ou úmida, demonstrando resultados semelhantes aos estudos VIEW utilizando 3 injeções iniciais mensais de 2 mg de Eylea®, seguida de uma injeção após mais 2 meses, e então continuando com regime de tratar e estender com intervalos de tratamento variáveis (ajustes de 2 semanas ou 4 semanas) até o máximo de 16 semanas de intervalo de acordo com critério pré-determinado. Na semana 52, houve uma diminuição média na espessura central da retina (ECR) por OCT de -134,4 e -126,1 micra no grupo de ajuste de 2 semanas e no grupo de ajuste de 4 semanas, respectivamente. A proporção de pacientes sem fluido por OCT na semana 52 foi de 68,3% e 69,1% nos grupos de ajuste de 2 semanas e 4 semanas, respectivamente. A redução na ECR foi mantida em geral em ambos os braços de tratamento no segundo ano do estudo ALTAIR.

Edema macular secundário à oclusão da veia central da retina (OVCR) e à oclusão de ramo da veia da retina (ORVR)

Na OVCR e ORVR, ocorre a isquemia da retina que sinaliza a liberação de VEGF, desestabilizando as junções oclusivas e promovendo a proliferação das células endoteliais. O aumento da regulação de VEGF está associado com a ruptura da barreira hematorretiniana, aumento da permeabilidade vascular, edema retiniano, e complicações de neovascularização.

Em pacientes tratados com seis injeções mensais de Eylea® 2 mg houve resposta morfológica observada consistente, rápida e robusta (conforme medida pela melhora na média da ECR). Na semana 24, a redução da ECR foi estatisticamente superior ao controle em todos os três estudos (COPERNICUS em OVCR: -457 *versus* -145 micra; GALILEO em OVCR: -449 *versus* -169 micra; VIBRANT em ORVR -280 *versus* -128 micra). Esta diminuição em relação aos valores basais em ECR foi mantida até o final de cada estudo, semana 100 no COPERNICUS, semana 76 no GALILEO e semana 52 no VIBRANT.

Edema macular diabético (EMD)

O edema macular diabético é uma consequência da retinopatia diabética e é caracterizado pelo aumento da permeabilidade vascular e pelo dano aos capilares da retina, o que pode levar à perda da acuidade visual.

Em pacientes tratados com aflibercepte, a maioria dos quais classificados como tendo diabetes tipo II, foi observada uma resposta rápida e robusta na morfologia (ECR, Nível de DRSS [*Diabetic Retinopathy Severity Scale* – Escala de Severidade da Retinopatia Diabética]).

Nos estudos VIVID^{DME} e VISTA^{DME} foi observada uma maior diminuição média estatisticamente significativa na ECR dos valores basais até a semana 52 em pacientes tratados com Eylea® comparados com o grupo controle com laser, -192,4 e -183,1 micra para o grupo de Eylea® 2Q8 e, -66,2 e -73,3 micra para o grupo controle, respectivamente. Na semana 100, a diminuição foi mantida com -195,8 e -191,1 micra para o grupo de Eylea® 2Q8 e, -85,7 e -83,9 micra para os grupos controle, nos estudos VIVID^{DME} e VISTA^{DME}, respectivamente.

Uma melhora de ≥ 2 níveis na DRSS foi avaliada de maneira pré-especificada nos estudos VIVID^{DME} e VISTA^{DME}. A pontuação de DRSS foi gradual em 73,7% dos pacientes no VIVID^{DME} e 98,3% dos pacientes no VISTA^{DME}. Na semana 52, 27,7% e 29,1% do grupo do Eylea® 2Q8, e 7,5% e 14,3% do grupo controle experimentaram uma melhora de ≥ 2 níveis na DRSS. Na semana 100, as respectivas porcentagens foram 32,6% e 37,1% do grupo do Eylea® 2Q8 e, 8,2% e 15,6% do grupo controle.

O estudo VIOLET comparou três regimes posológicos diferentes de Eylea® 2 mg para tratamento de EMD após

aflibercepte

pelo menos um ano de tratamento em intervalos fixos, onde o tratamento foi iniciado com 5 doses mensais consecutivas seguidas de dosagens a cada 2 meses. Após a consulta inicial do estudo VIOLET, os pacientes continuaram o tratamento com Eyليا® 2 mg de acordo com um dos esquemas posológicos:

- Tratar e estender (2T&E) onde os intervalos de tratamento foram mantidos em um mínimo de 8 semanas e gradualmente estendidos com base nos resultados clínicos e anatômicos.
- Pro re nata (2PRN) onde os pacientes foram observados a cada 4 semanas e injetados quando necessário com base em resultados clínicos e anatômicos; e
- Administrado a cada 8 semanas (2Q8) para o segundo e terceiro ano de tratamento.

Na semana 52 do estudo, isto é, após pelo menos dois anos de tratamento, as alterações médias no CRT desde o início foram -2,1, 2,2 e -18,8 microns para 2T&E, 2PRN e 2Q8, respectivamente.

Na semana 100, ou seja, após pelo menos três anos de tratamento, as alterações médias no CRT desde o início foram de 2,3, -13,9 e -15,5 microns, respectivamente (veja “2. Resultados de eficácia”).

Neovascularização coroidal miópica (NVC miópica)

A neovascularização coroidal miópica é uma causa frequente de perda de visão em adultos com miopia patológica. Desenvolve-se como um mecanismo de cicatrização de feridas, consequente à ruptura da membrana de Bruch, e representa o evento de maior ameaça à visão na miopia patológica.

Em pacientes tratados com Eyليا® no estudo MYRROR (uma injeção administrada no início do tratamento, com injeções adicionais dadas no caso de persistência ou recorrência da doença), a ECR diminuiu logo após o início do tratamento favorecendo Eyليا® na semana 24 (-79 micra e -4 micra para o grupo de tratamento do Eyليا® 2 mg e do grupo controle, respectivamente), que foi mantida até a semana 48. Além disso, o tamanho médio da lesão de NVC diminuiu.

➤ Propriedades farmacocinéticas

O aflibercepte é administrado diretamente no vítreo para exercer efeitos locais no olho.

Dados de Eyليا®**- Absorção/Distribuição**

O aflibercepte é vagarosamente absorvido do olho para a circulação sistêmica após administração intravítrea e é predominantemente observado na circulação sistêmica como um complexo estável com VEGF e inativo; contudo, somente o aflibercepte “livre” pode se ligar ao VEGF endógeno.

Em um subestudo farmacocinético com amostragem frequente em 6 pacientes com DMRI, as concentrações máximas no plasma de aflibercepte livre (C_{max} sistêmico) foram baixas, com uma média de aproximadamente 0,02 mcg/mL (intervalo de 0 a 0,054 mcg/mL) em 1 a 3 dias após uma injeção intravítrea de 2 mg, e foram indetectáveis após duas semanas da dose em quase todos os pacientes. O aflibercepte não acumula no plasma quando administrado de forma intravítrea a cada 4 semanas.

A média da concentração plasmática máxima de aflibercepte livre é de aproximadamente 50 a 500 vezes abaixo da concentração de aflibercepte necessária para inibir a atividade biológica de VEGF sistêmico em 50% em modelos animais, nos quais foram observadas alterações na pressão sanguínea após os níveis circulantes de aflibercepte livre atingirem aproximadamente 10 mcg/mL e retornarem à linha basal quando os níveis diminuíram para aproximadamente abaixo de 1 mcg/mL. Estima-se que após uma administração intravítrea de 2 mg nos pacientes, a média da concentração plasmática máxima de aflibercepte livre é mais que 100 vezes menor que a concentração de aflibercepte necessária para ligar maximamente a 50% do VEGF sistêmico (2,91 mcg/mL) em um estudo com voluntários sadios. Portanto, efeitos farmacodinâmicos sistêmicos, tais como alterações na pressão sanguínea, são improváveis. Estes resultados farmacocinéticos foram consistentes em subestudos farmacocinéticos em pacientes com OVCR, ORVR, EMD ou NVC miópica com C_{max} média de aflibercepte livre no plasma no intervalo de 0,03 a 0,05 mcg/mL e valores individuais não excedendo 0,14 mcg/mL. Portanto, as concentrações plasmáticas de aflibercepte livre decaíram a valores abaixo ou próximos do limite inferior de quantificação geralmente dentro de uma semana; após 4 semanas concentrações não detectáveis foram alcançadas antes da próxima administração em todos os pacientes.

- Eliminação

aflibercepte

Como aflibercepte é uma terapia baseada em proteínas, nenhum estudo metabólico foi conduzido.

O aflibercepte livre liga-se ao VEGF para formar um complexo inerte e estável. Como com outras grandes proteínas, espera-se que ambos, aflibercepte livre e ligado, sejam eliminados por catabolismo proteolítico.

Informações adicionais para populações especiais**- Pacientes com disfunção renal**

Nenhum estudo especial foi conduzido em pacientes com disfunção renal com Eydenzelt®.

A análise farmacocinética de pacientes com DMRI no estudo VIEW2, dos quais 40% possuíam disfunção renal (24% leve, 15% moderada e 1% grave), revelou que não houve diferenças nas concentrações plasmáticas de aflibercepte após administração intravítrea a cada 4 ou 8 semanas.

Resultados semelhantes foram observados em pacientes com OVCR no estudo GALILEO, em pacientes com EMD no estudo VIVID^{DME} e em pacientes com NVC miópica no estudo MYRROR.

- Pacientes com disfunção hepática

Nenhum estudo especial ou formal foi conduzido com aflibercepte em pacientes com disfunção hepática.

➤ Dados pré-clínicos de segurança

Nos estudos não clínicos de toxicidade de doses repetidas foram observados efeitos apenas com exposições sistêmicas consideradas excessivas em relação à máxima exposição humana após administração intravítrea com a dose clínica pretendida, indicando pouca relevância para o uso clínico.

Em macacos tratados com aflibercepte intravítreo foram observadas erosões e ulcerações no epitélio respiratório da concha nasal após exposições sistêmicas excessivas em relação à máxima exposição humana. A exposição sistêmica de aflibercepte livre foi de:

- aproximadamente 200 e 700 vezes maior, baseada na C_{max} e na AUC, quando comparada aos valores correspondentes observados em pacientes adultos após uma dose intravítrea de 2 mg; e,

Em relação ao Nível de Efeito Adverso não Observado (NOAEL - *No Observed Adverse Effect Level*) de 0,5 mg/olho em macacos, a exposição sistêmica foi

- 42 e 56 vezes maior, baseado na C_{max} e na AUC, quando comparado aos valores correspondentes observados em pacientes adultos e

Nenhum estudo foi conduzido com relação ao potencial carcinogênico ou mutagênico de aflibercepte.

Estudos de desenvolvimento embriofetal em coelhas prenhes demonstrou um efeito de Eylia® no desenvolvimento intrauterino tanto com administração intravenosa (de 3 a 60 mg/kg), assim como subcutânea (0,1 a 1 mg/kg). O NOAEL materno foi na dose de 3 mg/kg ou de 1 mg/kg, respectivamente. Não foi identificado NOAEL no desenvolvimento embriofetal. Na dose de 0,1 mg/kg, exposições sistêmicas de Eylia® livre foi:

- aproximadamente 17- e 10- vezes maiores baseadas na C_{max} e na AUC cumulativa, quando comparadas aos valores correspondentes observados em pacientes adultos após uma dose intravítrea de 2 mg e

Efeitos na fertilidade masculina e feminina foram analisados como parte de um estudo de 6 meses em macacos com administração intravenosa de aflibercepte em doses variando de 3 a 30 mg/kg. Foram observadas, em todos os níveis de dose, menstruações irregulares ou ausentes associadas às alterações nos níveis hormonais reprodutivos femininos, e às alterações na morfologia e na mobilidade de espermatozoides. Com base na C_{max} e na AUC para o aflibercepte livre observadas na dose intravenosa de 3 mg/kg, as exposições sistêmicas foram de aproximadamente 4900 e 1500 vezes maiores, respectivamente, do que a exposição observada em humanos após uma dose intravítrea de 2 mg. Todas as alterações foram reversíveis.

4. CONTRAINDICAÇÕES

aflibercepte

- Infecção ocular ou periocular.
- Inflamação intraocular ativa.
- Hipersensibilidade conhecida ao aflibercepte ou a qualquer um dos excipientes.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano: Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois pode ser excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

➤ Reações relacionadas à injeção intravítrea

Injeções intravítreas, incluindo aquelas com aflibercepte, foram associadas com endoftalmite, inflamação intraocular, descolamento regmatogênico da retina, rasgo da retina e catarata traumática iatrogênica (veja “9. Reações Adversas”). Técnicas assépticas apropriadas de injeção devem ser sempre utilizadas quando for administrado aflibercepte. Adicionalmente, os pacientes devem ser monitorados durante a semana subsequente à injeção, para permitir tratamento precoce caso ocorra uma infecção.

Os pacientes adultos devem ser instruídos a relatar imediatamente qualquer sintoma sugestivo de endoftalmite ou qualquer um dos eventos mencionados acima.

Aumentos na pressão intraocular foram observados dentro do período de 60 minutos após uma injeção intravítrea, incluindo aquelas com aflibercepte (veja “9. Reações Adversas”). Precaução especial é necessária em pacientes com glaucoma mal controlado (não injetar aflibercepte enquanto a pressão intraocular for ≥ 30 mmHg). Em todos os casos, tanto a pressão intraocular quanto a perfusão na cabeça do nervo óptico devem, portanto, ser monitoradas e tratadas de maneira apropriada.

➤ Imunogenicidade

Como ocorre com todas as proteínas terapêuticas, há um potencial para imunogenicidade com aflibercepte (veja “9. Reações Adversas”). Os pacientes devem ser instruídos a relatar quaisquer sinais ou sintomas de inflamação intraocular, por exemplo, dor, fotofobia ou vermelhidão, que pode ser um sinal clínico atribuível à hipersensibilidade.

➤ Efeitos sistêmicos

Eventos adversos sistêmicos, incluindo hemorragias não oculares e eventos tromboembólicos arteriais, foram relatados após injeções intravítreas com inibidores de VEGF, e existe um risco teórico que estes eventos possam estar relacionados à inibição do VEGF (veja “9. Reações Adversas”). Existem dados limitados sobre a segurança no tratamento de pacientes com OVCR, ORVR, EMD ou NVC miópica, e com histórico de acidente vascular cerebral ou ataques isquêmicos transitórios ou infarto do miocárdio, nos seis meses anteriores. Devem ser tomadas precauções ao tratar estes pacientes.

➤ Informações adicionais

Assim como com outros tratamentos anti-VEGF para DMRI, OVCR, ORVR, EMD e NVC miópica, as seguintes informações são também aplicáveis:

- A segurança e a eficácia não foram sistematicamente estudadas quando aflibercepte é administrado em ambos os olhos concomitantemente (veja “3. Características Farmacológicas, Efeitos Farmacodinâmicos”). Se o tratamento bilateral for realizado ao mesmo tempo, isto pode levar ao aumento da exposição sistêmica, o que poderia aumentar o risco de eventos adversos sistêmicos.

Uso concomitante de outro anti-VEGF

- Não existem dados disponíveis para o uso concomitante de aflibercepte com outros medicamentos anti-VEGF (sistêmicos ou oculares).
- Fatores de risco associados com o desenvolvimento de ruptura do epitélio pigmentar da retina após terapia anti-VEGF para DMRI úmida incluem descolamento grande e/ou elevado do epitélio pigmentar da retina. No início da terapia com aflibercepte, devem ser tomadas precauções em pacientes com estes fatores de risco para rupturas do epitélio pigmentar da retina.

aflibercepte

- O tratamento deve ser interrompido em pacientes com descolamento de retina regmatogênico ou buracos maculares de estágio 3 ou 4.
- Na ocorrência de rasgo na retina a dose deve ser suspensa e o tratamento não deve ser reiniciado até que o rasgo esteja adequadamente reparado.
- A dose deve ser suspensa e o tratamento não deve ser reiniciado antes do próximo tratamento agendado na ocorrência de:
 - Diminuição da melhor acuidade visual corrigida (BCVA) $\geq$ 30 letras, em comparação à última avaliação.
 - Hemorragia subretiniana envolvendo o centro da fóvea, ou, se a extensão da hemorragia for $\geq$ 50% da área total da lesão.
- A dose deve ser suspensa nos 28 dias anteriores ou subsequentes à realização de cirurgia ocular programada.
- Existe experiência limitada no tratamento de pacientes com OVCR e ORVR isquêmicas. O tratamento não é recomendado em pacientes que apresentem sinais clínicos de perda de visão isquêmica irreversível.

➤ Populações com dados limitados

Existe experiência limitada no tratamento de pacientes com EMD devido ao diabetes tipo I, ou em pacientes diabéticos com HbA1c acima de 12% ou com retinopatia diabética proliferativa.

aflibercepte não foi estudado em pacientes com infecções sistêmicas ativas ou em pacientes com condições no olho contralateral, tais como descolamento da retina ou buraco macular. Não existe experiência de tratamento com aflibercepte em pacientes diabéticos com hipertensão não controlada. A falta destas informações deve ser considerada pelo médico quando tratar tais pacientes.

Em NVC miópica, não existe experiência com aflibercepte no tratamento de pacientes não-asiáticos, ou que tiveram tratamento prévio da NVC miópica, ou com lesões extrafoveais.

➤ Eventos tromboembólicos arteriais

Há um risco teórico de eventos tromboembólicos arteriais (ETAs) devido ao uso intravítreo de qualquer inibidor de VEGF (veja “9. Reações Adversas”).

➤ Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

- Pacientes com disfunções hepáticas e/ou renais

Nenhum estudo específico em pacientes com disfunções hepáticas e/ou renais foi conduzido com aflibercepte. Dados disponíveis não sugerem uma necessidade de um ajuste na dose de aflibercepte para estes pacientes (veja “3. Características Farmacológicas, Propriedades farmacocinéticas”).

- Idosos

Não são necessárias considerações especiais. Existe uma experiência limitada em pacientes acima de 75 anos de idade com EMD.

População pediátrica: A segurança e eficácia de aflibercepte em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram estudadas.

➤ Gravidez e lactação

- Gravidez

Não há dados sobre a utilização de aflibercepte em mulheres grávidas.

Estudos em animais mostraram toxicidade embriofetal (veja “3. Características Farmacológicas, Dados pré-clínicos de segurança”).

Embora a exposição sistêmica após administração ocular seja baixa, aflibercepte não deve ser usado durante a gravidez, a menos que os benefícios potenciais superem o risco potencial ao feto.

- Mulheres em idade fértil

Mulheres em idade fértil devem utilizar métodos contraceptivos efetivos durante o tratamento e por, pelo menos, três meses após a última injeção intravítrea de aflibercepte.

- Lactação

Não se sabe se aflibercepte é excretado no leite materno. Um risco à criança que está sendo amamentada não deve ser excluído.

aflibercepte

O aflibercepte não é recomendado durante a amamentação. A decisão deve ser tomada quanto à descontinuidade da amamentação ou à suspensão da terapia com aflibercepte, levando-se em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a mulher.

Categoria C - (Não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas)

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

- Fertilidade

Resultados de estudos em animais com alta exposição sistêmica indicam que aflibercepte pode prejudicar a fertilidade masculina e feminina (veja “3. Características Farmacológicas, Dados pré-clínicos de segurança”). Tais efeitos não são esperados após administração ocular com exposição sistêmica muito baixa.

➤ **Efeitos na habilidade de dirigir ou operar máquinas**

Injeções com aflibercepte têm baixa influência sobre a atividade de dirigir ou operar máquinas, uma vez que os distúrbios visuais associados após uma injeção intravítrea de aflibercepte e após execução dos exames oftalmológicos associados são temporários. Os pacientes não devem dirigir ou operar máquinas até que a função visual tenha sido recuperada suficientemente.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Nenhum estudo formal de interação medicamentosa foi realizado com aflibercepte.

O uso adjuvante de terapia fotodinâmica com verteporfina (PDT) e aflibercepte não foi estudado, portanto, um perfil de segurança não foi estabelecido.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Eydenzelt® 40 mg/mL solução injetável no frasco-ampola

Cada cartucho inclui um frasco-ampola contendo um volume de enchimento de 0,283 mL de solução para injeção intravítrea com uma tampa de borracha elastomérica, e uma agulha com filtro de 18 G.

Conservar sob refrigeração (temperatura entre 2°C e 8°C). Não congelar.

Manter o frasco-ampola em sua embalagem original até o momento do uso. Proteger da luz.

Se necessário o frasco-ampola não aberto pode ser conservado fora da geladeira abaixo de 25°C até 31 dias na embalagem original. Após abertura do frasco-ampola, prossiga o uso em condições assépticas.

Se Eydenzelt® for exposto a temperaturas acima de 25°C, não utilize o medicamento.

Este medicamento tem o prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico

Solução aquosa estéril, límpida, de incolor a amarelo-claro, isosmótica, com pH 6,2.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

aflibercepte

Eydenzelt® é destinado para injeção intravítrea.

Deve ser administrado somente por médico qualificado com experiência em administrar injeções intravítreas.

➤ **Dosagem**

- **Degeneração macular relacionada à idade (DMRI) do tipo neovascular ou úmida**

A dose recomendada de **Eydenzelt®** é de 2 mg de aflibercepte (equivalentes a 0,050 mL de solução para injeção).

O tratamento com **Eydenzelt®** é iniciado com uma injeção mensal por três doses consecutivas. O intervalo de tratamento é então estendido para dois meses.

Com base no julgamento do médico a respeito dos resultados visuais e/ou anatômicos, o intervalo de tratamento pode ser mantido em dois meses ou então estendido, utilizando o regime de tratar e estender, no qual os intervalos de injeção são aumentados em 2 ou 4 semanas de incremento para manter os resultados visuais e/ou anatômicos estáveis. Se os resultados visuais e/ou anatômicos se deteriorarem, o intervalo de tratamento deve ser diminuído conforme necessário.

Não há necessidade de monitoramento entre as injeções. Com base no julgamento do médico o cronograma de visitas de monitoramento pode ser mais frequente que as visitas para injeção.

Os intervalos de tratamento maiores que quatro meses entre as injeções não foram estudados (veja “3. Características Farmacológicas, Efeitos farmacodinâmicos”).

- **Edema macular secundário à oclusão da veia da retina (oclusão de ramo da veia da retina (ORVR) ou oclusão da veia central da retina [OVCR])**

A dose recomendada de **Eydenzelt®** é de 2 mg de aflibercepte (equivalentes a 0,050 mL de solução para injeção). Após injeção inicial, o tratamento é realizado mensalmente. O intervalo entre duas doses não deve ser menor que um mês.

Se os resultados visuais e anatômicos indicarem que o paciente não está se beneficiando do tratamento contínuo, **Eydenzelt®** deve ser descontinuado.

O tratamento mensal deve ser mantido até que seja alcançada acuidade visual máxima e/ou não haja sinais de atividade da doença. Podem ser necessárias três ou mais injeções mensais consecutivas.

O tratamento pode ser então continuado com o regime de tratar e estender, com aumento gradual dos intervalos de tratamento para manter estáveis os resultados visuais e/ou anatômicos, entretanto existem dados insuficientes para concluir sobre a duração destes intervalos. Se os resultados visuais e/ou anatômicos se deteriorarem, o intervalo de tratamento deve ser diminuído conforme necessário.

O monitoramento e o esquema de tratamento devem ser determinados pelo médico, com base na resposta individual do paciente.

O monitoramento da atividade da doença pode incluir exame clínico, testes funcionais ou técnicas de imagens (por exemplo, tomografia de coerência óptica ou angiografia fluoresceínica).

- **Edema macular diabético (EMD)**

A dose recomendada de **Eydenzelt®** é de 2 mg de aflibercepte (equivalentes a 0,050 mL de solução para injeção).

O tratamento com **Eydenzelt®** é iniciado com uma injeção mensal por cinco doses consecutivas, seguido por uma injeção a cada dois meses. Com base nos resultados visuais e/ou anatômicos, o intervalo de tratamento pode ser mantido por 2 meses ou individualizado, tal como em um regime de tratar e estender, onde os intervalos são gradativamente aumentados para manter estáveis os resultados visuais e/ou anatômicos; entretanto, existem dados insuficientes para concluir sobre a duração destes intervalos.

Existem dados limitados para tratamentos em intervalos superiores a 4 meses. Se os resultados visuais e/ou anatômicos se deteriorarem, o intervalo de tratamento pode ser diminuído conforme necessário.

O esquema de monitoramento deve ser determinado pelo médico e pode ser mais frequente que o esquema de injeções. Não foram estudados intervalos de tratamentos inferiores a 4 semanas.

Se os resultados visuais e anatômicos indicarem que o paciente não está se beneficiando do tratamento contínuo, **Eydenzelt®** deve ser descontinuado.

- **Neovascularização coroidal miópica (NVC miópica)**

A dose recomendada de **Eydenzelt®** é uma única injeção intravítrea de 2 mg de aflibercepte (equivalentes a 0,050 mL de solução para injeção).

Doses adicionais podem ser administradas se os resultados visuais e/ou anatômicos indicarem que a doença persiste. Recorrências devem ser tratadas como uma nova manifestação da doença.

O esquema de monitoramento deve ser determinado pelo médico. O intervalo entre duas doses não deve ser menor

aflibercepte

do que um mês.

➤ **Método de administração**

Injeções intravítreas devem ser aplicadas de acordo com padrões médicos e diretrizes aplicáveis, por médico qualificado com experiência em administrar injeções intravítreas. Em geral, devem ser asseguradas assepsia e anestesia adequadas, incluindo um microbicida tópico de amplo espectro (por exemplo: iodopovidona aplicada à região periocular, pálpebras e superfície ocular). Desinfecção cirúrgica das mãos, luvas estéreis, campo cirúrgico estéril e espéculo de pálpebra estéril (ou equivalente) são recomendados.

A agulha da seringa deve ser inserida 3,5-4,0 mm posterior ao limbo, dentro da cavidade vítrea, evitando o meridiano horizontal e procurando o centro do globo. O volume de injeção de 0,05 mL é então administrado; um local diferente na esclera deve ser usado para as injeções subsequentes.

Imediatamente após a injeção intravítrea, os pacientes devem ser monitorados quanto à elevação da pressão intraocular. Monitoramento apropriado pode consistir em checagem da perfusão da cabeça do nervo óptico ou tonometria. Equipamento para paracentese estéril deve estar disponível, caso seja necessário.

Logo após a injeção intravítrea, os pacientes adultos devem ser instruídos a relatar imediatamente quaisquer sintomas sugestivos de endoftalmite (por exemplo: dor nos olhos, vermelhidão dos olhos, fotofobia, visão borrada).

Cada frasco-ampola deve ser utilizado somente para o tratamento de um único olho. Extração de múltiplas doses de um único frasco-ampola pode aumentar o risco de contaminação e subsequente infecção.

Adultos

O frasco-ampola contém mais do que a dose recomendada de 2 mg de aflibercepte (equivalente a 0,050 mL de solução para injeção). O conteúdo do frasco ampola (0,283 mL) não é para ser injetado totalmente. O excesso de volume deve ser expelido antes de injetar (ver “8. Posologia e Modo de Usar, Instruções de uso”).

A injeção de todo o volume do frasco-ampola pode resultar em superdose. Para expelir as bolhas de ar junto com o excesso de aflibercepte, pressione vagarosamente o êmbolo de modo que a borda plana do êmbolo se alinhe com a linha que marca 0,050 mL na seringa (equivalente a 0,050 mL, ou seja, 2 mg de aflibercepte) (ver “8. Posologia e Modo de Usar, Instruções de uso” e “10. Superdose”).

Após a injeção, qualquer produto que não foi utilizado deve ser descartado.

Na ausência de estudos de compatibilidade, aflibercepte não deve ser misturado com outros medicamentos.

- Instruções de uso para frasco-ampola

O frasco-ampola é somente para **uso único em um olho**.

O frasco-ampola contém mais do que a dose recomendada de 2 mg de aflibercepte (equivalente a 0,05 mL). O volume em excesso deve ser expelido antes da administração.

Se necessário o frasco-ampola não aberto pode ser conservado fora da geladeira abaixo de 25 °C até 31 dias na embalagem original. Após abertura do frasco-ampola, prossiga o uso em condições assépticas. Se Eydenzelt® for exposto a temperaturas acima de 25°C, não utilize o medicamento.

O conteúdo do frasco deve ser injetado no paciente imediatamente após a retirada com a seringa.

A solução deve ser inspecionada visualmente para detecção de qualquer partícula estranha e/ou descoloração ou qualquer variação na aparência física antes da administração. Caso observe algum desses eventos, descarte o medicamento.

Agulha com filtro:

A agulha com filtro não é para injeção na pele. Não autoclave a agulha com filtro.

A agulha com filtro é não-pirogênica. Não use se a embalagem individual estiver danificada.

Descarte a agulha com filtro em um coletor de materiais perfurcortantes adequado.

Cuidado: A reutilização da agulha com filtro pode causar infecção ou outras doenças/lesões.

Para a injeção intravítrea, deve ser utilizada uma agulha de injeção de 30 G x ½ polegada.

Suprimentos:

aflibercepte

O kit de frasco-ampola Eydenzelt[®] inclui os seguintes materiais de uso único (veja **Figura A**).

- Agulha com filtro estéril de 18G x 1 ½ polegada e 5 microns
- Frasco-ampola

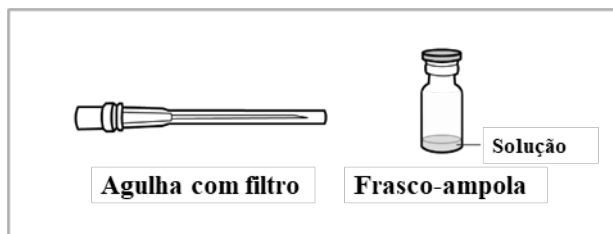


Figura A

Suprimentos não inclusos no kit:

- Agulha de injeção de 30G x ½ polegada
- Seringa do tipo Luer lock de 1 mL

1. Reúna seus suprimentos.

Utilizando técnica asséptica, reúna seus suprimentos e coloque-os em uma superfície limpa e plana.

2. Inspeção Eydenzelt[®].

Olhe o frasco-ampola e certifique-se de que tem o medicamento (Eydenzelt[®]) e a dosagem correta.

Verifique a data de validade no rótulo (veja a **Figura B**) para ter certeza de que está dentro da validade.

- **Não** utilize Eydenzelt[®] se observar partículas visíveis, turvação ou descoloração.
- **Não** utilize se o prazo de validade tiver expirado.

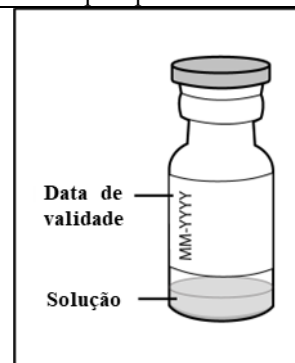


Figura B

3. Retire a tampa plástica protetora do frasco-ampola (veja a Figura C).



Figura C

4. **Desinfete a parte externa da tampa de borracha do frasco-ampola com um lenço umedecido com álcool (veja Figura D).**



Figura D

5. **Coloque a agulha com filtro na seringa.**

Remova a agulha com filtro de 18G × 1 ½ polegada e 5 microns, fornecida na embalagem, e uma seringa do tipo “Luer lock” de 1 mL, não incluída no cartucho, da embalagem.

Conecte a agulha com filtro à seringa girando-a na ponta da seringa do tipo Luer lock (veja Figura E).

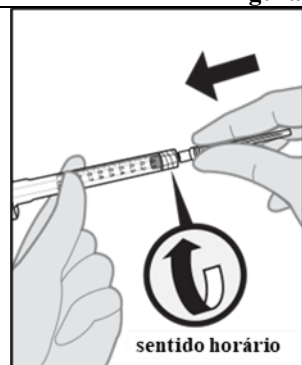


Figura E

6. **Insira a agulha com filtro no frasco-ampola**

6a. Utilizando técnica asséptica, empurre a agulha com filtro no centro da tampa do frasco-ampola até que a agulha esteja completamente inserida no frasco e a ponta toque o fundo ou a borda inferior do frasco-ampola.

6b. Incline o frasco-ampola durante a retirada, mantendo o bisel da agulha com filtro submerso no líquido (veja Figura F) para impedir a introdução de ar.

6c. Retire todo o conteúdo do frasco-ampola de Eydenzelt® para a seringa.

Nota: Certifique-se de que a haste do êmbolo esteja suficientemente retraída quando o frasco-ampola for esvaziado para esvaziar completamente a agulha com filtro.

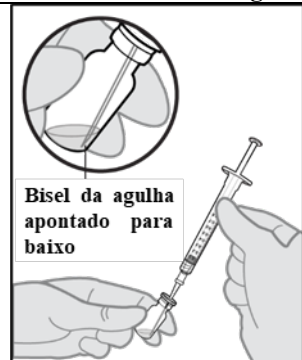


Figura F

7. **Retire a agulha com filtro.**

Retire a agulha com filtro da seringa.

Descarte adequadamente a agulha com filtro.

- Não utilize a agulha com filtro para injeção intravítrea.
- Não retampe a agulha do filtro para evitar picadas com a agulha pré-injeção.

8. **Conecte a agulha de injeção à seringa (a ser feito imediatamente após a retirada do conteúdo do frasco).**

Retire a agulha de injeção 30G × ½ polegada, não incluída no cartucho, da sua embalagem.

Usando técnica asséptica, conecte a agulha de injeção à seringa girando firmemente a agulha de injeção na ponta da seringa do tipo Luer lock (veja Figura G).

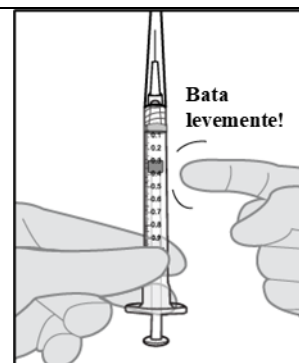


Figura G

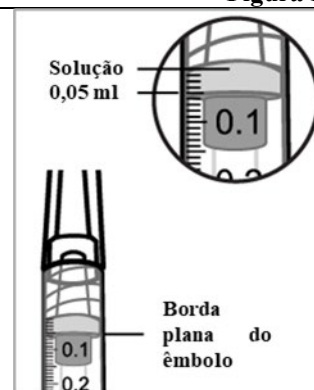
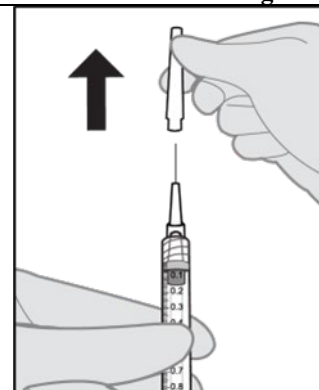
9. Verifique se há bolhas de ar.

Segurando a seringa com a agulha de injeção apontada para cima, verifique se há bolhas na seringa.

Se houver bolhas, bata levemente na seringa com seu dedo até que as bolhas subam para o topo (veja **Figura H**).

**Figura H****10. Retire as bolhas de ar e confirme a dose correta.**

Para retirar todas as bolhas e **expelir o excesso de medicamento, pressione o êmbolo LENTAMENTE** até que a borda do êmbolo se alinhe com a linha que marca 0,05 mL na seringa (veja **Figura I**)

**Figura I****11. Quando estiver pronto para administrar Eydenzelt[®], remova a tampa plástica da agulha (veja **Figura J**).****Figura J****12. Quando estiver pronto, complete a injeção intravítrea.**

O procedimento de injeção intravítrea deve ser realizado sob condições assépticas controladas, que incluem desinfecção cirúrgica das mãos e uso de luvas estéreis, campo estéril e espéculo de pálpebra estéril (ou equivalente). Anestesia adequada e um microbicida tópico de amplo espectro devem ser administrados antes da injeção.

Cada frasco-ampola deve ser utilizado somente para o tratamento de um único olho. Se o olho contralateral necessitar de tratamento, um novo frasco-ampola deve ser usado e o campo estéril, a seringa, as luvas, os campos cirúrgicos, o espéculo palpebral, o filtro e as agulhas de injeção devem ser trocados antes de **Eydenzelt[®]** ser administrado ao outro olho.

13. O frasco-ampola é somente para uso único.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com os requisitos locais. A extração de múltiplas doses de um único frasco-ampola pode aumentar o risco de contaminação e subsequente infecção.

14. Após a injeção, monitore o paciente.

Imediatamente após a injeção intravítrea, os pacientes devem ser monitorados quanto à elevação da pressão intraocular. Monitoramento apropriado pode consistir em checagem da perfusão da cabeça do nervo óptico ou tonometria. Se necessário, uma agulha de paracentese estéril deverá estar disponível.

Após a injeção intravítrea, os pacientes e/ou cuidadores devem ser instruídos a relatar imediatamente quaisquer sinais e/ou sintomas sugestivos de endoftalmite ou descolamento de retina (por exemplo, dor nos olhos, vermelhidão dos olhos, fotofobia, visão borrada).

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

Dados de Eylia®

Um total de 3102 pacientes tratados com Eylia® constituiu a população de segurança em oito estudos de fase III. Dentre eles, 2501 pacientes foram tratados com a dose recomendada de 2 mg.

Reações adversas graves relacionadas ao procedimento de injeção ocorreram em menos que 1 em 1900 injeções intravítreas com Eylia® e incluíram cegueira, endoftalmite (Veja “5. Advertências e Precauções”), descolamento da retina, catarata traumática, catarata, hemorragia vítrea, descolamento do vítreo e aumento da pressão intraocular (veja “5. Advertências e Precauções”).

As reações adversas mais frequentemente observadas (em pelo menos 5% dos pacientes tratados com Eylia®) foram hemorragia subconjuntival (25%), redução na acuidade visual (11%), dor no olho (10%), catarata (8%), aumento da pressão intraocular (8%), descolamento do vítreo (7%) e moscas volantes (7%). Nos estudos de DMRI úmida, estas reações adversas ocorreram com uma incidência similar no grupo de tratamento com ranibizumabe.

Observação pós-comercialização: A seguinte reação adversa foi identificada com injeção intravítrea de aflibercepte pós-comercialização.

Distúrbios oculares: Esclerite (relatada a uma taxa de 0,2 por 1 milhão de injeções).

Lista tabular das reações adversas

Os dados de segurança descritos a seguir incluem todas as reações adversas (graves e não graves) de oito estudos de fase III para as indicações DMRI úmida, OVCR, EMD, ORVR e mNVC com possibilidade razoável de causalidade devido ao procedimento de injeção ou ao medicamento.

- Degeneração macular relacionada à idade (DMRI) do tipo neovascular ou úmida:

Os dados descritos a seguir refletem as reações adversas de dois estudos de fase III, randomizados, duplo-cegos e controlados por ranibizumabe (n=1824; ranibizumabe: n=595) em pacientes com até 96 semanas de exposição à Eylia®, sendo que 1223 dos 1824 pacientes foram tratados com a dose de 2 mg. Um total de 601 pacientes foi tratado com 0,5 mg de Eylia®.

Reações adversas oculares graves no olho em estudo, relacionadas ao procedimento de injeção, ocorreram em menos que 1/1800 injeções intravítreas (14 de 26366 injeções intravítreas) com Eylia® e incluíram cegueira, catarata, ceratite, buraco macular, hemorragia retiniana, endoftalmite e aumento da pressão intraocular.

Tabela 6 - Reações adversas ao medicamento relatadas em pacientes tratados com Eylia® ou ranibizumabe (VIEW1 e VIEW2, até a semana 96/100)

Classificação por sistema corpóreo MedDRA Versão 14.0	Eylia® (n=1824)%	Controle ativo (ranibizumabe) (n=595)%
Distúrbios no sistema imunológico		
Hipersensibilidade	0,2%	0,3%
Distúrbios do olho		
Hemorragia subconjuntival	26,7%	29,9%
Acuidade visual reduzida	12,7%	11,3%
Dor no olho	10,3%	10,4%

aflibercepte

Classificação por sistema corpóreo MedDRA Versão 14.0	Eylia[®] (n=1824)%	Controle ativo (ranibizumabe) (n=595)%
Descolamento do vítreo	8,4%	8,1%
Catarata	7,9%	6,2%
Moscas volantes	7,6%	9,7%
Aumento da pressão intraocular	7,2%	10,8%
Descolamento do epitélio pigmentar da retina	4,7%	4,5%
Degeneração da retina	4,4%	4,5%
Aumento do lacrimejamento	3,9%	2,2%
Sensação de corpo estranho nos olhos	3,7%	3,9%
Dor no local de injeção	3,5%	4,0%
Visão borrada	3,5%	2,9%
Hiperemia ocular	3,3%	5,2%
Catarata nuclear	2,2%	2,5%
Ceratite punteada	2,1%	2,7%
Ruptura do epitélio pigmentar da retina	1,9%	1,5%
Catarata subcapsular	1,8%	0,8%
Hemorragia no local de injeção	1,8%	1,8%
Edema de pálpebra	1,8%	2,5%
Hiperemia conjuntival	1,4%	4,2%
Edema da córnea	1,3%	0,7%
Abrasão da córnea	1,2%	1,0%
Descolamento da retina	1,0%	1,0%
Catarata cortical	0,9%	1,2%
Erosão da córnea	0,9%	1,7%
Opacidade lenticular	0,8%	0,2%
Defeito no epitélio da córnea	0,8%	0,8%
Opacidade na câmara anterior	0,7%	1,5%
Irritação no local de injeção	0,5%	0,3%
Hemorragia vítrea	0,5%	0,7%
Rasgo na retina	0,3%	0,5%
Endoftalmite	0,3%	0,8%
Cegueira	0,2%	0,0
Sensação anormal no olho	0,2%	0,3%
Irritação na pálpebra	0,2%	0,3%

aflibercepte

Classificação por sistema corpóreo MedDRA Versão 14.0	Eylia[®] (n=1824)%	Controle ativo (ranibizumabe) (n=595)%
Iridociclite	0,2%	0,0
Vitreíte	0,1%	0,2%
Uveíte	0,1%	0,0
Irite	0,1%	0,5%
Hipópio	<0,1%	0,3%

- Edema macular secundário à oclusão da veia central da retina (OVCR):

Os dados descritos a seguir refletem as reações adversas de dois estudos de fase III, randomizados, duplo-cegos e controlados por injeções simuladas (controle) em pacientes (n=218; controle: n=142) com até 100 semanas de exposição à Eylia[®]. 317 pacientes foram tratados com 2 mg de Eylia[®] pelo menos uma vez.

Em até 100 semanas de duração do estudo, reações oculares graves no olho em estudo, relacionadas ao procedimento de injeção, ocorreram em menos que 1/900 injeções com Eylia[®] (3 de 2728 injeções intravítreas) e incluíram endoftalmite, catarata e descolamento do vítreo.

Tabela 7 - Reações adversas ao medicamento nos estudos de OVCR (COPERNICUS e GALILEO, até a semana 76/100)

Classificação por sistema corpóreo Termo Preferido MedDRA Versão 14.1	Eylia ^{®a} (n=218)	Controle ^a (n=142)	Eylia ^{®a} +PRN (n=218)	Controle ^a +PRN (n=142)
	Período Basal até a Semana 24		Período Basal até Semana 76/100	
Distúrbios do olho				
Dor no olho	12,8%	4,9%	16,5%	7,7%
Hemorragia subconjuntival	11,9%	11,3%	18,3%	14,1%
Aumento da pressão intraocular	7,8%	6,3%	14,7%	12,0%
Moscas volantes	5,0%	1,4%	7,3%	3,5%
Acuidade visual reduzida	4,1%	14,1%	21,6%	20,4%
Hiperemia ocular	4,1%	2,8%	6,9%	2,8%
Sensação de corpo estranho nos olhos	3,2%	4,9%	4,1%	5,6%
Dor no local de injeção	2,8%	1,4%	4,1%	2,1%
Aumento do lacrimejamento	2,8%	3,5%	4,6%	7,0%
Descolamento do vítreo	2,8%	4,2%	9,2%	5,6%
Hemorragia vítrea	2,3%	5,6%	3,7%	8,5%
Ceratite punteada	2,3%	2,1%	3,2%	4,2%
Abrasão da córnea	1,8%	0,7%	2,8%	1,4%
Visão borrada	1,4%	0,7%	2,3%	1,4%
Erosão da córnea	1,4%	0,7%	1,4%	2,1%
Opacidade lenticular	0,9%	0,7%	1,8%	0,7%

Classificação por sistema corpóreo Termo Preferido MedDRA Versão 14.1	Eylia ^{®a} (n=218)	Controle ^a (n=142)	Eylia ^{®a} +PRN (n=218)	Controle ^a +PRN (n=142)
	Período Basal até a Semana 24		Período Basal até Semana 76/100	
Rasgo na retina	0,5%	0,7%	1,4%	1,4%
Edema de pálpebra	0,5%	1,4%	1,4%	2,1%
Edema de córnea	0,5%	0,7%	0,9%	1,4%
Hiperemia conjuntival	0,5%	0,0	0,9%	1,4%
Endoftalmite	0,5%	0,0	0,5%	0,0
Iridociclite	0,5%	0,0	0,5%	0,0
Degeneração da retina	0,5%	0,0	2,8%	3,5%
Catarata	0,0	0,7%	5,0%	3,5%
Catarata nuclear	0,0	0,7%	1,8%	0,7%
Hemorragia no local de injeção	0,0	0,0	1,4%	1,4%
Catarata subcapsular	0,0	0,0	0,5%	0,0
Defeito no epitélio da córnea	0,0	0,0	0,5%	0,0
Descolamento do epitélio pigmentar da retina	0,0	0,0	0,0	0,7%
Irite	0,0	1,4%	0,0	2,1%
Sensação anormal no olho	0,0	0,7%	0,0	1,4%
Irritação no local de injeção	0,0	0,0	0,0	0,7%
Cegueira	0,0	0,7%	0,0	0,7%
PRN: conforme necessário (pro re nata)				
^a Conforme randomizado no estudo GALILEO ou COPERNICUS				
Observação: Os pacientes são contados apenas uma vez em cada linha, mas podem aparecer em mais de uma linha.				

- Edema macular secundário à oclusão de ramo da veia da retina (ORVR):

Os dados descritos a seguir refletem as reações adversas de um estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, controlado por laser em pacientes (n=91; laser: n=92):

Com até 24 semanas de exposição à Eylia[®] (MedDRA Versão 16.1). 91 pacientes foram tratados com 2 mg de Eylia[®], pelo menos uma vez.

Com exposição à Eylia[®] da semana 24 até a semana 52. 152 pacientes foram tratados com 2 mg de Eylia[®], pelo menos uma vez.

Ao longo das 52 semanas de duração do estudo, reações oculares graves no olho em estudo, relacionadas ao procedimento de injeção, ocorreram em menos que 1000 injeções intravítreas com Eylia[®] (1 de 1115 injeções intravítreas) e incluíram catarata traumática.

Tabela 8 - Reações adversas ao medicamento nos estudos de ORVR (VIBRANT; Período basal até a Semana 24 e da Semana 24 até a Semana 52)

aflibercepte

Classificação por sistema corpóreo Termo Preferido MedDRA Versão 17.0	Eylia ^{®a} (n=91)	Laser (n=92)	Eylia ^{®a} (n=85)	Laser (n=83)
	Período Basal até a Semana 24		Semana 24 até Semana 52 ^a	
Distúrbios no sistema imunológico				
Hipersensibilidade	0,0	1,1%	1,2%	0,0
Distúrbios do olho				
Hemorragia subconjuntival	19,8%	4,3%	10,6%	13,3%
Dor no olho	4,4%	5,4%	1,2%	3,6%
Sensação de corpo estranho nos olhos	3,3%	0,0	1,2%	0,0
Aumento do lacrimejamento	3,3%	0,0	1,2%	0,0
Catarata	2,2%	0,0	1,2%	0,0
Defeito no epitélio da córnea	2,2%	0,0	0,0	0,0
Aumento da pressão intraocular	2,2%	0,0	2,4%	1,2%
Hiperemia ocular	2,2%	2,2%	0,0	1,2%
Descolamento do vítreo	2,2%	0,0	0,0	2,4%
Moscas volantes	1,1%	0,0	0,0	0,0
Visão borrada	1,1%	1,1%	1,2%	2,4%
Edema de pálpebra	1,1%	0,0	1,2%	0,0
Catarata cortical	1,1%	0,0	1,2%	0,0
Catarata subcapsular	1,1%	0,0	0,0	0,0
Catarata traumática	1,1%	0,0	0,0	0,0
Dor no local de injeção	1,1%	0,0	0,0	0,0
Abrasão da córnea	0,0	0,0	2,4%	1,2%
Ceratite punteada	0,0	0,0	1,2%	0,0
Sensação anormal no olho	0,0	0,0	1,2%	0,0
Irritação na pálpebra	0,0	1,1%	0,0	0,0
Hemorragia vítrea	0,0	1,1%	1,2%	2,4%
Acuidade visual reduzida	0,0	1,1%	1,2%	0,0

^{a)} Conforme randomizado no estudo de ORVR (VIBRANT). Devido ao desenho do estudo, pacientes no grupo controle (laser) podem ter recebido injeções de Eylia[®] e pacientes randomizados no grupo de Eylia[®] podem ter recebido tratamento com laser.

Observação: As reações adversas oculares consideram as reações adversas relacionadas ao tratamento (TEAE) apenas no olho em estudo. Os pacientes são contados apenas uma vez em cada linha, mas podem aparecer em mais de uma linha.

- Edema macular diabético (EMD)

Os dados descritos a seguir refletem as reações adversas de dois estudos de fase III, randomizados, duplo-cegos e controlados por laser em pacientes com até 100 semanas de exposição à Eylia[®].

687 pacientes foram tratados pelo menos uma vez com 2 mg de Eylia[®]. Em até 100 semanas de duração do estudo, reações oculares graves relacionadas ao procedimento de injeção, no olho em estudo, ocorreram em menos que

1/1200 injeções intravítreas com Eylea[®] (8 de 10275 injeções intravítreas) e incluíram catarata, hifema, descolamento da retina, hemorragia vítrea e ferimento no local da injeção. Tabela 9

Tabela 9 - Reações adversas ao medicamento relatadas nos estudos de fase III de EMD (VISTA^{DME} e VIVID^{DME}, 100 semanas)

aflibercepte

Classificação por sistema corpóreo Termo Preferido MedDRA Versão 17.0	Laser N=287 (100%)	Eylia® 2Q4 N=291 (100%)	Eylia® 2Q8 N=297 (100%)	Eylia® combinado N=578 (100%)
Distúrbios no sistema imunológico				
Hipersensibilidade	0,0	1,4%	0,3%	0,9%
Distúrbios do olho				
Hemorragia subconjuntival	20,9%	34,0%	28,2%	31,1%
Acuidade visual reduzida	11,1%	6,2%	9,8%	8,0%
Dor no olho	9,1%	11,7%	9,8%	10,7%
Catarata	8,7%	12,4%	10,8%	11,6%
Hemorragia vítrea	7,0%	4,8%	2,4%	3,6%
Descolamento do vítreo	6,3%	6,2%	9,8%	8,0%
Moscas volantes	5,6%	10,3%	6,6%	8,5%
Hiperemia ocular	4,9%	3,1%	4,2%	3,6%
Aumento da pressão intraocular	4,5%	11,3%	7,0%	9,2%
Visão borrada	4,2%	4,1%	2,8%	3,5%
Sensação de corpo estranho nos olhos	3,5%	3,4%	3,1%	3,3%
Catarata nuclear	3,5%	2,4%	2,1%	2,2%
Catarata cortical	2,8%	2,7%	4,2%	3,5%
Catarata subcapsular	2,8%	4,5%	3,8%	4,2%
Aumento do lacrimejamento	2,1%	4,5%	3,1%	3,8%
Hiperemia conjuntival	2,1%	2,7%	0,7%	1,7%
Abrasão da córnea	2,1%	1,4%	2,1%	1,7%
Ceratite punteada	1,7%	3,8%	4,9%	4,3%
Erosão da córnea	1,4%	1,4%	1,7%	1,6%
Edema de pálpebra	1,4%	1,0%	2,1%	1,6%
Opacidade lenticular	1,0%	0,7%	0,3%	0,5%
Irritação no local de injeção	1,0%	0,3%	0,0	0,2%
Dor no local de injeção	0,7%	2,1%	1,7%	1,9%
Sensação anormal no olho	0,7%	1,0%	1,0%	1,0%
Edema da córnea	0,7%	0,3%	0,3%	0,3%
Irritação na pálpebra	0,7%	0,7%	0,0	0,3%
Defeito no epitélio da córnea	0,3%	0,0	0,7%	0,3%
Hemorragia no local de injeção	0,3%	0,3%	0,0	0,2%
Descolamento da retina	0,3%	0,3%	0,7%	0,5%
Opacidade na câmara anterior	0,3%	0,3%	0,3%	0,3%
Irite	0,3%	0,3%	0,0	0,2%
Degeneração da retina	0,0	0,3%	0,3%	0,3%
Iridociclite	0,0	0,7%	0,3%	0,5%
Rasgo na retina	0,0	0,3%	0,7%	0,5%
Uveíte	0,0	0,3%	0,3%	0,3%

Conforme randomizado nos estudos VIVID^{DME} e VISTA^{DME}. Devido ao desenho do estudo, os pacientes do grupo controle ativo (laser) podem ter recebido injeções ativas com Eylia®, bem como os pacientes randomizados para o grupo de Eylia® podem ter recebido laser.

aflibercepte

- Neovascularização coroidal miópica (NVC miópica)

Os dados descritos a seguir refletem as reações adversas de um estudo de fase III, randomizado, duplo-cego e controlado por injeções simuladas (controle) (n=91; controle: n=31) em pacientes com até 48 semanas de exposição à Eylia®. Em até 48 semanas de duração do estudo, eventos oculares graves relacionados ao procedimento de injeção, no olho em estudo, ocorreram em menos que 1/400 injeções intravítreas com Eylia® (1 em 474 injeções intravítreas) e incluíram buraco macular.

Tabela 10 - Reações adversas ao medicamento em pacientes tratados com Eylia® ou com injeções simuladas (controle) (MYRROR, período basal até 48 semanas)

Classificação por sistema corpóreo Termo preferencial MedDRA Versão 16.1	Eylia® ^a (n=91)%	Controle/PRN ^b (n=31%)
Distúrbios do olho		
Hemorragia subconjuntival	11,0%	3,2%
Dor no olho	7,7%	3,2%
Ceratite punteada	6,6%	9,7%
Hiperemia ocular	2,2%	3,2%
Erosão da córnea	2,2%	3,2%
Catarata subcapsular	1,1%	0,0
Rasgo na retina	1,1%	0,0
Moscas volantes	1,1%	0,0
Degeneração da retina	1,1%	0,0
Hemorragia vítrea	1,1%	0,0
Descolamento da retina	0,0	3,2%

PRN = conforme necessário (pro re nata)

^a) Eylia® administrado no período basal e potencialmente a cada quatro semanas, no caso de persistência da doença ou recorrência.

^b) Injeção obrigatória de Eylia® na semana 24, e subsequentemente, em caso de persistência ou recorrência da doença, potencialmente a cada 4 semanas.

Observação: Os pacientes são contados apenas uma vez em cada linha, mas podem aparecer em mais de uma linha.

Descrição das reações adversas selecionadas**Eventos tromboembólicos arteriais**

Eventos tromboembólicos arteriais (ETAs) são reações adversas potencialmente relacionadas à inibição do VEGF sistêmico. Há um risco teórico de ETAs, incluindo derrame cerebral e infarto do miocárdio, devido ao uso intravítreo do inibidor de VEGF.

Foi observada uma baixa incidência de eventos tromboembólicos arteriais nos estudos clínicos de Eylia® em pacientes com DMRI úmida, OVCR, ORVR, EMD, NVC miópica e ROP. Em todas as indicações, não foi observada diferença notável entre os grupos tratados com aflibercepte e os respectivos grupos comparadores.

Imunogenicidade

Como ocorre com todas as proteínas terapêuticas, há um potencial para imunogenicidade com aflibercepte.

A imunogenicidade foi avaliada em amostras de soro. Os dados de imunogenicidade refletem a porcentagem de pacientes nos quais seus resultados foram considerados positivos para anticorpos de Eylia® em imunoensaios e são altamente dependentes da sensibilidade e da especificidade dos ensaios.

Em todos os estudos de fase III, a incidência pré-tratamento de imunorreatividade ao Eylia® foi de aproximadamente 1-3% em todos os grupos de tratamento. Após tratamento com Eylia® por até 96 semanas (DMRI úmida), 76 semanas (OVCR), 52 semanas (ORVR), 100 semanas (EMD) ou por 48 semanas (NVC miópica), anticorpos contra Eylia® foram detectados em porcentagens similares de pacientes. Em todos os estudos, não houve diferença na eficácia ou segurança entre pacientes com ou sem imunorreatividade.

Atenção: Em caso de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Em pesquisas clínicas, doses de até 4 mg em intervalos mensais e casos isolados de superdose com 8 mg foram geralmente bem toleradas.

Superdose com volume maior de injeção pode aumentar a pressão intraocular. Portanto, em caso de superdose, a pressão intraocular deve ser monitorada e caso o médico responsável julgue necessário, deve-se iniciar um tratamento adequado (veja “8. Posologia e Modo de Usar, Instruções de uso”).

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

Registro 1.9216.0007

Importado e Registrado por:

Celltrion Healthcare Distribuição de Produtos Farmacêuticos do Brasil Ltda.

Rua Cincinato Braga, 340 – São Paulo/SP

CNPJ 05.452.889/0001-61

Produzido por:

Patheon Italia S.p.A.

Monza - Itália



**VENDA SOB PRESCRIÇÃO
USO RESTRITO A ESTABELECIMENTO DE SAÚDE**

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 08/06/2026.

VPS01



Eydenzelt[®] **(aflibercepte)**

**Celltrion Healthcare Distribuição de Produtos
Farmacêuticos do Brasil Ltda.**

**Solução injetável
40 mg/mL**

DESTINAÇÃO INSTITUCIONAL

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Eydenzelt® aflibercepte

Eydenzelt® é um medicamento biossimilar desenvolvido para ser altamente semelhante ao Eylea®. O desenvolvimento do Eydenzelt® demonstrou que ele é comparável ao Eylea® em termos de qualidade, segurança e eficácia.

APRESENTAÇÃO

Eydenzelt® 40 mg/mL solução injetável no frasco-ampola

- Cada embalagem contém 1 frasco-ampola com volume nominal de enchimento de 0,283 mL, acompanhado de uma agulha com filtro 18G.

VIA INTRAVÍTEA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Eydenzelt® 40 mg/mL solução injetável no frasco-ampola

- Cada frasco-ampola fornece quantidade suficiente para uma dose única de 0,050 mL contendo 2 mg de aflibercepte.

* aflibercepte é uma proteína de fusão recombinante que consiste em porções dos domínios extracelulares 1 e 2 do receptor do Fator de Crescimento Endotelial Vascular Humano (VEGF) fundidas à porção Fc da IgG1 humana e formulada como uma solução isosmótica para administração intravítrea.

Excipientes: polissorbato 20, histidina, cloridrato de histidina monoidratado, cloreto de sódio, trealose e água para injetáveis.

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, basicamente “isento de sódio”.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Eydenzelt® (aflibercepte) é indicado para o tratamento de:

- Degeneração macular relacionada à idade, neovascular (DMRI) (úmida);
- Deficiência visual devido ao edema macular secundário à oclusão da veia da retina [oclusão da veia central da retina (OVCR) ou oclusão de ramo da veia da retina (ORVR)];
- Deficiência visual devido ao edema macular diabético (EMD);
- Deficiência visual devido à neovascularização coroidal miópica (NVC miópica).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eydenzelt® é um medicamento biológico desenvolvido pela via de comparabilidade (biossimilar). O programa de desenvolvimento do produto foi projetado para demonstrar a comparabilidade entre **Eydenzelt®** e o medicamento comparador Eylea®.

* **Medicamento biológico comparador (produto comparador):** Eylea® (aflibercepte), registrado por Bayer S.A.

➤ **Degeneração macular relacionada à idade (DMRI) do tipo neovascular ou úmida**

A segurança e a eficácia de Eylea® foram analisadas em dois estudos randomizados, multicêntricos, duplo-cegos, ativamente controlados em pacientes com DMRI úmida (VIEW 1 e VIEW 2). Um total de 2412 pacientes tratados e avaliados quanto à eficácia (1817 com Eylea®). As idades dos pacientes variaram de 49 a 99 anos, com média de 76 anos. Nestes estudos clínicos, aproximadamente 89% (1616/1817) dos pacientes randomizados para o

aflibercepte

tratamento com Eylea® tinham 65 anos ou mais, e aproximadamente 63% (1139/1817) tinham 75 anos ou mais. Em cada estudo clínico, os pacientes foram randomicamente distribuídos numa proporção de 1:1:1:1 para 1 dos 4 regimes de dose a seguir:

- 5) 2 mg de Eylea® administrados a cada 8 semanas, após 3 doses mensais iniciais (2Q8 de Eylea®);
- 6) 2 mg de Eylea® administrados a cada 4 semanas (2Q4 de Eylea®);
- 7) 0,5 mg de Eylea® administrado a cada 4 semanas (0,5Q4 de Eylea®);
- 8) 0,5 mg de ranibizumabe administrado a cada 4 semanas (0,5Q4 de ranibizumabe).

No segundo ano dos estudos, os pacientes continuaram a receber a dose para a qual foram inicialmente randomizados, contudo em uma frequência modificada, indicada através da avaliação dos resultados visuais e anatômicos, com intervalo máximo de dose de 12 semanas, definida no protocolo.

Em ambos os estudos, o desfecho de eficácia primária foi a proporção de pacientes estabelecida no protocolo que mantiveram a visão, definido como perda menor que 15 letras de acuidade visual na semana 52, desde o período basal.

No estudo VIEW1, na semana 52, 95,1% dos pacientes do grupo de tratamento de 2Q8 de Eylea®, mantiveram a visão, comparado a 94,4% dos pacientes no grupo de 0,5Q4 de ranibizumabe. No estudo VIEW2, na semana 52, 95,6% dos pacientes do grupo de tratamento de 2Q8 de Eylea® mantiveram a visão, comparado a 94,4% dos pacientes no grupo de 0,5Q4 de ranibizumabe. Em ambos os estudos Eylea® demonstrou ser não inferior e clinicamente equivalente ao grupo de 0,5Q4 de ranibizumabe.

Resultados detalhados das análises combinadas de ambos os estudos são apresentados na Tabela 1 e na Figura 1 a seguir.

Tabela 1 - Resultados de eficácia na Semana 52 (análise primária) e na Semana 96; dados combinados dos estudos VIEW1 e VIEW2^{B)}

Resultados de Eficácia	2Q8 de Eylea ^{®E)} (Eylea [®] 2 mg a cada 8 semanas após 3 doses iniciais mensais) (N=607)		0,5Q4 de ranibizumabe (ranibizumabe 0,5 mg a cada 4 semanas) (N= 595)	
	Semana 52	Semana 96	Semana 52	Semana 96
Número médio de injeções desde o período basal	7,6	11,2	12,3	16,5
Número médio de injeções da semana 52 a 96		4,2		4,7
Proporção de pacientes que perdeu menos que 15 letras a partir do período basal (PPS ^{A)}	95,33% ^{B)}	92,42%	94,42% ^{B)}	91,60%
Diferença ^{C)} (95% IC) ^{D)}	0,9% (-1,7; 3,5) ^{F)}	0,8% (-2,3; 3,8) ^{F)}		
Alteração Média da BCVA em relação ao período basal conforme medida pela pontuação de letras da tabela de ETDRS ^{A)}	8,40	7,62	8,74	7,89
Diferença na média de alteração de LS ^{A)} (letras ETDRS) ^{C)} (95% IC) ^{D)}	-0,32 (-1,87; 1,23)	-0,25 (-1,98; 1,49)		
Número de pacientes que ganharam pelo menos 15 letras a partir do período basal	30,97%	33,44%	32,44%	31,60%
Diferença ^{C)}	-1,5%	1,8%		

aflibercepte

Resultados de Eficácia	2Q8 de Eylia® ^{E)} (Eylia® 2 mg a cada 8 semanas após 3 doses iniciais mensais) (N=607)		0,5Q4 de ranibizumabe (ranibizumabe 0,5 mg a cada 4 semanas) (N= 595)	
	Semana 52	Semana 96	Semana 52	Semana 96
(95% IC) ^{D)}	(-6,8; 3,8)	(-3,5; 7,1)		

A) BCVA: *Best Corrected Visual Acuity* (Melhor Acuidade Visual Corrigida)

ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (Estudo do Tratamento Precoce da Retinopatia Diabética)

LS: *Least square* quer dizer médias dos quadrados mínimos derivados de ANCOVA.

PPS: *Per Protocol Set* (Conjunto por Protocolo)

B) FAS: *Full analysis set* (Conjunto Completo para análise),

LOCF = *Last Observation Carried Forward* – (Observação mais recente) para todas as análises exceto proporção de pacientes que mantiveram a acuidade visual na semana 52 que é o conjunto por protocolo (PPS).

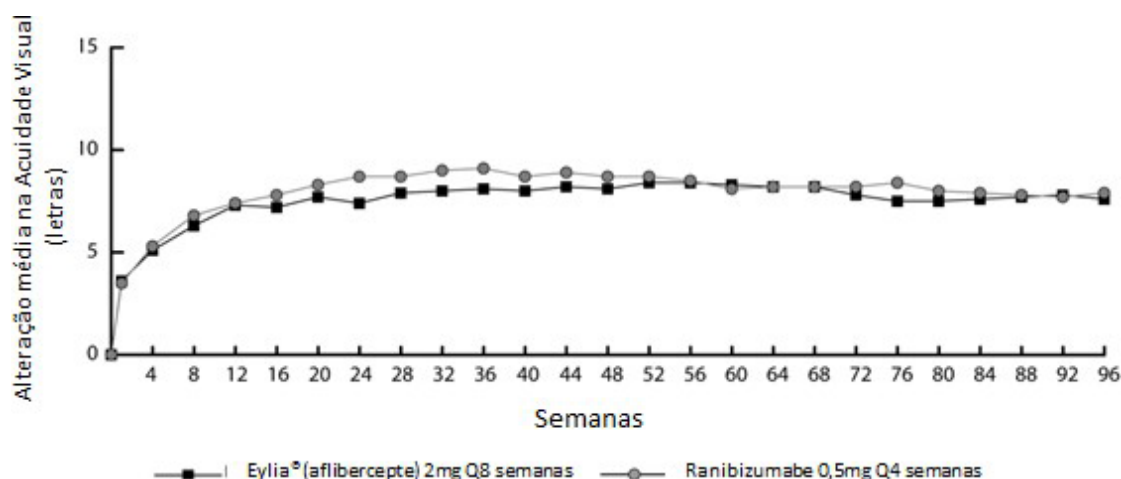
C) A diferença é o valor do grupo de Eylia® menos o valor do grupo de ranibizumabe. O valor positivo favorece Eylia®.

D) Intervalo de Confiança (IC) calculado pela aproximação normal.

E) Após o início do tratamento com três doses mensais.

F) Um intervalo de confiança situado totalmente acima de -10%, indica a não inferioridade de Eylia® em relação ao ranibizumabe.

Figura 1 - Alteração média na acuidade visual a partir dos valores basais até a Semana 96, dados combinados dos estudos VIEW1 e VIEW2



Em uma análise combinada de dados dos estudos VIEW1 e VIEW2, Eylia® demonstrou alterações clinicamente significativas a partir do período basal no desfecho de eficácia secundária pré-especificado no questionário do *National Eye Institute Visual Function* (NEI VFQ-25), sem diferenças clinicamente significativas em relação ao ranibizumabe. A magnitude destas alterações foi similar àquelas vistas nos estudos publicados, que corresponderam ao ganho de 15 letras na Melhor Acuidade Visual Corrigida (BCVA - *Best Corrected Visual Acuity*).

No segundo ano dos estudos, a eficácia foi em geral mantida até a última avaliação na semana 96, e em 2-4% dos pacientes foi necessário aplicar todas as injeções mensalmente, e um terço dos pacientes precisou de pelo menos uma injeção com intervalo de tratamento de somente um mês.

Diminuições na área média de neovascularização coroidal (NVC) foram evidentes em todos os grupos de dose em ambos os estudos.

Os resultados de eficácia em todos os subgrupos avaliáveis (por exemplo: idade, sexo, raça, acuidade visual basal, tipo de lesão, tamanho da lesão), em cada estudo e na análise combinada, foram consistentes com os resultados nas populações gerais.

ALTAIR foi um estudo de 96 semanas multicêntrico, randomizado, aberto com 247 pacientes japoneses sem tratamento prévio para DMRI do tipo neovascular ou úmida, desenhado para avaliar a eficácia e segurança de Eylia® seguindo dois intervalos de ajustes diferentes (2 semanas e 4 semanas) do regime de dose de tratar e

aflibercepte

estender.

Todos os pacientes receberam doses mensais de 2 mg de Eylia® por 3 meses, seguido de uma injeção após mais 2 meses de intervalo. Na semana 16, os pacientes foram randomizados 1:1 em dois grupos de tratamento: 1) Regime de tratar e estender de Eylia® com 2 semanas de ajuste e 2) Regime de tratar e estender de Eylia® com 4 semanas de ajuste. A extensão ou diminuição do intervalo de tratamento foi decidida baseada no critério visual e/ou anatômico definido em protocolo com intervalo máximo de 16 semanas para ambos os grupos.

O desfecho primário de eficácia foi uma mudança média na Melhor Acuidade Visual Corrigida (BCVA - *Best Corrected Visual Acuity*) a partir do período basal até a semana 52. O desfecho secundário de eficácia foi a proporção de pacientes que não perderam ≥ 15 letras e a proporção de pacientes que ganharam no mínimo 15 letras na Melhor Acuidade Visual Corrigida (BCVA - *Best Corrected Visual Acuity*) a partir do período basal até a semana 52.

Na semana 52, pacientes do braço regime tratar e estender com ajuste de 2 semanas ganharam uma média de 9,0 letras desde o período basal em comparação a 8,4 letras para aqueles do grupo de 4 semanas de ajuste [diferença média de LS em letras (95% IC): -0,4 (-3,8; 3,0), ANCOVA]. A proporção de pacientes que não perderam ≥ 15 letras nos dois braços de tratamento foi semelhante (96,7% no grupo de ajuste de 2 semanas e 95,9% no grupo de ajuste de 4 semanas). A proporção de pacientes que ganharam ≥ 15 letras na semana 52 foi 32,5% no grupo de ajuste de 2 semanas e 30,9% no grupo de ajuste de 4 semanas. A proporção de pacientes que estenderam o intervalo de tratamento para 12 semanas ou mais foi 42,3% no grupo de ajuste de 2 semanas e 49,6% no grupo de ajuste de 4 semanas. Além disso, no grupo de ajuste de 4 semanas 40,7% dos pacientes foram estendidos para 16 semanas de intervalo. Na última visita até a semana 52, 56,8% e 57,8% dos pacientes do grupo de ajuste de 2 semanas e 4 semanas, respectivamente, tiveram sua próxima injeção agendada para um intervalo de 12 semanas ou mais.

No segundo ano do estudo, a eficácia foi mantida em geral até e incluindo a última avaliação na semana 96, com um ganho médio de 7,6 letras desde período basal para o grupo de 2 semanas de ajuste e 6,1 letras para o grupo de 4 semanas de ajuste. A proporção de pacientes que estendeu seu intervalo de tratamento para 12 semanas ou mais foi 56,9% no grupo de ajuste de 2 semanas e 60,2% no grupo de ajuste de 4 semanas. Na última visita anterior a semana 96, 64,9% e 61,2% dos pacientes nos grupos de 2 semanas e 4 semanas de ajuste, respectivamente, tiveram sua próxima injeção agendada em um intervalo de 12 semanas ou mais. Durante o segundo ano de tratamento os pacientes em ambos os grupos de 2 semanas e 4 semanas de ajuste receberam uma média de 3,6 e 3,7 injeções, respectivamente. Durante o período de tratamento de 2 anos os pacientes receberam uma média de 10,4 injeções.

Perfis de segurança ocular e sistêmica foram semelhantes à segurança observada nos estudos pivotais VIEW1 e VIEW2.

➤ **Edema macular secundário à oclusão da veia central da retina (OVCR)**

A segurança e a eficácia de Eylia® foram analisadas em dois estudos randomizados, multicêntricos, duplo-cegos, controlados por injeções simuladas, em pacientes com edema macular secundário à OVCR (COPERNICUS e GALILEO). Um total de 358 pacientes foram tratados e avaliados quanto à eficácia (217 com Eylia®). A idade dos pacientes variou de 22 a 89 anos, com média de 64 anos. Nos estudos de OVCR, aproximadamente 52% (112/217) dos pacientes randomizados ao tratamento com Eylia® tinham 65 anos ou mais, e aproximadamente 18% (38/217) tinham 75 anos ou mais. Em ambos os estudos, os pacientes foram distribuídos randomicamente em uma razão de 3:2 nos grupos de 2 mg de Eylia® administrados a cada 4 semanas (2Q4) ou no grupo controle recebendo injeções simuladas a cada 4 semanas num total de 6 injeções.

Após 6 meses de injeções mensais consecutivas, os pacientes receberam tratamento somente se fossem preenchidos os critérios pré-especificados para retratamento, exceto para os pacientes do grupo controle do estudo GALILEO, que continuaram a receber injeções simuladas (controle para controle) até a semana 52. Deste ponto em diante, todos os pacientes foram tratados se o critério pré-especificado fosse atendido.

Em ambos os estudos, o desfecho de eficácia primária foi a proporção de pacientes que ganhou pelo menos 15 letras em BCVA na semana 24, comparando-se com os valores basais. Uma variável de eficácia secundária foi a alteração na acuidade visual na semana 24 comparada com valores basais.

A diferença entre os grupos de tratamento foi estatisticamente significativa a favor de Eylia® em ambos os estudos pivotais. A melhora máxima na acuidade visual foi alcançada no mês 3 com estabilização subsequente do efeito sobre a acuidade visual e a espessura central da retina (ECR) até o mês 6. A diferença estatisticamente significativa foi mantida até a semana 52.

Resultados detalhados das análises de ambos os estudos são apresentados na Tabela 2 e na Figura 2 a seguir.

Tabela 2 - Resultados de eficácia na semana 24, na semana 52 e na semana 76/100 (conjunto completo de análises com LOCFC) nos estudos COPERNICUS e GALILEO

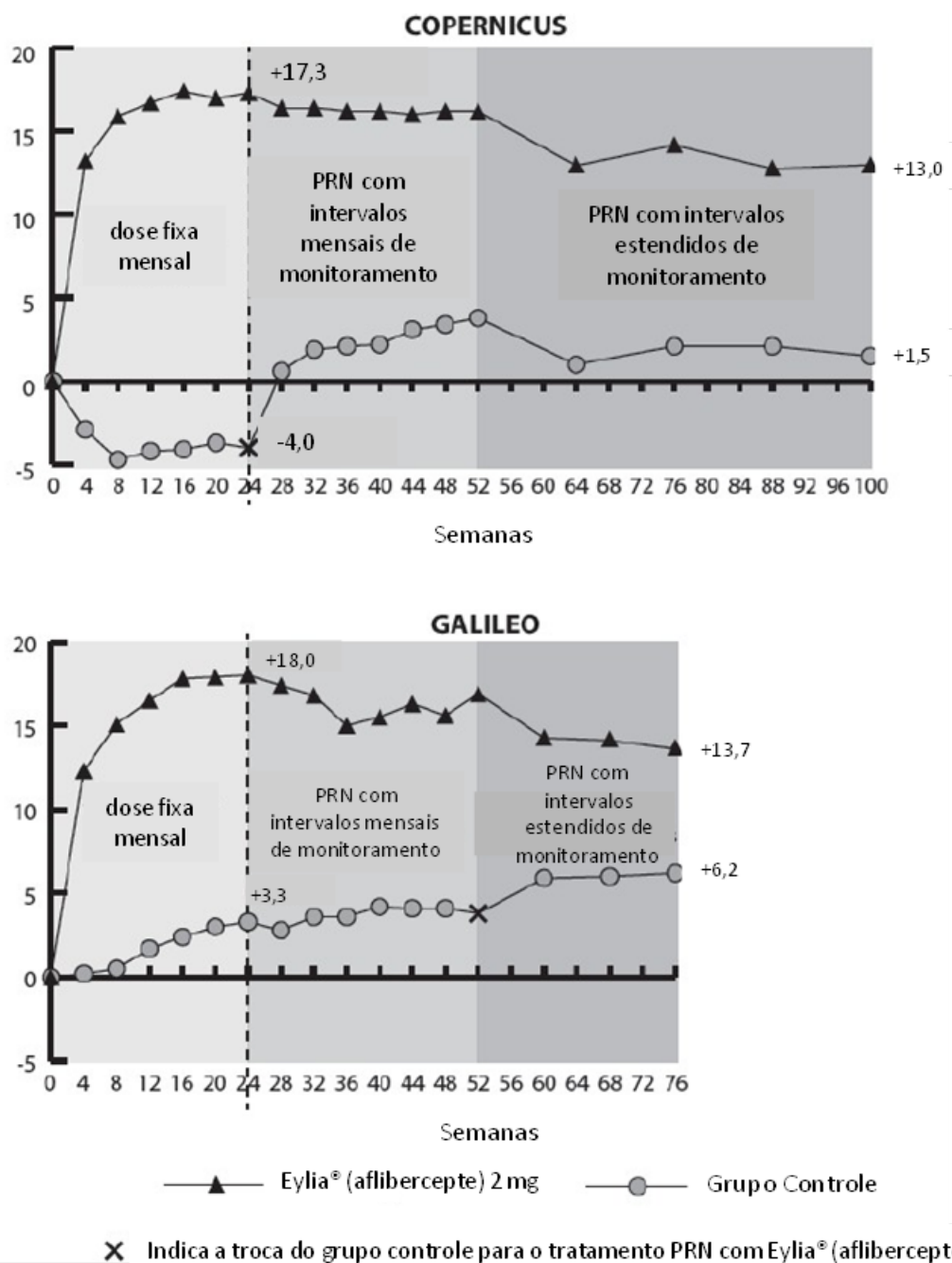
aflibercepte

Resultados de eficácia	COPERNICUS					
	24 Semanas		52 Semanas		100 Semanas	
	Controle (N = 73)	Eylia [®] 2mg Q4 (N = 114)	Controle ^{E)} (N = 73)	Eylia [®] 2mg (N = 114)	Controle ^{E, F)} (N = 73)	Eylia ^{® F)} 2 mg (N = 114)
Proporção de pacientes que ganhou pelo menos 15 letras a partir de valores basais	12%	56%	30%	55%	23,3%	49,1%
Diferença ponderada ^{A, B, E)} (IC de 95%)		44,8% (33,0; 56,6)		25,9% (11,8; 40,1)		26,7% (13,1; 40,3)
Valor-p		p < 0,0001		p = 0,0006		p = 0,0003
Alteração média da BCVA ^{C)} em relação ao período basal medida pela pontuação de letras da tabela de ETDRS ^{C)} (SD)	-4,0 (18,0)	17,3 (12,8)	3,8 (17,1)	16,2 (17,4)	1,5 (17,7)	13,0 (17,7)
Diferença na média LS ^{A, C, D, E)} (IC de 95%)		21,7 (17,4; 26,0)		12,7 (7,7; 17,7)		11,8 (6,7; 17,0)
Valor-p		p < 0,0001		p < 0,0001		p < 0,0001
Resultados de eficácia	GALILEO					
	24 Semanas		52 Semanas		76 Semanas	
	Controle (N = 68)	Eylia [®] 2mg Q4 (N = 103)	Controle (N = 68)	Eylia [®] 2mg (N = 103)	Controle ^{G)} (N = 68)	Eylia ^{® G)} 2 mg (N = 103)
Proporção de pacientes que ganhou pelo menos 15 letras a partir de valores basais	22%	60%	32%	60%	29,4%	57,3%
Diferença ponderada ^{A, B, E)} (IC de 95%)		38,3% (24,4; 52,1)		27,9% (13,0; 42,7)		28,0% (13,3; 42,6)
Valor-p		p < 0,0001		p = 0,0004		p = 0,0004
Alteração média da BCVA ^{C)} em relação ao período basal medida pela pontuação de letras da tabela de ETDRS ^{C)} (SD)	3,3 (14,1)	18,0 (12,2)	3,8 (18,1)	16,9 (14,8)	6,2 (17,7)	13,7 (17,8)
Diferença na média LS ^{A, C, D, E)} (IC de 95%)		14,7 (10,8; 18,7)		13,2 (8,2; 18,2)		7,6 (2,1; 13,1)
Valor-p		p < 0,0001		p < 0,0001		p = 0,0070

- A) A diferença é Eyليا[®] 2 mg Q4 semanas menos controle
- B) A diferença e o intervalo de confiança (IC) são calculados usando o teste de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) ajustado por região (América *versus* demais países do mundo para COPERNICUS e Europa *versus* Ásia/Pacífico para GALILEO) e categoria de base BCVA ($> 20/200$ e $\leq 20/200$)
- C) BCVA: *Best Corrected Visual Acuity* (Melhor Acuidade Visual Corrigida)
ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (Estudo do Tratamento Precoce da Retinopatia Diabética)
LOCF: *Last Observation Carried Forward* (Observação mais recente)
SD: *Standard Deviation* (Desvio Padrão)
LS: *Least square* quer dizer médias dos quadrados mínimos derivadas de ANCOVA
- D) A diferença média LS e o intervalo de confiança (IC) baseados em modelo ANCOVA com fatores de grupo de tratamento, região (América *versus* demais países do mundo para COPERNICUS e Europa *versus* Ásia/Pacífico para GALILEO) e categoria de base BCVA ($> 20/200$ e $\leq 20/200$)
- E) No estudo COPERNICUS, pacientes do grupo controle poderiam receber Eyليا[®], conforme necessário, a cada 4 semanas durante a semana 24 até a semana 52; pacientes tiveram visitas a cada quatro semanas.
- F) No estudo COPERNICUS, tanto o grupo controle quanto o grupo Eyليا[®] 2 mg receberam Eyليا[®] conforme necessário a cada 4 semanas iniciando na semana 52 até a semana 96; pacientes tiveram visitas mandatórias trimestrais mas poderiam ter sido vistos tão frequentemente quanto a cada quatro semanas, se necessário.
- G) No estudo GALILEO, tanto o grupo controle quanto o grupo Eyليا[®] 2mg receberam Eyليا[®] conforme necessário a cada oito semanas iniciando na semana 52 até a semana 68; pacientes tiveram visitas mandatórias a cada 8 semanas.

aflibercepte

Figura 2 - Alteração média dos valores basais até a semana 76/100 na acuidade visual por grupo de tratamento para os estudos COPERNICUS e GALILEO (Conjunto Completo de Análises)



No estudo GALILEO, 86,4% (n=89) dos pacientes no grupo com Eylia® e 79,4% (n=54) do grupo com injeções simuladas tiveram OVCR com perfusão no período basal. Na semana 24, esta proporção era 91,8% (n=89) no grupo com Eylia® e 85,5% (n=47) no grupo com injeções simuladas. Estas proporções foram mantidas na semana 76, com 84,3% (n=75) dos pacientes do grupo com Eylia® e 84% (n=42) no grupo com injeções simuladas.

No estudo COPERNICUS, 67,5% (n=77) dos pacientes no grupo com Eylia® e 68,5% (n=50) dos pacientes no grupo com injeções simuladas tinham OVCR com perfusão no período basal. Na semana 24, esta proporção era de 87,4% (n=90) no grupo com Eylia® e 58,6% (n=34) no grupo com injeções simuladas. Estas proporções foram mantidas na semana 100 com 76,8% (n=76) dos pacientes no grupo com Eylia® e 78% (n=39) no grupo com injeções simuladas. Pacientes do grupo com as injeções simuladas foram elegíveis a receber Eylia® a partir da

aflibercepte

semana 24.

O efeito benéfico do tratamento com Eyleia® sobre a função visual foi similar no período basal entre os subgrupos de pacientes perfundidos e não-perfundidos. Os efeitos do tratamento em outros subgrupos avaliáveis (por exemplo: idade, sexo, raça, acuidade visual basal, duração da OVCR) em cada estudo foram, em geral, consistentes com os resultados nas populações gerais.

Na análise combinada dos dados dos estudos COPERNICUS e GALILEO, Eyleia® demonstrou alterações clinicamente significativas desde o período basal nos desfechos secundários de eficácia pré-especificados no questionário do *National Eye Institute Visual Function* (NEI VFQ-25). A magnitude destas alterações foi semelhante àquela observada nos estudos publicados, a qual correspondia a um ganho de 15 letras na Melhor Acuidade Visual Corrigida (BCVA).

➤ **Edema macular secundário à oclusão de ramo da veia da retina (ORVR)**

A segurança e a eficácia de Eyleia® foram avaliadas em um estudo randomizado, multicêntrico, duplo-cego, ativamente controlado, em pacientes com edema macular secundário à ORVR (VIBRANT), que incluiu oclusão da veia hemirretiniana (OVHR). Um total de 181 pacientes foi tratado e avaliado quanto à eficácia no estudo VIBRANT (91 com Eyleia®). A idade dos pacientes variou de 42 a 94 anos, com média de 65 anos. No estudo ORVR, aproximadamente 58% (53/91) dos pacientes randomizados para o tratamento com Eyleia® tinham 65 anos ou mais, e aproximadamente 23% (21/91) tinham 75 anos ou mais. No estudo, os pacientes foram aleatoriamente distribuídos numa proporção 1:1 para os grupos com 2 mg de Eyleia® administrados a cada 8 semanas (2Q8) após 6 injeções mensais iniciais, ou para fotocoagulação a laser administrada no período basal (grupo controle com laser). Os pacientes do grupo controle com laser puderam receber fotocoagulação a laser adicional (chamado “tratamento de resgate com laser”) com início na semana 12, com um intervalo mínimo de 12 semanas. Baseado no critério pré-especificado, pacientes do grupo com laser puderam receber tratamento de resgate com Eyleia® 2mg desde a semana 24, administrada a cada 4 semanas, por 3 meses, seguidos de intervalos de 8 semanas.

No estudo VIBRANT, o desfecho de eficácia primária foi a proporção de pacientes que ganhou ao menos 15 letras na BCVA na semana 24 em comparação ao período basal e o grupo tratado com Eyleia® foi superior ao grupo controle com laser.

Um desfecho de eficácia secundário foi a alteração da acuidade visual na semana 24, comparada ao período basal, que foi estatisticamente significativa a favor de Eyleia® no estudo VIBRANT. O curso da melhora visual foi rápido e a melhora máxima foi alcançada em 3 meses com manutenção do efeito até o mês 12.

No grupo com *laser*, 67 pacientes receberam tratamento de resgate com Eyleia® com início na semana 24 (Controle Ativo/ Grupo Eyleia® 2 mg) que resultou na melhora da acuidade visual em cerca de 5 letras, da semana 24 até a semana 52.

Os resultados detalhados da análise do estudo VIBRANT são mostrados na Tabela 3 e na Figura 3 a seguir.

Tabela 3 - Resultados de eficácia na semana 24 e na semana 52 (Conjunto completo de análises com LOCF) no estudo VIBRANT

Resultados de Eficácia	VIBRANT			
	24 Semanas		52 Semanas	
	Eyleia® 2 mg Q4 (N = 91)	Controle ativo (laser) (N = 90)	Eyleia® 2 mg Q8 (N = 91) ^{D)}	Controle ativo ^{E)} (N = 90)
Proporção de pacientes que ganharam, pelo menos, 15 letras a partir do período basal (%)	52,7%	26,7%	57,1%	41,1%
Diferença ponderada ^{A, B)} (%) (IC de 95%)	26,6% (13,0; 40,1)		16,2% (2,0; 30,5)	

Resultados de Eficácia	VIBRANT			
	24 Semanas		52 Semanas	
	Eylia [®] 2 mg Q4 (N = 91)	Controle ativo (laser) (N = 90)	Eylia [®] 2 mg Q8 (N = 91) ^{D)}	Controle ativo ^{E)} (N = 90)
Valor-p	p=0,0003		p=0,0296	
Alteração média na BCVA conforme medida pela pontuação de letras da tabela ETDRS, a partir do período basal (SD)	17,0 (11,9)	6,9 (12,9)	17,1 (13,1)	12,2 (11,9)
Diferença na média dos Quadrados Mínimos (LS) ^{A, C)} (IC de 95%)	10,5 (7,1; 14,0)		5,2 (1,7; 8,7)	
Valor-p	p<0,0001		(p = 0,0035) ^{F)}	

A) A diferença é Eylia[®] 2 mg Q4 semanas, menos o controle por *laser*

B) A diferença e o IC de 95% são calculados usando o esquema ponderado Mantel-Haenszel ajustado para a região (América do Norte vs. Japão) e a categoria da BCVA no período basal (> 20/200 e < 20/200).

C) Diferença média de LS e IC de 95% baseado no modelo ANCOVA com o grupo de tratamento, a categoria da BCVA no período basal (> 20/200 e < 20/200) e a região (América do Norte vs. Japão) como efeitos fixos, e a BCVA no período basal como covariável.

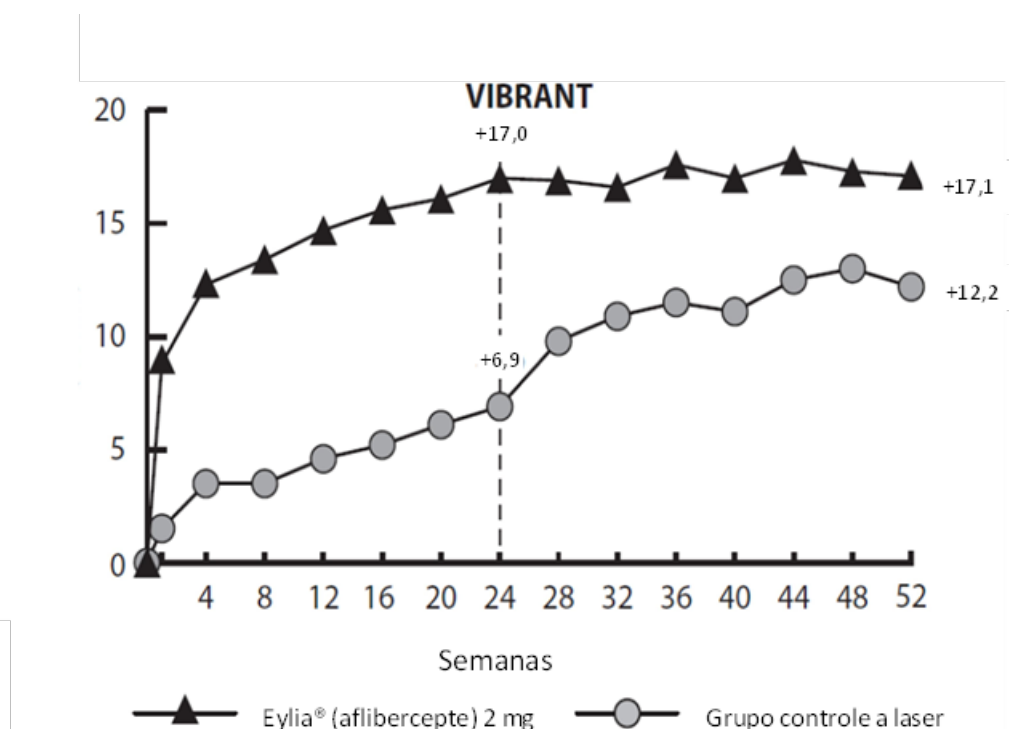
D) A partir da semana 24, o intervalo de tratamento no grupo tratado com Eylia[®] foi estendido, para todos os pacientes, de 4 semanas para 8 semanas até a semana 48.

E) A partir da semana 24, os pacientes no grupo com laser puderam receber o tratamento de resgate com Eylia[®], se eles atendessem, pelo menos, um critério de elegibilidade pré-especificado. Um total de 67 pacientes neste grupo recebeu o tratamento de resgate com Eylia[®]. O regime fixo para o resgate com Eylia[®] foi de três vezes Eylia[®] 2 mg a cada 4 semanas, seguido de injeções a cada 8 semanas.

F) Valor-p nominal

Figura 3 - Alteração média na BCVA conforme medido pela pontuação de letras ETDRS do período basal até a semana 52 no estudo VIBRANT

aflibercepte



A proporção de pacientes perfundidos no grupo com Eyليا® e no grupo com laser no período basal foi 60% e 68%, respectivamente. Na semana 24, esta proporção era 80% e 67%, respectivamente. A proporção de pacientes perfundidos no grupo com Eyليا® foi mantida até a semana 52. No grupo com laser, em que os pacientes eram elegíveis ao tratamento de resgate com Eyليا® a partir da semana 24, a proporção de pacientes perfundidos aumentou para 78% na semana 52.

➤ Edema macular diabético (EMD)

A segurança e a eficácia de Eyليا® foram avaliadas em dois estudos randomizados, multicêntricos, duplo-cegos, ativamente controlados, em pacientes com EMD (VIVID^{DME} e VISTA^{DME}). Um total de 862 pacientes foi tratado e avaliado quanto à eficácia, 576 com Eyليا®. As idades dos pacientes variaram de 23 a 87 anos, com média de 63 anos. Nos estudos de EMD, aproximadamente 47% (268/576) dos pacientes randomizados para tratamento com Eyليا® tinham 65 anos ou mais, e aproximadamente 9% (52/576) tinham 75 anos ou mais. A maioria dos pacientes em ambos os estudos tinham diabetes tipo II.

Em ambos os estudos, os pacientes foram aleatoriamente distribuídos em uma razão de 1:1:1 para 1 dos 3 regimes de dose:

- 4) 2 mg de Eyليا® administrados a cada 8 semanas, após 5 injeções mensais iniciais (2Q8 de Eyليا® [aflibercepte]);
- 5) 2 mg de Eyليا® administrados a cada 4 semanas (2Q4 de Eyليا® [aflibercepte]); e
- 6) Fotocoagulação macular a laser (controle ativo).

Com início na semana 24, os pacientes dentro do limite pré-especificado de perda de visão foram elegíveis para receber tratamento adicional: os pacientes nos grupos de Eyليا® poderiam receber laser e os pacientes no grupo controle poderiam receber Eyليا®.

Em ambos os estudos, o desfecho de eficácia primária foi a alteração média na BCVA a partir do período basal na semana 52, e tanto o grupo 2Q8 de Eyليا® quanto o grupo 2Q4 de Eyليا®, demonstram significância estatística e foram superiores ao grupo controle. Este benefício foi mantido até a semana 100.

Resultados detalhados da análise dos estudos VIVID^{DME} e VISTA^{DME} são mostrados na Tabela 4 e na Figura 4 a seguir.

Tabela 4 - Resultados de eficácia na semana 52 e na semana 100 (conjunto completo de análises com LOCF) no estudo VIVID^{DME} e VISTA^{DME}

aflibercepte

Resultados de eficácia	VIVID ^{DME}			VIVID ^{DME}		
	52 Semanas			100 Semanas		
	Eylia [®] 2 mg Q8 ^{A)} (n = 135)	Eylia [®] 2 mg Q4 (n = 136)	Controle Ativo (laser) (n = 132)	Eylia [®] 2 mg Q8 ^{A)} (n = 135)	Eylia [®] 2 mg Q4 (n = 136)	Controle Ativo (laser) (n = 132)
Alteração média na BCVA em relação ao período basal medida pela pontuação de letras da tabela de ETDRS ^{E)}	10,7	10,5	1,2	9,4	11,4	0,7
Diferença na média LS ^{B, C, E)} (97,5% IC)	9,1 (6,3; 11,8)	9,3 (6,5; 12,0)		8,2 (5,2; 11,3)	10,7 (7,6; 13,8)	
Proporção de pacientes que ganhou pelo menos 15 letras a partir dos valores basais	33%	32%	9%	31,1%	38,2%	12,1%
Diferença ajustada ^{D, C, E)} (97,5% IC)	24% (13,5; 34,9)	23% (12,6; 33,9)		19,0% (8,0; 29,9)	26,1% (14,8; 37,5)	
Resultados de eficácia	VIVID ^{DME}			VIVID ^{DME}		
	52 Semanas			100 Semanas		
	Eylia [®] 2 mg Q8 ^{A)} (n = 151)	Eylia [®] 2 mg Q4 (n = 154)	Controle Ativo (laser) (n = 154)	Eylia [®] 2 mg Q8 ^{A)} (n = 151)	Eylia [®] 2 mg Q4 (n = 154)	Controle Ativo (laser) (n = 154)
Alteração média na BCVA em relação ao período basal medida pela pontuação de letras da tabela de ETDRS ^{E)}	10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
Diferença na média LS ^{B, C, E)} (97,5% IC)	10,45 (7,7; 13,2)	12,19 (9,4; 15,0)		10,1 (7,0; 13,3)	10,6 (7,1; 14,2)	
Proporção de pacientes que ganhou pelo menos 15 letras a partir dos valores basais	31%	42%	8%	33,1%	38,3%	13,0%
Diferença ajustada ^{D, C, E)}	23% (13,5; 33,1)	34% (24,1; 44,4)		20,1% (9,6; 30,6)	25,8% (15,1; 36,6)	

aflibercepte

(97,5% IC)						
------------	--	--	--	--	--	--

A) Após o início do tratamento com 5 injeções mensais

B) Média LS e IC baseados em um modelo ANCOVA com medida da BCVA no período basal como uma covariável e um fator para o grupo de tratamento. Adicionalmente, a região (Europa/Austrália vs. Japão) foi incluída como um fator para o estudo VIVID^{DME}, e o histórico de IM e/ou AVC como fator para o estudo VISTA^{DME}.

C) A diferença é o grupo de Eylea[®] menos o grupo de controle ativo (laser)

D) A diferença com intervalo de confiança (IC) e teste estatístico é calculada usando o esquema de ponderação de Mantel-Haenszel ajustado por região (Europa/Austrália vs. Japão) para o estudo VIVID^{DME} e histórico médico de IM ou AVC para o estudo VISTA^{DME}.

E) BCVA: *Best Corrected Visual Acuity* (Melhor Acuidade Visual Corrigida)

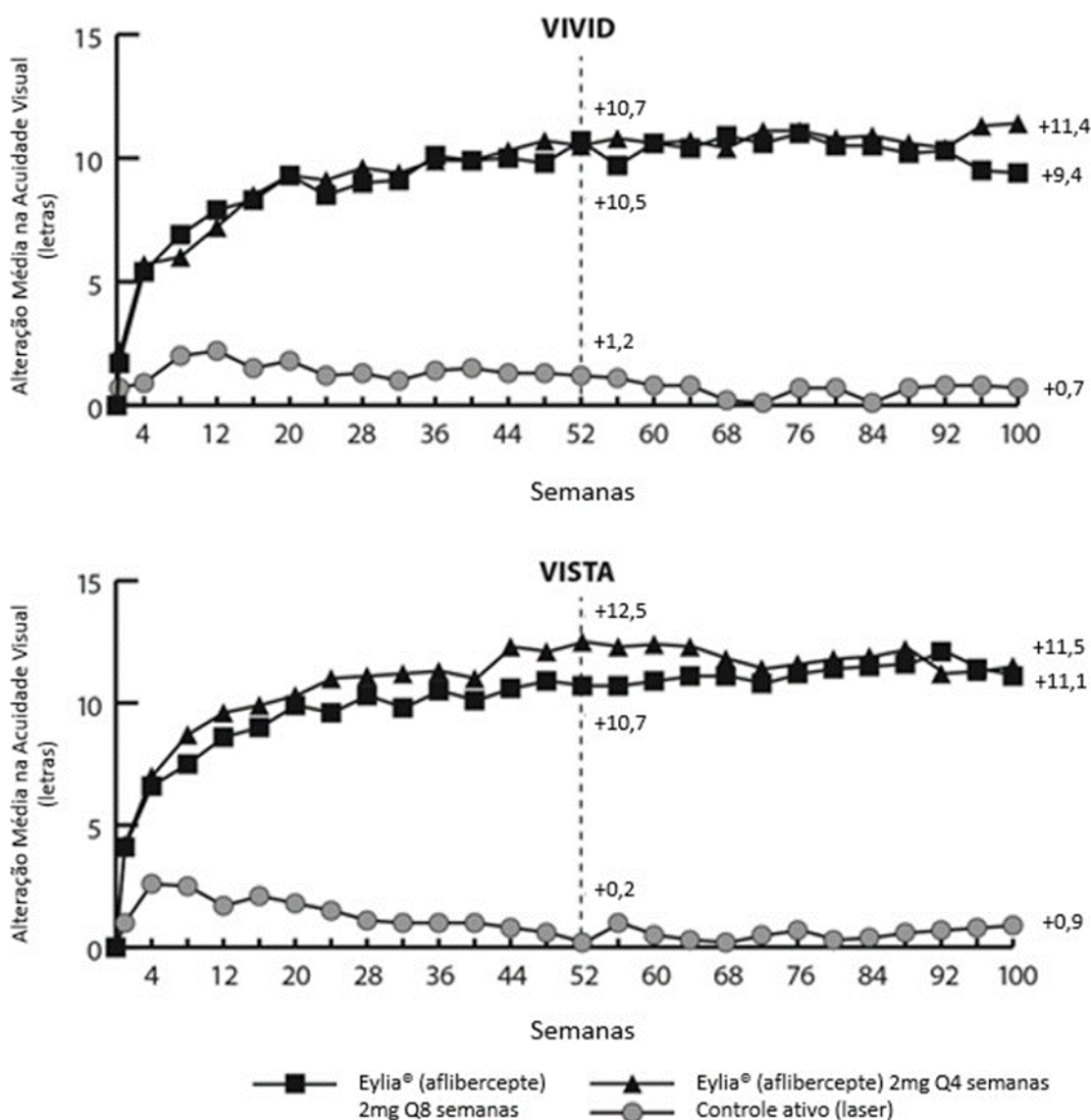
ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (Estudo do Tratamento Precoces da Retinopatia Diabética)

LOCF: *Last Observation Carried Forward* (Observação mais recente)

LS: *Least square* quer dizer médias dos quadrados mínimos derivadas de ANCOVA

IC: Intervalo de confiança.

Figura 4 - Alteração média na BCVA, conforme medido pela pontuação de letras ETDRS do período basal até a semana 100 nos estudos VIVID^{DME} e VISTA^{DME}



aflibercepte

Os efeitos do tratamento nos subgrupos avaliados (por exemplo, idade, sexo, raça, HbA1c no período basal, acuidade visual no período basal, terapia prévia com anti-VEGF) em cada estudo e na análise combinada foram, geralmente, consistentes com os resultados nas populações em geral.

Nos estudos VIVID^{DME} e VISTA^{DME}, 36 (9%) e 197 (43%) pacientes, respectivamente, receberam terapia prévia com anti-VEGF, com um período de intervalo livre de medicação (*wash-out*) de 3 meses ou mais. Os efeitos do tratamento no subgrupo de pacientes que foram previamente tratados com inibidor de VEGF foram similares àqueles observados nos pacientes que eram virgens de tratamento (*naïve*) com inibidor de VEGF.

Pacientes com doença bilateral foram elegíveis para receber tratamento anti-VEGF no olho contralateral se os médicos avaliassem como necessário. No estudo VISTA^{DME}, 217 (70,7%) pacientes tratados com Eylia® receberam injeções bilaterais de Eylia® até a semana 100; no estudo VIVID^{DME}, 97 (35,8%) pacientes tratados com Eylia® receberam um tratamento anti-VEGF diferente no seu olho contralateral.

Um estudo independente comparativo (DRCR.net Protocolo T) utilizou um esquema de dosagem flexível baseado estritamente no OCT e nos critérios de retratamento de visão. No grupo de tratamento com aflibercepte (n=224) na semana 52, este regime de tratamento resultou em pacientes recebendo uma média de 9,2 injeções, que é semelhante ao número de doses administradas no grupo Eylia® 2Q8 nos estudos VIVID^{DME} e VISTA^{DME}, enquanto que a eficácia global do grupo de tratamento com aflibercepte, no Protocolo T, foi comparável ao grupo Eylia® 2Q8 nos estudos VIVID^{DME} e VISTA^{DME}. Foi observado no Protocolo T um ganho médio de 13,3 letras, com 42% dos pacientes ganhando, pelo menos, 15 letras de visão a partir do período basal. Os resultados de segurança demonstraram que as incidências gerais de eventos adversos oculares e não oculares (incluindo eventos tromboembólicos arteriais [ETA]) foram comparáveis em todos os grupos de tratamento em cada um dos estudos e entre os estudos.

O VIOLET foi um estudo multicêntrico, randomizado, aberto e controlado com duração de 100 semanas em 463 pacientes com EMD. Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 1:1:1 para três esquemas de Eylia® para tratamento de EMD após pelo menos um ano de tratamento em intervalos fixos, onde o tratamento foi iniciado com 5 doses mensais consecutivas seguidas de dosagens a cada 2 meses. O estudo avaliou a não inferioridade de:

Eylia® administrado de acordo com um regime de tratar e estender (2T&E) onde os intervalos de tratamento foram mantidos em um mínimo de 8 semanas e gradualmente estendidos com base nos resultados clínicos e anatômicos. Os incrementos e decréscimos dos intervalos de tratamento ficaram a critério do investigador; incrementos de 2 semanas foram recomendados no estudo, e Eylia® dosado conforme necessário (2PRN) onde os pacientes foram observados a cada 4 semanas e injetados quando necessário com base nos resultados clínicos e anatômicos

Em comparação com Eylia® administrado a cada 8 semanas (2Q8) durante o segundo e terceiro ano de tratamento.

O desfecho primário de eficácia (alteração na BCVA desde o início até a semana 52) foi de $0,5 \pm 6,7$ letras no grupo 2T&E e $1,7 \pm 6,8$ letras no grupo 2PRN em comparação com $0,4 \pm 6,7$ letras no grupo 2Q8, alcançando não inferioridade estatística (NI) ($p < 0,0001$ para ambas as comparações; NI margem 4 letras). As mudanças no BCVA desde o início até a semana 100 foram consistentes com os resultados da semana 52: $-0,1 \pm 9,1$ letras no grupo 2T&E e $1,8 \pm 9,0$ letras no grupo 2PRN em comparação com $0,1 \pm 7,2$ letras no grupo 2Q8. O número médio de injeções em 100 semanas foi de 10,0, 11,5 e 12,3 para 2T&E, 2PRN e 2Q8, respectivamente.

Os perfis de segurança ocular e sistêmica em todos os 3 grupos de tratamento foram semelhantes aos observados nos estudos pivotais VIVID e VISTA.

➤ **Neovascularização coroidal miópica (NVC miópica)**

A segurança e a eficácia de Eylia® foram avaliadas em um estudo randomizado, multicêntrico, duplo-cego, controlado por injeções simuladas em pacientes virgens de tratamento, asiáticos, com neovascularização coroidal miópica (NVC miópica). Um total de 121 pacientes foi tratado e avaliado quanto à eficácia (90 com Eylia®). A idade dos pacientes variou de 27 a 83 anos, com média de 58 anos. No estudo de NVC miópica, aproximadamente 36% (33/91) dos pacientes randomizados ao tratamento com Eylia® tinham 65 anos ou mais, e aproximadamente 10% (9/91) tinham 75 anos ou mais.

Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente em uma proporção de 3:1 para receber 2 mg de Eylia® intravítreo ou injeções simuladas administradas uma vez no início do estudo com injeções adicionais administradas

aflibercepte

mensalmente em caso de persistência ou recorrência da doença até a semana 24, quando o desfecho primário foi avaliado. Os pacientes inicialmente randomizados para injeções simuladas foram elegíveis para receber a primeira dose de Eylea® na semana 24. Depois disto, pacientes de ambos os grupos continuaram a ser elegíveis para injeções adicionais em caso de persistência ou recorrência da doença.

A diferença entre os grupos de tratamento foi estatisticamente significativa em favor de Eylea® para os desfechos primários (alteração na BCVA) e desfechos secundários confirmatórios de eficácia (proporção de pacientes que ganharam 15 letras na BCVA) na semana 24 comparada ao período basal. As diferenças para ambos os desfechos foram mantidas até a semana 48.

Os resultados detalhados das análises são apresentados na Tabela 5 e na Figura 5 a seguir.

Tabela 5 - Resultados de eficácia na semana 24 (análise primária) e na semana 48 no estudo MYRROR (Conjunto Completo de Análises com LOCF^A)

Resultados de Eficácia	MYRROR			
	24 semanas		48 semanas	
	Injeções simuladas (N = 31)	Eylea® 2 mg (N = 90)	Injeções simuladas/Eylea® 2 mg (N = 31)	Eylea® 2 mg (N = 90)
Alteração média na pontuação das letras de BCVA ^{B)} como medido pela tabela de ETDRS a partir do período basal (SD) ^{B)}	-2,0 (9,7)	12,1 (8,3)	3,9 (14,3)	13,5 (8,8)
Diferença na média de LS ^{C, D, E)} (IC de 95%)		14,1 (10,8; 17,4)		9,5 (5,4; 13,7)
Proporção de pacientes que ganhou pelo menos 15 letras na BCVA a partir do período basal	9,7%	38,9%	29,0%	50,0%
Diferença ponderada ^{D, F)} (IC de 95%)		29,2% (14,4; 44,0)		21,0% (1,9; 40,1)

^{A)} LOCF: *Last Observation Carried Forward* (Observação mais recente)

^{B)} BCVA: *Best Corrected Visual Acuity* (Melhor Acuidade Visual Corrigida)

ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (Estudo do Tratamento Precoce da Retinopatia Diabética)

SD: *Standard Deviation* (Desvio Padrão)

^{C)} LS médio: *Least square* quer dizer médias dos quadrados mínimos derivadas do modelo ANCOVA.

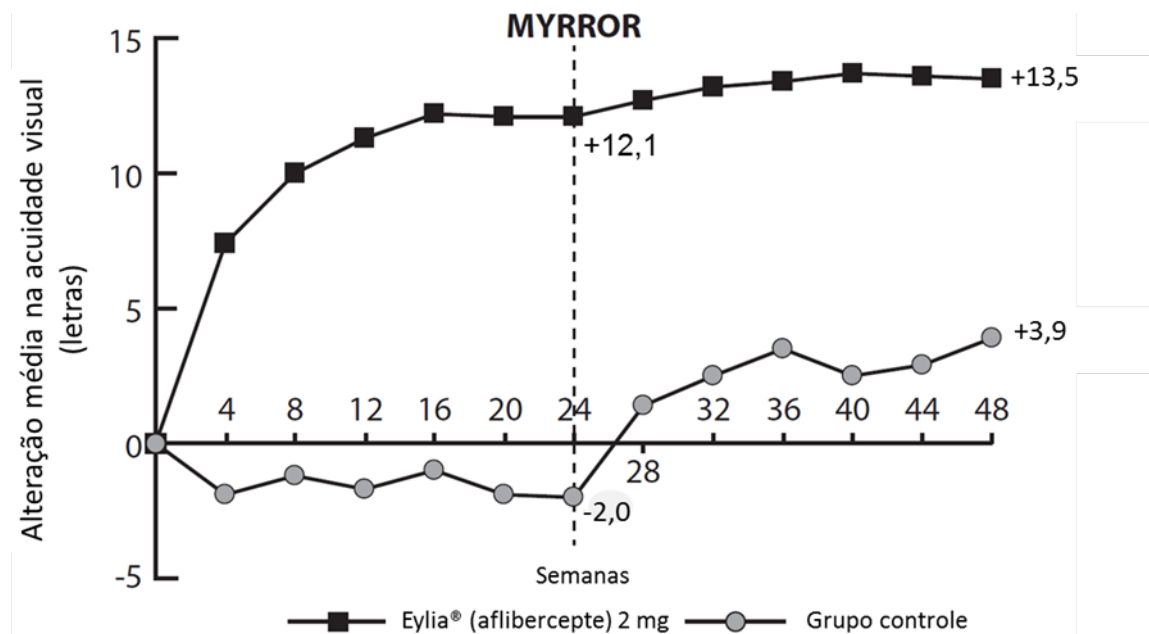
^{D)} IC: Intervalo de Confiança

^{E)} Diferença na média de LS e IC de 95% baseado em modelo ANCOVA com o grupo de tratamento e país (designações do país) como efeitos fixos, e período basal de BCVA como covariante.

aflibercepte

F) A diferença e o IC de 95% são calculados usando o teste Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) ajustado para o país (designações do país).

Figura 5 - Alteração média dos valores do período basal até a semana 48 na acuidade visual por grupo de tratamento para o estudo MYRROR (Conjunto Completo de Análises, LOCF)



3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

➤ Propriedades farmacodinâmicas

O aflibercepte é uma proteína de fusão recombinante que consiste em porções de domínios extracelulares dos receptores 1 e 2 do VEGF (*vascular endothelial growth factor* – fator de crescimento endotelial vascular) humano, ligados à porção Fc da imunoglobulina humana IgG1. O aflibercepte é produzido por tecnologia de DNA recombinante em células K1 de ovário de hamster chinês (CHO – *Chinese hamster ovary*).

O aflibercepte age como um receptor-isca solúvel que se liga ao VEGF-A e ao fator de crescimento placentário (PLGF) com uma afinidade maior que seus receptores naturais e, portanto, pode inibir a ligação e a ativação desses receptores cognatos de VEGF.

- Mecanismo de ação

O fator-A de crescimento endotelial vascular (VEGF-A) e o fator de crescimento placentário (PLGF) são membros da família VEGF de fatores angiogênicos que podem agir como potentes fatores mitogênicos, quimiotáticos e de permeabilidade vascular para células endoteliais. O VEGF age através de dois receptores tirosina quinases, VEGFR-1 e VEGFR-2, presentes na superfície das células endoteliais. O PLGF se liga apenas ao VEGFR-1, que está também presente na superfície dos leucócitos. A ativação excessiva de tais receptores por VEGF-A pode resultar em neovascularização patológica e permeabilidade vascular excessiva. O PLGF pode atuar em sinergia com VEGF-A nestes processos; e é também conhecido por promover infiltração de leucócitos e inflamação vascular.

Dados de Eylia®

- Efeitos farmacodinâmicos

Degeneração macular relacionada à idade (DMRI) do tipo neovascular ou úmida

A DMRI úmida é caracterizada por neovascularização coroidiana (NVC) patológica. O extravasamento de fluido e sangue da NVC pode causar edema ou espessamento na retina e/ou hemorragia sub/intrarretiniana, resultando

aflibercepte

na perda da acuidade visual.

Em pacientes tratados com Eylia® (uma injeção por mês por três meses consecutivos, seguidas por uma injeção a cada dois meses), a espessura central da retina (ECR) diminuiu logo após o início do tratamento; e a média do tamanho da lesão de NVC foi reduzida, sendo consistente com os resultados vistos com ranibizumabe 0,5 mg todo mês.

No estudo VIEW1, houve diminuições médias na ECR medida por tomografia de coerência óptica (OCT) (-130 e -129 micra na semana 52 dos grupos de estudo que utilizaram 2 mg de Eylia® a cada 2 meses e 0,5 mg de ranibizumabe em todos os meses, respectivamente). Também na semana 52, no estudo VIEW2, houve diminuições médias na ECR por OCT (-149 e -139 micra nos grupos de estudo que utilizaram 2 mg de Eylia® a cada 2 meses e 0,5 mg de ranibizumabe em todos os meses, respectivamente). A redução do tamanho da NVC e redução da ECR foram mantidas no segundo ano de estudo, de maneira geral.

O estudo ALTAIR foi conduzido em pacientes japoneses sem tratamento prévio da DMRI do tipo neovascular ou úmida, demonstrando resultados semelhantes aos estudos VIEW utilizando 3 injeções iniciais mensais de 2 mg de Eylia®, seguida de uma injeção após mais 2 meses, e então continuando com regime de tratar e estender com intervalos de tratamento variáveis (ajustes de 2 semanas ou 4 semanas) até o máximo de 16 semanas de intervalo de acordo com critério pré-determinado. Na semana 52, houve uma diminuição média na espessura central da retina (ECR) por OCT de -134,4 e -126,1 micra no grupo de ajuste de 2 semanas e no grupo de ajuste de 4 semanas, respectivamente. A proporção de pacientes sem fluido por OCT na semana 52 foi de 68,3% e 69,1% nos grupos de ajuste de 2 semanas e 4 semanas, respectivamente. A redução na ECR foi mantida em geral em ambos os braços de tratamento no segundo ano do estudo ALTAIR.

Edema macular secundário à oclusão da veia central da retina (OVCR) e à oclusão de ramo da veia da retina (ORVR)

Na OVCR e ORVR, ocorre a isquemia da retina que sinaliza a liberação de VEGF, desestabilizando as junções oclusivas e promovendo a proliferação das células endoteliais. O aumento da regulação de VEGF está associado com a ruptura da barreira hematorretiniana, aumento da permeabilidade vascular, edema retiniano, e complicações de neovascularização.

Em pacientes tratados com seis injeções mensais de Eylia® 2 mg houve resposta morfológica observada consistente, rápida e robusta (conforme medida pela melhora na média da ECR). Na semana 24, a redução da ECR foi estatisticamente superior ao controle em todos os três estudos (COPERNICUS em OVCR: -457 *versus* -145 micra; GALILEO em OVCR: -449 *versus* -169 micra; VIBRANT em ORVR -280 *versus* -128 micra). Esta diminuição em relação aos valores basais em ECR foi mantida até o final de cada estudo, semana 100 no COPERNICUS, semana 76 no GALILEO e semana 52 no VIBRANT.

Edema macular diabético (EMD)

O edema macular diabético é uma consequência da retinopatia diabética e é caracterizado pelo aumento da permeabilidade vascular e pelo dano aos capilares da retina, o que pode levar à perda da acuidade visual.

Em pacientes tratados com aflibercepte, a maioria dos quais classificados como tendo diabetes tipo II, foi observada uma resposta rápida e robusta na morfologia (ECR, Nível de DRSS [*Diabetic Retinopathy Severity Scale* – Escala de Severidade da Retinopatia Diabética]).

Nos estudos VIVID^{DME} e VISTA^{DME} foi observada uma maior diminuição média estatisticamente significativa na ECR dos valores basais até a semana 52 em pacientes tratados com Eylia® comparados com o grupo controle com laser, -192,4 e -183,1 micra para o grupo de Eylia® 2Q8 e, -66,2 e -73,3 micra para o grupo controle, respectivamente. Na semana 100, a diminuição foi mantida com -195,8 e -191,1 micra para o grupo de Eylia® 2Q8 e, -85,7 e -83,9 micra para os grupos controle, nos estudos VIVID^{DME} e VISTA^{DME}, respectivamente.

Uma melhora de ≥ 2 níveis na DRSS foi avaliada de maneira pré-especificada nos estudos VIVID^{DME} e VISTA^{DME}. A pontuação de DRSS foi gradual em 73,7% dos pacientes no VIVID^{DME} e 98,3% dos pacientes no VISTA^{DME}. Na semana 52, 27,7% e 29,1% do grupo do Eylia® 2Q8, e 7,5% e 14,3% do grupo controle experimentaram uma melhora de ≥ 2 níveis na DRSS. Na semana 100, as respectivas porcentagens foram 32,6% e 37,1% do grupo do Eylia® 2Q8 e, 8,2% e 15,6% do grupo controle.

O estudo VIOLET comparou três regimes posológicos diferentes de Eylia® 2 mg para tratamento de EMD após

aflibercepte

pelo menos um ano de tratamento em intervalos fixos, onde o tratamento foi iniciado com 5 doses mensais consecutivas seguidas de dosagens a cada 2 meses. Após a consulta inicial do estudo VIOLET, os pacientes continuaram o tratamento com Eyليا® 2 mg de acordo com um dos esquemas posológicos:

- Tratar e estender (2T&E) onde os intervalos de tratamento foram mantidos em um mínimo de 8 semanas e gradualmente estendidos com base nos resultados clínicos e anatômicos.
- Pro re nata (2PRN) onde os pacientes foram observados a cada 4 semanas e injetados quando necessário com base em resultados clínicos e anatômicos; e
- Administrado a cada 8 semanas (2Q8) para o segundo e terceiro ano de tratamento.

Na semana 52 do estudo, isto é, após pelo menos dois anos de tratamento, as alterações médias no CRT desde o início foram -2,1, 2,2 e -18,8 microns para 2T&E, 2PRN e 2Q8, respectivamente.

Na semana 100, ou seja, após pelo menos três anos de tratamento, as alterações médias no CRT desde o início foram de 2,3, -13,9 e -15,5 microns, respectivamente (veja “2. Resultados de eficácia”).

Neovascularização coroidal miópica (NVC miópica)

A neovascularização coroidal miópica é uma causa frequente de perda de visão em adultos com miopia patológica. Desenvolve-se como um mecanismo de cicatrização de feridas, consequente à ruptura da membrana de Bruch, e representa o evento de maior ameaça à visão na miopia patológica.

Em pacientes tratados com Eyليا® no estudo MYRROR (uma injeção administrada no início do tratamento, com injeções adicionais dadas no caso de persistência ou recorrência da doença), a ECR diminuiu logo após o início do tratamento favorecendo Eyليا® na semana 24 (-79 micra e -4 micra para o grupo de tratamento do Eyليا® 2 mg e do grupo controle, respectivamente), que foi mantida até a semana 48. Além disso, o tamanho médio da lesão de NVC diminuiu.

➤ Propriedades farmacocinéticas

O aflibercepte é administrado diretamente no vítreo para exercer efeitos locais no olho.

Dados de Eyليا®**- Absorção/Distribuição**

O aflibercepte é vagarosamente absorvido do olho para a circulação sistêmica após administração intravítrea e é predominantemente observado na circulação sistêmica como um complexo estável com VEGF e inativo; contudo, somente o aflibercepte “livre” pode se ligar ao VEGF endógeno.

Em um subestudo farmacocinético com amostragem frequente em 6 pacientes com DMRI, as concentrações máximas no plasma de aflibercepte livre ($C_{\max}$ sistêmico) foram baixas, com uma média de aproximadamente 0,02 mcg/mL (intervalo de 0 a 0,054 mcg/mL) em 1 a 3 dias após uma injeção intravítrea de 2 mg, e foram indetectáveis após duas semanas da dose em quase todos os pacientes. O aflibercepte não acumula no plasma quando administrado de forma intravítrea a cada 4 semanas.

A média da concentração plasmática máxima de aflibercepte livre é de aproximadamente 50 a 500 vezes abaixo da concentração de aflibercepte necessária para inibir a atividade biológica de VEGF sistêmico em 50% em modelos animais, nos quais foram observadas alterações na pressão sanguínea após os níveis circulantes de aflibercepte livre atingirem aproximadamente 10 mcg/mL e retornarem à linha basal quando os níveis diminuíram para aproximadamente abaixo de 1 mcg/mL. Estima-se que após uma administração intravítrea de 2 mg nos pacientes, a média da concentração plasmática máxima de aflibercepte livre é mais que 100 vezes menor que a concentração de aflibercepte necessária para ligar maximamente a 50% do VEGF sistêmico (2,91 mcg/mL) em um estudo com voluntários sadios. Portanto, efeitos farmacodinâmicos sistêmicos, tais como alterações na pressão sanguínea, são improváveis. Estes resultados farmacocinéticos foram consistentes em subestudos farmacocinéticos em pacientes com OVCR, ORVR, EMD ou NVC miópica com $C_{\max}$ média de aflibercepte livre no plasma no intervalo de 0,03 a 0,05 mcg/mL e valores individuais não excedendo 0,14 mcg/mL. Portanto, as concentrações plasmáticas de aflibercepte livre decaíram a valores abaixo ou próximos do limite inferior de quantificação geralmente dentro de uma semana; após 4 semanas concentrações não detectáveis foram alcançadas antes da próxima administração em todos os pacientes.

- Eliminação

aflibercepte

Como aflibercepte é uma terapia baseada em proteínas, nenhum estudo metabólico foi conduzido.

O aflibercepte livre liga-se ao VEGF para formar um complexo inerte e estável. Como com outras grandes proteínas, espera-se que ambos, aflibercepte livre e ligado, sejam eliminados por catabolismo proteolítico.

Informações adicionais para populações especiais**- Pacientes com disfunção renal**

Nenhum estudo especial foi conduzido em pacientes com disfunção renal com Eydenzelt®.

A análise farmacocinética de pacientes com DMRI no estudo VIEW2, dos quais 40% possuíam disfunção renal (24% leve, 15% moderada e 1% grave), revelou que não houve diferenças nas concentrações plasmáticas de aflibercepte após administração intravítrea a cada 4 ou 8 semanas.

Resultados semelhantes foram observados em pacientes com OVCR no estudo GALILEO, em pacientes com EMD no estudo VIVID^{DME} e em pacientes com NVC miópica no estudo MYRROR.

- Pacientes com disfunção hepática

Nenhum estudo especial ou formal foi conduzido com aflibercepte em pacientes com disfunção hepática.

➤ Dados pré-clínicos de segurança

Nos estudos não clínicos de toxicidade de doses repetidas foram observados efeitos apenas com exposições sistêmicas consideradas excessivas em relação à máxima exposição humana após administração intravítrea com a dose clínica pretendida, indicando pouca relevância para o uso clínico.

Em macacos tratados com aflibercepte intravítreo foram observadas erosões e ulcerações no epitélio respiratório da concha nasal após exposições sistêmicas excessivas em relação à máxima exposição humana. A exposição sistêmica de aflibercepte livre foi de:

- aproximadamente 200 e 700 vezes maior, baseada na C_{max} e na AUC, quando comparada aos valores correspondentes observados em pacientes adultos após uma dose intravítrea de 2 mg; e,

Em relação ao Nível de Efeito Adverso não Observado (NOAEL - *No Observed Adverse Effect Level*) de 0,5 mg/olho em macacos, a exposição sistêmica foi

- 42 e 56 vezes maior, baseado na C_{max} e na AUC, quando comparado aos valores correspondentes observados em pacientes adultos e

Nenhum estudo foi conduzido com relação ao potencial carcinogênico ou mutagênico de aflibercepte.

Estudos de desenvolvimento embriofetal em coelhas prenhes demonstrou um efeito de Eylia® no desenvolvimento intrauterino tanto com administração intravenosa (de 3 a 60 mg/kg), assim como subcutânea (0,1 a 1 mg/kg). O NOAEL materno foi na dose de 3 mg/kg ou de 1 mg/kg, respectivamente. Não foi identificado NOAEL no desenvolvimento embriofetal. Na dose de 0,1 mg/kg, exposições sistêmicas de Eylia® livre foi:

- aproximadamente 17- e 10- vezes maiores baseadas na C_{max} e na AUC cumulativa, quando comparadas aos valores correspondentes observados em pacientes adultos após uma dose intravítrea de 2 mg e

Efeitos na fertilidade masculina e feminina foram analisados como parte de um estudo de 6 meses em macacos com administração intravenosa de aflibercepte em doses variando de 3 a 30 mg/kg. Foram observadas, em todos os níveis de dose, menstruações irregulares ou ausentes associadas às alterações nos níveis hormonais reprodutivos femininos, e às alterações na morfologia e na mobilidade de espermatozoides. Com base na C_{max} e na AUC para o aflibercepte livre observadas na dose intravenosa de 3 mg/kg, as exposições sistêmicas foram de aproximadamente 4900 e 1500 vezes maiores, respectivamente, do que a exposição observada em humanos após uma dose intravítrea de 2 mg. Todas as alterações foram reversíveis.

4. CONTRAINDICAÇÕES

aflibercepte

- Infecção ocular ou periocular.
- Inflamação intraocular ativa.
- Hipersensibilidade conhecida ao aflibercepte ou a qualquer um dos excipientes.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano: Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois pode ser excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

➤ Reações relacionadas à injeção intravítrea

Injeções intravítreas, incluindo aquelas com aflibercepte, foram associadas com endoftalmite, inflamação intraocular, descolamento regmatogênico da retina, rasgo da retina e catarata traumática iatrogênica (veja “9. Reações Adversas”). Técnicas assépticas apropriadas de injeção devem ser sempre utilizadas quando for administrado aflibercepte. Adicionalmente, os pacientes devem ser monitorados durante a semana subsequente à injeção, para permitir tratamento precoce caso ocorra uma infecção.

Os pacientes adultos devem ser instruídos a relatar imediatamente qualquer sintoma sugestivo de endoftalmite ou qualquer um dos eventos mencionados acima.

Aumentos na pressão intraocular foram observados dentro do período de 60 minutos após uma injeção intravítrea, incluindo aquelas com aflibercepte (veja “9. Reações Adversas”). Precaução especial é necessária em pacientes com glaucoma mal controlado (não injetar aflibercepte enquanto a pressão intraocular for ≥ 30 mmHg). Em todos os casos, tanto a pressão intraocular quanto a perfusão na cabeça do nervo óptico devem, portanto, ser monitoradas e tratadas de maneira apropriada.

➤ Imunogenicidade

Como ocorre com todas as proteínas terapêuticas, há um potencial para imunogenicidade com aflibercepte (veja “9. Reações Adversas”). Os pacientes devem ser instruídos a relatar quaisquer sinais ou sintomas de inflamação intraocular, por exemplo, dor, fotofobia ou vermelhidão, que pode ser um sinal clínico atribuível à hipersensibilidade.

➤ Efeitos sistêmicos

Eventos adversos sistêmicos, incluindo hemorragias não oculares e eventos tromboembólicos arteriais, foram relatados após injeções intravítreas com inibidores de VEGF, e existe um risco teórico que estes eventos possam estar relacionados à inibição do VEGF (veja “9. Reações Adversas”). Existem dados limitados sobre a segurança no tratamento de pacientes com OVCR, ORVR, EMD ou NVC miópica, e com histórico de acidente vascular cerebral ou ataques isquêmicos transitórios ou infarto do miocárdio, nos seis meses anteriores. Devem ser tomadas precauções ao tratar estes pacientes.

➤ Informações adicionais

Assim como com outros tratamentos anti-VEGF para DMRI, OVCR, ORVR, EMD e NVC miópica, as seguintes informações são também aplicáveis:

- A segurança e a eficácia não foram sistematicamente estudadas quando aflibercepte é administrado em ambos os olhos concomitantemente (veja “3. Características Farmacológicas, Efeitos Farmacodinâmicos”). Se o tratamento bilateral for realizado ao mesmo tempo, isto pode levar ao aumento da exposição sistêmica, o que poderia aumentar o risco de eventos adversos sistêmicos.

Uso concomitante de outro anti-VEGF

- Não existem dados disponíveis para o uso concomitante de aflibercepte com outros medicamentos anti-VEGF (sistêmicos ou oculares).
- Fatores de risco associados com o desenvolvimento de ruptura do epitélio pigmentar da retina após terapia anti-VEGF para DMRI úmida incluem descolamento grande e/ou elevado do epitélio pigmentar da retina. No início da terapia com aflibercepte, devem ser tomadas precauções em pacientes com estes fatores de risco para rupturas do epitélio pigmentar da retina.

aflibercepte

- O tratamento deve ser interrompido em pacientes com descolamento de retina regmatogênico ou buracos maculares de estágio 3 ou 4.
- Na ocorrência de rasgo na retina a dose deve ser suspensa e o tratamento não deve ser reiniciado até que o rasgo esteja adequadamente reparado.
- A dose deve ser suspensa e o tratamento não deve ser reiniciado antes do próximo tratamento agendado na ocorrência de:
 - Diminuição da melhor acuidade visual corrigida (BCVA) ≥ 30 letras, em comparação à última avaliação.
 - Hemorragia subretiniana envolvendo o centro da fóvea, ou, se a extensão da hemorragia for $\geq 50\%$ da área total da lesão.
- A dose deve ser suspensa nos 28 dias anteriores ou subsequentes à realização de cirurgia ocular programada.
- Existe experiência limitada no tratamento de pacientes com OVCR e ORVR isquêmicas. O tratamento não é recomendado em pacientes que apresentem sinais clínicos de perda de visão isquêmica irreversível.

➤ Populações com dados limitados

Existe experiência limitada no tratamento de pacientes com EMD devido ao diabetes tipo I, ou em pacientes diabéticos com HbA1c acima de 12% ou com retinopatia diabética proliferativa.

aflibercepte não foi estudado em pacientes com infecções sistêmicas ativas ou em pacientes com condições no olho contralateral, tais como descolamento da retina ou buraco macular. Não existe experiência de tratamento com aflibercepte em pacientes diabéticos com hipertensão não controlada. A falta destas informações deve ser considerada pelo médico quando tratar tais pacientes.

Em NVC miópica, não existe experiência com aflibercepte no tratamento de pacientes não-asiáticos, ou que tiveram tratamento prévio da NVC miópica, ou com lesões extrafoveais.

➤ Eventos tromboembólicos arteriais

Há um risco teórico de eventos tromboembólicos arteriais (ETAs) devido ao uso intravítreo de qualquer inibidor de VEGF (veja “9. Reações Adversas”).

➤ Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

- Pacientes com disfunções hepáticas e/ou renais

Nenhum estudo específico em pacientes com disfunções hepáticas e/ou renais foi conduzido com aflibercepte. Dados disponíveis não sugerem uma necessidade de um ajuste na dose de aflibercepte para estes pacientes (veja “3. Características Farmacológicas, Propriedades farmacocinéticas”).

- Idosos

Não são necessárias considerações especiais. Existe uma experiência limitada em pacientes acima de 75 anos de idade com EMD.

População pediátrica: A segurança e eficácia de aflibercepte em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram estudadas.

➤ Gravidez e lactação

- Gravidez

Não há dados sobre a utilização de aflibercepte em mulheres grávidas.

Estudos em animais mostraram toxicidade embriofetal (veja “3. Características Farmacológicas, Dados pré-clínicos de segurança”).

Embora a exposição sistêmica após administração ocular seja baixa, aflibercepte não deve ser usado durante a gravidez, a menos que os benefícios potenciais superem o risco potencial ao feto.

- Mulheres em idade fértil

Mulheres em idade fértil devem utilizar métodos contraceptivos efetivos durante o tratamento e por, pelo menos, três meses após a última injeção intravítrea de aflibercepte.

- Lactação

Não se sabe se aflibercepte é excretado no leite materno. Um risco à criança que está sendo amamentada não deve ser excluído.

aflibercepte

O aflibercepte não é recomendado durante a amamentação. A decisão deve ser tomada quanto à descontinuidade da amamentação ou à suspensão da terapia com aflibercepte, levando-se em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a mulher.

Categoria C - (Não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas)

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

- Fertilidade

Resultados de estudos em animais com alta exposição sistêmica indicam que aflibercepte pode prejudicar a fertilidade masculina e feminina (veja “3. Características Farmacológicas, Dados pré-clínicos de segurança”). Tais efeitos não são esperados após administração ocular com exposição sistêmica muito baixa.

➤ **Efeitos na habilidade de dirigir ou operar máquinas**

Injeções com aflibercepte têm baixa influência sobre a atividade de dirigir ou operar máquinas, uma vez que os distúrbios visuais associados após uma injeção intravítrea de aflibercepte e após execução dos exames oftalmológicos associados são temporários. Os pacientes não devem dirigir ou operar máquinas até que a função visual tenha sido recuperada suficientemente.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Nenhum estudo formal de interação medicamentosa foi realizado com aflibercepte.

O uso adjuvante de terapia fotodinâmica com verteporfina (PDT) e aflibercepte não foi estudado, portanto, um perfil de segurança não foi estabelecido.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Eydenzelt® 40 mg/mL solução injetável no frasco-ampola

Cada cartucho inclui um frasco-ampola contendo um volume de enchimento de 0,283 mL de solução para injeção intravítrea com uma tampa de borracha elastomérica, e uma agulha com filtro de 18 G.

Conservar sob refrigeração (temperatura entre 2°C e 8°C). Não congelar.

Manter o frasco-ampola em sua embalagem original até o momento do uso. Proteger da luz.

Se necessário o frasco-ampola não aberto pode ser conservado fora da geladeira abaixo de 25°C até 31 dias na embalagem original. Após abertura do frasco-ampola, prossiga o uso em condições assépticas.

Se Eydenzelt® for exposto a temperaturas acima de 25°C, não utilize o medicamento.

Este medicamento tem o prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico

Solução aquosa estéril, límpida, de incolor a amarelo-claro, isosmótica, com pH 6,2.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

aflibercepte

Eydenzelt[®] é destinado para injeção intravítrea.

Deve ser administrado somente por médico qualificado com experiência em administrar injeções intravítreas.

➤ **Dosagem**

- **Degeneração macular relacionada à idade (DMRI) do tipo neovascular ou úmida**

A dose recomendada de **Eydenzelt[®]** é de 2 mg de aflibercepte (equivalentes a 0,050 mL de solução para injeção).

O tratamento com **Eydenzelt[®]** é iniciado com uma injeção mensal por três doses consecutivas. O intervalo de tratamento é então estendido para dois meses.

Com base no julgamento do médico a respeito dos resultados visuais e/ou anatômicos, o intervalo de tratamento pode ser mantido em dois meses ou então estendido, utilizando o regime de tratar e estender, no qual os intervalos de injeção são aumentados em 2 ou 4 semanas de incremento para manter os resultados visuais e/ou anatômicos estáveis. Se os resultados visuais e/ou anatômicos se deteriorarem, o intervalo de tratamento deve ser diminuído conforme necessário.

Não há necessidade de monitoramento entre as injeções. Com base no julgamento do médico o cronograma de visitas de monitoramento pode ser mais frequente que as visitas para injeção.

Os intervalos de tratamento maiores que quatro meses entre as injeções não foram estudados (veja “3. Características Farmacológicas, Efeitos farmacodinâmicos”).

- **Edema macular secundário à oclusão da veia da retina (oclusão de ramo da veia da retina (ORVR) ou oclusão da veia central da retina [OVCR])**

A dose recomendada de **Eydenzelt[®]** é de 2 mg de aflibercepte (equivalentes a 0,050 mL de solução para injeção). Após injeção inicial, o tratamento é realizado mensalmente. O intervalo entre duas doses não deve ser menor que um mês.

Se os resultados visuais e anatômicos indicarem que o paciente não está se beneficiando do tratamento contínuo, **Eydenzelt[®]** deve ser descontinuado.

O tratamento mensal deve ser mantido até que seja alcançada acuidade visual máxima e/ou não haja sinais de atividade da doença. Podem ser necessárias três ou mais injeções mensais consecutivas.

O tratamento pode ser então continuado com o regime de tratar e estender, com aumento gradual dos intervalos de tratamento para manter estáveis os resultados visuais e/ou anatômicos, entretanto existem dados insuficientes para concluir sobre a duração destes intervalos. Se os resultados visuais e/ou anatômicos se deteriorarem, o intervalo de tratamento deve ser diminuído conforme necessário.

O monitoramento e o esquema de tratamento devem ser determinados pelo médico, com base na resposta individual do paciente.

O monitoramento da atividade da doença pode incluir exame clínico, testes funcionais ou técnicas de imagens (por exemplo, tomografia de coerência óptica ou angiografia fluoresceínica).

- **Edema macular diabético (EMD)**

A dose recomendada de **Eydenzelt[®]** é de 2 mg de aflibercepte (equivalentes a 0,050 mL de solução para injeção).

O tratamento com **Eydenzelt[®]** é iniciado com uma injeção mensal por cinco doses consecutivas, seguido por uma injeção a cada dois meses. Com base nos resultados visuais e/ou anatômicos, o intervalo de tratamento pode ser mantido por 2 meses ou individualizado, tal como em um regime de tratar e estender, onde os intervalos são gradativamente aumentados para manter estáveis os resultados visuais e/ou anatômicos; entretanto, existem dados insuficientes para concluir sobre a duração destes intervalos.

Existem dados limitados para tratamentos em intervalos superiores a 4 meses. Se os resultados visuais e/ou anatômicos se deteriorarem, o intervalo de tratamento pode ser diminuído conforme necessário.

O esquema de monitoramento deve ser determinado pelo médico e pode ser mais frequente que o esquema de injeções. Não foram estudados intervalos de tratamentos inferiores a 4 semanas.

Se os resultados visuais e anatômicos indicarem que o paciente não está se beneficiando do tratamento contínuo, **Eydenzelt[®]** deve ser descontinuado.

- **Neovascularização coroidal miópica (NVC miópica)**

A dose recomendada de **Eydenzelt[®]** é uma única injeção intravítrea de 2 mg de aflibercepte (equivalentes a 0,050 mL de solução para injeção).

Doses adicionais podem ser administradas se os resultados visuais e/ou anatômicos indicarem que a doença persiste. Recorrências devem ser tratadas como uma nova manifestação da doença.

O esquema de monitoramento deve ser determinado pelo médico. O intervalo entre duas doses não deve ser menor

aflibercepte

do que um mês.

➤ **Método de administração**

Injeções intravítreas devem ser aplicadas de acordo com padrões médicos e diretrizes aplicáveis, por médico qualificado com experiência em administrar injeções intravítreas. Em geral, devem ser asseguradas assepsia e anestesia adequadas, incluindo um microbicida tópico de amplo espectro (por exemplo: iodopovidona aplicada à região periocular, pálpebras e superfície ocular). Desinfecção cirúrgica das mãos, luvas estéreis, campo cirúrgico estéril e espéculo de pálpebra estéril (ou equivalente) são recomendados.

A agulha da seringa deve ser inserida 3,5-4,0 mm posterior ao limbo, dentro da cavidade vítrea, evitando o meridiano horizontal e procurando o centro do globo. O volume de injeção de 0,05 mL é então administrado; um local diferente na esclera deve ser usado para as injeções subsequentes.

Imediatamente após a injeção intravítrea, os pacientes devem ser monitorados quanto à elevação da pressão intraocular. Monitoramento apropriado pode consistir em checagem da perfusão da cabeça do nervo óptico ou tonometria. Equipamento para paracentese estéril deve estar disponível, caso seja necessário.

Logo após a injeção intravítrea, os pacientes adultos devem ser instruídos a relatar imediatamente quaisquer sintomas sugestivos de endoftalmite (por exemplo: dor nos olhos, vermelhidão dos olhos, fotofobia, visão borrada).

Cada frasco-ampola deve ser utilizado somente para o tratamento de um único olho. Extração de múltiplas doses de um único frasco-ampola pode aumentar o risco de contaminação e subsequente infecção.

Adultos

O frasco-ampola contém mais do que a dose recomendada de 2 mg de aflibercepte (equivalente a 0,050 mL de solução para injeção). O conteúdo do frasco ampola (0,283 mL) não é para ser injetado totalmente. O excesso de volume deve ser expelido antes de injetar (ver “8. Posologia e Modo de Usar, Instruções de uso”).

A injeção de todo o volume do frasco-ampola pode resultar em superdose. Para expelir as bolhas de ar junto com o excesso de aflibercepte, pressione vagarosamente o êmbolo de modo que a borda plana do êmbolo se alinhe com a linha que marca 0,050 mL na seringa (equivalente a 0,050 mL, ou seja, 2 mg de aflibercepte) (ver “8. Posologia e Modo de Usar, Instruções de uso” e “10. Superdose”).

Após a injeção, qualquer produto que não foi utilizado deve ser descartado.

Na ausência de estudos de compatibilidade, aflibercepte não deve ser misturado com outros medicamentos.

- Instruções de uso para frasco-ampola

O frasco-ampola é somente para **uso único em um olho**.

O frasco-ampola contém mais do que a dose recomendada de 2 mg de aflibercepte (equivalente a 0,05 mL). O volume em excesso deve ser expelido antes da administração.

Se necessário o frasco-ampola não aberto pode ser conservado fora da geladeira abaixo de 25 °C até 31 dias na embalagem original. Após abertura do frasco-ampola, prossiga o uso em condições assépticas. Se Eydenzelt® for exposto a temperaturas acima de 25°C, não utilize o medicamento.

O conteúdo do frasco deve ser injetado no paciente imediatamente após a retirada com a seringa.

A solução deve ser inspecionada visualmente para detecção de qualquer partícula estranha e/ou descoloração ou qualquer variação na aparência física antes da administração. Caso observe algum desses eventos, descarte o medicamento.

Agulha com filtro:

A agulha com filtro não é para injeção na pele. Não autoclave a agulha com filtro.

A agulha com filtro é não-pirogênica. Não use se a embalagem individual estiver danificada.

Descarte a agulha com filtro em um coletor de materiais perfurcantes adequado.

Cuidado: A reutilização da agulha com filtro pode causar infecção ou outras doenças/lesões.

Para a injeção intravítrea, deve ser utilizada uma agulha de injeção de 30 G x ½ polegada.

Suprimentos:

afilibercepte

O kit de frasco-ampola Eydenzelt[®] inclui os seguintes materiais de uso único (veja **Figura A**).

- Agulha com filtro estéril de 18G x 1 ½ polegada e 5 microns
- Frasco-ampola

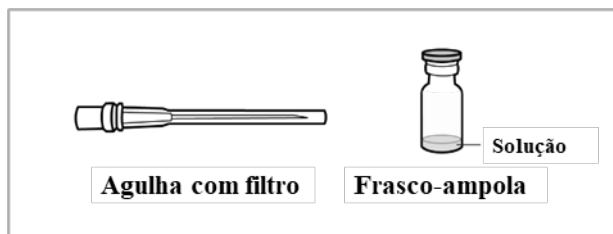


Figura A

Suprimentos não inclusos no kit:

- Agulha de injeção de 30G x ½ polegada
- Seringa do tipo Luer lock de 1 mL

1. Reúna seus suprimentos.

Utilizando técnica asséptica, reúna seus suprimentos e coloque-os em uma superfície limpa e plana.

2. Inspeção Eydenzelt[®].

Olhe o frasco-ampola e certifique-se de que tem o medicamento (Eydenzelt[®]) e a dosagem correta.

Verifique a data de validade no rótulo (veja a **Figura B**) para ter certeza de que está dentro da validade.

- **Não** utilize Eydenzelt[®] se observar partículas visíveis, turvação ou descoloração.
- **Não** utilize se o prazo de validade tiver expirado.

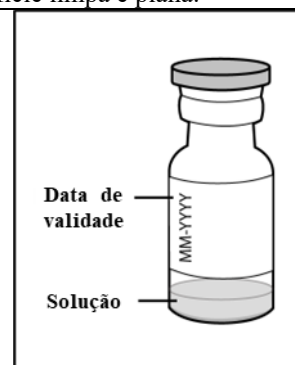


Figura B

3. Retire a tampa plástica protetora do frasco-ampola (veja a Figura C).



Figura C

4. **Desinfete a parte externa da tampa de borracha do frasco-ampola com um lenço umedecido com álcool (veja Figura D).**



Figura D

5. **Coloque a agulha com filtro na seringa.**

Remova a agulha com filtro de 18G × 1 ½ polegada e 5 microns, fornecida na embalagem, e uma seringa do tipo “Luer lock” de 1 mL, não incluída no cartucho, da embalagem.

Conecte a agulha com filtro à seringa girando-a na ponta da seringa do tipo Luer lock (veja Figura E).

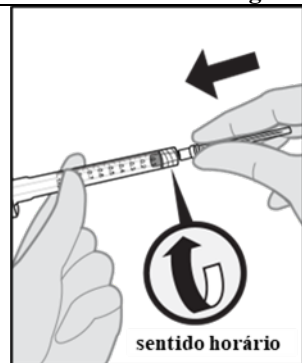


Figura E

6. **Insira a agulha com filtro no frasco-ampola**

6a. Utilizando técnica asséptica, empurre a agulha com filtro no centro da tampa do frasco-ampola até que a agulha esteja completamente inserida no frasco e a ponta toque o fundo ou a borda inferior do frasco-ampola.

6b. Incline o frasco-ampola durante a retirada, mantendo o bisel da agulha com filtro submerso no líquido (veja Figura F) para impedir a introdução de ar.

6c. Retire todo o conteúdo do frasco-ampola de Eydenzelt® para a seringa.

Nota: Certifique-se de que a haste do êmbolo esteja suficientemente retraída quando o frasco-ampola for esvaziado para esvaziar completamente a agulha com filtro.

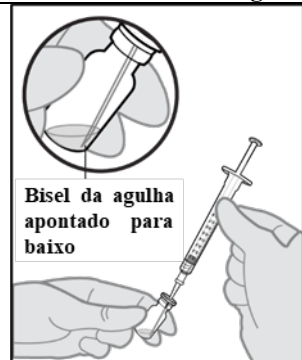


Figura F

7. **Retire a agulha com filtro.**

Retire a agulha com filtro da seringa.

Descarte adequadamente a agulha com filtro.

- **Não** utilize a agulha com filtro para injeção intravítrea.
- **Não** retampe a agulha do filtro para evitar picadas com a agulha pré-injeção.

8. **Conecte a agulha de injeção à seringa (a ser feito imediatamente após a retirada do conteúdo do frasco).**

Retire a agulha de injeção 30G × ½ polegada, não incluída no cartucho, da sua embalagem.

Usando técnica asséptica, conecte a agulha de injeção à seringa girando firmemente a agulha de injeção na ponta da seringa do tipo Luer lock (veja Figura G).

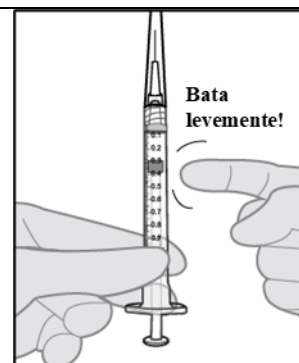


Figura G

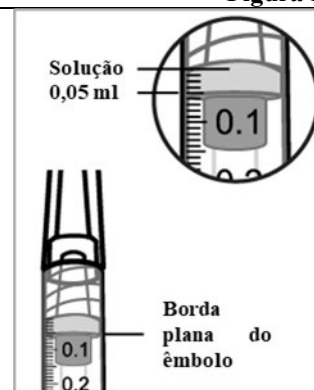
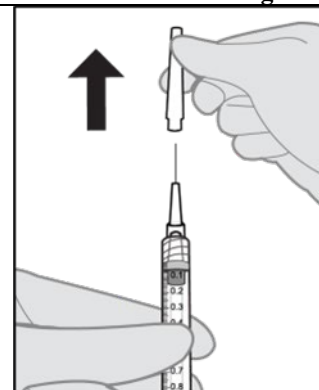
9. Verifique se há bolhas de ar.

Segurando a seringa com a agulha de injeção apontada para cima, verifique se há bolhas na seringa.

Se houver bolhas, bata levemente na seringa com seu dedo até que as bolhas subam para o topo (veja **Figura H**).

**Figura H****10. Retire as bolhas de ar e confirme a dose correta.**

Para retirar todas as bolhas e **expelir o excesso de medicamento, pressione o êmbolo LENTAMENTE** até que a borda do êmbolo se alinhe com a linha que marca 0,05 mL na seringa (veja **Figura I**)

**Figura I****11. Quando estiver pronto para administrar Eydenzelt[®], remova a tampa plástica da agulha (veja **Figura J**).****Figura J****12. Quando estiver pronto, complete a injeção intravítrea.**

O procedimento de injeção intravítrea deve ser realizado sob condições assépticas controladas, que incluem desinfecção cirúrgica das mãos e uso de luvas estéreis, campo estéril e espéculo de pálpebra estéril (ou equivalente). Anestesia adequada e um microbicida tópico de amplo espectro devem ser administrados antes da injeção.

Cada frasco-ampola deve ser utilizado somente para o tratamento de um único olho. Se o olho contralateral necessitar de tratamento, um novo frasco-ampola deve ser usado e o campo estéril, a seringa, as luvas, os campos cirúrgicos, o espéculo palpebral, o filtro e as agulhas de injeção devem ser trocados antes de **Eydenzelt[®]** ser administrado ao outro olho.

13. O frasco-ampola é somente para uso único.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com os requisitos locais. A extração de múltiplas doses de um único frasco-ampola pode aumentar o risco de contaminação e subsequente infecção.

14. Após a injeção, monitore o paciente.

Imediatamente após a injeção intravítrea, os pacientes devem ser monitorados quanto à elevação da pressão intraocular. Monitoramento apropriado pode consistir em checagem da perfusão da cabeça do nervo óptico ou tonometria. Se necessário, uma agulha de paracentese estéril deverá estar disponível.

Após a injeção intravítrea, os pacientes e/ou cuidadores devem ser instruídos a relatar imediatamente quaisquer sinais e/ou sintomas sugestivos de endoftalmite ou descolamento de retina (por exemplo, dor nos olhos, vermelhidão dos olhos, fotofobia, visão borrada).

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

Dados de Eylia®

Um total de 3102 pacientes tratados com Eylia® constituiu a população de segurança em oito estudos de fase III. Dentre eles, 2501 pacientes foram tratados com a dose recomendada de 2 mg.

Reações adversas graves relacionadas ao procedimento de injeção ocorreram em menos que 1 em 1900 injeções intravítreas com Eylia® e incluíram cegueira, endoftalmite (Veja “5. Advertências e Precauções”), descolamento da retina, catarata traumática, catarata, hemorragia vítrea, descolamento do vítreo e aumento da pressão intraocular (veja “5. Advertências e Precauções”).

As reações adversas mais frequentemente observadas (em pelo menos 5% dos pacientes tratados com Eylia®) foram hemorragia subconjuntival (25%), redução na acuidade visual (11%), dor no olho (10%), catarata (8%), aumento da pressão intraocular (8%), descolamento do vítreo (7%) e moscas volantes (7%). Nos estudos de DMRI úmida, estas reações adversas ocorreram com uma incidência similar no grupo de tratamento com ranibizumabe.

Observação pós-comercialização: A seguinte reação adversa foi identificada com injeção intravítrea de aflibercepte pós-comercialização.

Distúrbios oculares: Esclerite (relatada a uma taxa de 0,2 por 1 milhão de injeções).

Lista tabular das reações adversas

Os dados de segurança descritos a seguir incluem todas as reações adversas (graves e não graves) de oito estudos de fase III para as indicações DMRI úmida, OVCR, EMD, ORVR e mNVC com possibilidade razoável de causalidade devido ao procedimento de injeção ou ao medicamento.

- Degeneração macular relacionada à idade (DMRI) do tipo neovascular ou úmida:

Os dados descritos a seguir refletem as reações adversas de dois estudos de fase III, randomizados, duplo-cegos e controlados por ranibizumabe (n=1824; ranibizumabe: n=595) em pacientes com até 96 semanas de exposição à Eylia®, sendo que 1223 dos 1824 pacientes foram tratados com a dose de 2 mg. Um total de 601 pacientes foi tratado com 0,5 mg de Eylia®.

Reações adversas oculares graves no olho em estudo, relacionadas ao procedimento de injeção, ocorreram em menos que 1/1800 injeções intravítreas (14 de 26366 injeções intravítreas) com Eylia® e incluíram cegueira, catarata, ceratite, buraco macular, hemorragia retiniana, endoftalmite e aumento da pressão intraocular.

Tabela 6 - Reações adversas ao medicamento relatadas em pacientes tratados com Eylia® ou ranibizumabe (VIEW1 e VIEW2, até a semana 96/100)

Classificação por sistema corpóreo MedDRA Versão 14.0	Eylia® (n=1824)%	Controle ativo (ranibizumabe) (n=595)%
Distúrbios no sistema imunológico		
Hipersensibilidade	0,2%	0,3%
Distúrbios do olho		
Hemorragia subconjuntival	26,7%	29,9%
Acuidade visual reduzida	12,7%	11,3%
Dor no olho	10,3%	10,4%

aflibercepte

Classificação por sistema corpóreo MedDRA Versão 14.0	Eylia[®] (n=1824)%	Controle ativo (ranibizumabe) (n=595)%
Descolamento do vítreo	8,4%	8,1%
Catarata	7,9%	6,2%
Moscas volantes	7,6%	9,7%
Aumento da pressão intraocular	7,2%	10,8%
Descolamento do epitélio pigmentar da retina	4,7%	4,5%
Degeneração da retina	4,4%	4,5%
Aumento do lacrimejamento	3,9%	2,2%
Sensação de corpo estranho nos olhos	3,7%	3,9%
Dor no local de injeção	3,5%	4,0%
Visão borrada	3,5%	2,9%
Hiperemia ocular	3,3%	5,2%
Catarata nuclear	2,2%	2,5%
Ceratite punteada	2,1%	2,7%
Ruptura do epitélio pigmentar da retina	1,9%	1,5%
Catarata subcapsular	1,8%	0,8%
Hemorragia no local de injeção	1,8%	1,8%
Edema de pálpebra	1,8%	2,5%
Hiperemia conjuntival	1,4%	4,2%
Edema da córnea	1,3%	0,7%
Abrasão da córnea	1,2%	1,0%
Descolamento da retina	1,0%	1,0%
Catarata cortical	0,9%	1,2%
Erosão da córnea	0,9%	1,7%
Opacidade lenticular	0,8%	0,2%
Defeito no epitélio da córnea	0,8%	0,8%
Opacidade na câmara anterior	0,7%	1,5%
Irritação no local de injeção	0,5%	0,3%
Hemorragia vítrea	0,5%	0,7%
Rasgo na retina	0,3%	0,5%
Endoftalmite	0,3%	0,8%
Cegueira	0,2%	0,0
Sensação anormal no olho	0,2%	0,3%
Irritação na pálpebra	0,2%	0,3%

aflibercepte

Classificação por sistema corpóreo MedDRA Versão 14.0	Eylia [®] (n=1824)%	Controle ativo (ranibizumabe) (n=595)%
Iridociclite	0,2%	0,0
Vitreíte	0,1%	0,2%
Uveíte	0,1%	0,0
Irite	0,1%	0,5%
Hipópio	<0,1%	0,3%

- **Edema macular secundário à oclusão da veia central da retina (OVCR):**

Os dados descritos a seguir refletem as reações adversas de dois estudos de fase III, randomizados, duplo-cegos e controlados por injeções simuladas (controle) em pacientes (n=218; controle: n=142) com até 100 semanas de exposição à Eylia[®]. 317 pacientes foram tratados com 2 mg de Eylia[®] pelo menos uma vez.

Em até 100 semanas de duração do estudo, reações oculares graves no olho em estudo, relacionadas ao procedimento de injeção, ocorreram em menos que 1/900 injeções com Eylia[®] (3 de 2728 injeções intravítreas) e incluíram endoftalmite, catarata e descolamento do vítreo.

Tabela 7 - Reações adversas ao medicamento nos estudos de OVCR (COPERNICUS e GALILEO, até a semana 76/100)

Classificação por sistema corpóreo Termo Preferido MedDRA Versão 14.1	Eylia ^{®a} (n=218)	Controle ^a (n=142)	Eylia ^{®a} +PRN (n=218)	Controle ^a +PRN (n=142)
	Período Basal até a Semana 24		Período Basal até Semana 76/100	
Distúrbios do olho				
Dor no olho	12,8%	4,9%	16,5%	7,7%
Hemorragia subconjuntival	11,9%	11,3%	18,3%	14,1%
Aumento da pressão intraocular	7,8%	6,3%	14,7%	12,0%
Moscas volantes	5,0%	1,4%	7,3%	3,5%
Acuidade visual reduzida	4,1%	14,1%	21,6%	20,4%
Hiperemia ocular	4,1%	2,8%	6,9%	2,8%
Sensação de corpo estranho nos olhos	3,2%	4,9%	4,1%	5,6%
Dor no local de injeção	2,8%	1,4%	4,1%	2,1%
Aumento do lacrimejamento	2,8%	3,5%	4,6%	7,0%
Descolamento do vítreo	2,8%	4,2%	9,2%	5,6%
Hemorragia vítrea	2,3%	5,6%	3,7%	8,5%
Ceratite punteada	2,3%	2,1%	3,2%	4,2%
Abrasão da córnea	1,8%	0,7%	2,8%	1,4%
Visão borrada	1,4%	0,7%	2,3%	1,4%
Erosão da córnea	1,4%	0,7%	1,4%	2,1%
Opacidade lenticular	0,9%	0,7%	1,8%	0,7%

Classificação por sistema corpóreo Termo Preferido MedDRA Versão 14.1	Eylia ^{®a} (n=218)	Controle ^a (n=142)	Eylia ^{®a} +PRN (n=218)	Controle ^a +PRN (n=142)
	Período Basal até a Semana 24		Período Basal até Semana 76/100	
Rasgo na retina	0,5%	0,7%	1,4%	1,4%
Edema de pálpebra	0,5%	1,4%	1,4%	2,1%
Edema de córnea	0,5%	0,7%	0,9%	1,4%
Hiperemia conjuntival	0,5%	0,0	0,9%	1,4%
Endoftalmite	0,5%	0,0	0,5%	0,0
Iridociclite	0,5%	0,0	0,5%	0,0
Degeneração da retina	0,5%	0,0	2,8%	3,5%
Catarata	0,0	0,7%	5,0%	3,5%
Catarata nuclear	0,0	0,7%	1,8%	0,7%
Hemorragia no local de injeção	0,0	0,0	1,4%	1,4%
Catarata subcapsular	0,0	0,0	0,5%	0,0
Defeito no epitélio da córnea	0,0	0,0	0,5%	0,0
Descolamento do epitélio pigmentar da retina	0,0	0,0	0,0	0,7%
Irite	0,0	1,4%	0,0	2,1%
Sensação anormal no olho	0,0	0,7%	0,0	1,4%
Irritação no local de injeção	0,0	0,0	0,0	0,7%
Cegueira	0,0	0,7%	0,0	0,7%
PRN: conforme necessário (pro re nata) ^a Conforme randomizado no estudo GALILEO ou COPERNICUS Observação: Os pacientes são contados apenas uma vez em cada linha, mas podem aparecer em mais de uma linha.				

- Edema macular secundário à oclusão de ramo da veia da retina (ORVR):

Os dados descritos a seguir refletem as reações adversas de um estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, controlado por laser em pacientes (n=91; laser: n=92):

Com até 24 semanas de exposição à Eylia[®] (MedDRA Versão 16.1). 91 pacientes foram tratados com 2 mg de Eylia[®], pelo menos uma vez.

Com exposição à Eylia[®] da semana 24 até a semana 52. 152 pacientes foram tratados com 2 mg de Eylia[®], pelo menos uma vez.

Ao longo das 52 semanas de duração do estudo, reações oculares graves no olho em estudo, relacionadas ao procedimento de injeção, ocorreram em menos que 1000 injeções intravítreas com Eylia[®] (1 de 1115 injeções intravítreas) e incluíram catarata traumática.

Tabela 8 - Reações adversas ao medicamento nos estudos de ORVR (VIBRANT; Período basal até a Semana 24 e da Semana 24 até a Semana 52)

aflibercepte

Classificação por sistema corpóreo Termo Preferido MedDRA Versão 17.0	Eylia ^{®a} (n=91)	Laser (n=92)	Eylia ^{®a} (n=85)	Laser (n=83)
	Período Basal até a Semana 24		Semana 24 até Semana 52 ^a	
Distúrbios no sistema imunológico				
Hipersensibilidade	0,0	1,1%	1,2%	0,0
Distúrbios do olho				
Hemorragia subconjuntival	19,8%	4,3%	10,6%	13,3%
Dor no olho	4,4%	5,4%	1,2%	3,6%
Sensação de corpo estranho nos olhos	3,3%	0,0	1,2%	0,0
Aumento do lacrimejamento	3,3%	0,0	1,2%	0,0
Catarata	2,2%	0,0	1,2%	0,0
Defeito no epitélio da córnea	2,2%	0,0	0,0	0,0
Aumento da pressão intraocular	2,2%	0,0	2,4%	1,2%
Hiperemia ocular	2,2%	2,2%	0,0	1,2%
Descolamento do vítreo	2,2%	0,0	0,0	2,4%
Moscas volantes	1,1%	0,0	0,0	0,0
Visão borrada	1,1%	1,1%	1,2%	2,4%
Edema de pálpebra	1,1%	0,0	1,2%	0,0
Catarata cortical	1,1%	0,0	1,2%	0,0
Catarata subcapsular	1,1%	0,0	0,0	0,0
Catarata traumática	1,1%	0,0	0,0	0,0
Dor no local de injeção	1,1%	0,0	0,0	0,0
Abrasão da córnea	0,0	0,0	2,4%	1,2%
Ceratite punteada	0,0	0,0	1,2%	0,0
Sensação anormal no olho	0,0	0,0	1,2%	0,0
Irritação na pálpebra	0,0	1,1%	0,0	0,0
Hemorragia vítrea	0,0	1,1%	1,2%	2,4%
Acuidade visual reduzida	0,0	1,1%	1,2%	0,0

^{a)} Conforme randomizado no estudo de ORVR (VIBRANT). Devido ao desenho do estudo, pacientes no grupo controle (laser) podem ter recebido injeções de Eylia[®] e pacientes randomizados no grupo de Eylia[®] podem ter recebido tratamento com laser.

Observação: As reações adversas oculares consideram as reações adversas relacionadas ao tratamento (TEAE) apenas no olho em estudo. Os pacientes são contados apenas uma vez em cada linha, mas podem aparecer em mais de uma linha.

- Edema macular diabético (EMD)

Os dados descritos a seguir refletem as reações adversas de dois estudos de fase III, randomizados, duplo-cegos e controlados por laser em pacientes com até 100 semanas de exposição à Eylia[®].

687 pacientes foram tratados pelo menos uma vez com 2 mg de Eylia[®]. Em até 100 semanas de duração do estudo, reações oculares graves relacionadas ao procedimento de injeção, no olho em estudo, ocorreram em menos que

aflibercepte

1/1200 injeções intravítreas com Eyllia[®] (8 de 10275 injeções intravítreas) e incluíram catarata, hifema, descolamento da retina, hemorragia vítrea e ferimento no local da injeção. Tabela 9

Tabela 9 - Reações adversas ao medicamento relatadas nos estudos de fase III de EMD (VISTA^{DME} e VIVID^{DME}, 100 semanas)

aflibercepte

Classificação por sistema corpóreo Termo Preferido MedDRA Versão 17.0	Laser N=287 (100%)	Eylia[®] 2Q4 N=291 (100%)	Eylia[®] 2Q8 N=297 (100%)	Eylia[®] combinado N=578 (100%)
Distúrbios no sistema imunológico				
Hipersensibilidade	0,0	1,4%	0,3%	0,9%
Distúrbios do olho				
Hemorragia subconjuntival	20,9%	34,0%	28,2%	31,1%
Acuidade visual reduzida	11,1%	6,2%	9,8%	8,0%
Dor no olho	9,1%	11,7%	9,8%	10,7%
Catarata	8,7%	12,4%	10,8%	11,6%
Hemorragia vítrea	7,0%	4,8%	2,4%	3,6%
Descolamento do vítreo	6,3%	6,2%	9,8%	8,0%
Moscas volantes	5,6%	10,3%	6,6%	8,5%
Hiperemia ocular	4,9%	3,1%	4,2%	3,6%
Aumento da pressão intraocular	4,5%	11,3%	7,0%	9,2%
Visão borrada	4,2%	4,1%	2,8%	3,5%
Sensação de corpo estranho nos olhos	3,5%	3,4%	3,1%	3,3%
Catarata nuclear	3,5%	2,4%	2,1%	2,2%
Catarata cortical	2,8%	2,7%	4,2%	3,5%
Catarata subcapsular	2,8%	4,5%	3,8%	4,2%
Aumento do lacrimejamento	2,1%	4,5%	3,1%	3,8%
Hiperemia conjuntival	2,1%	2,7%	0,7%	1,7%
Abrasão da córnea	2,1%	1,4%	2,1%	1,7%
Ceratite punteada	1,7%	3,8%	4,9%	4,3%
Erosão da córnea	1,4%	1,4%	1,7%	1,6%
Edema de pálpebra	1,4%	1,0%	2,1%	1,6%
Opacidade lenticular	1,0%	0,7%	0,3%	0,5%
Irritação no local de injeção	1,0%	0,3%	0,0	0,2%
Dor no local de injeção	0,7%	2,1%	1,7%	1,9%
Sensação anormal no olho	0,7%	1,0%	1,0%	1,0%
Edema da córnea	0,7%	0,3%	0,3%	0,3%
Irritação na pálpebra	0,7%	0,7%	0,0	0,3%
Defeito no epitélio da córnea	0,3%	0,0	0,7%	0,3%
Hemorragia no local de injeção	0,3%	0,3%	0,0	0,2%
Descolamento da retina	0,3%	0,3%	0,7%	0,5%
Opacidade na câmara anterior	0,3%	0,3%	0,3%	0,3%
Irite	0,3%	0,3%	0,0	0,2%
Degeneração da retina	0,0	0,3%	0,3%	0,3%
Iridociclite	0,0	0,7%	0,3%	0,5%
Rasgo na retina	0,0	0,3%	0,7%	0,5%
Uveíte	0,0	0,3%	0,3%	0,3%

Conforme randomizado nos estudos VIVID^{DME} e VISTA^{DME}. Devido ao desenho do estudo, os pacientes do grupo controle ativo (laser) podem ter recebido injeções ativas com Eylia[®], bem como os pacientes randomizados para o grupo de Eylia[®] podem ter recebido laser.

aflibercepte

- Neovascularização coroidal miópica (NVC miópica)

Os dados descritos a seguir refletem as reações adversas de um estudo de fase III, randomizado, duplo-cego e controlado por injeções simuladas (controle) (n=91; controle: n=31) em pacientes com até 48 semanas de exposição à Eylia®. Em até 48 semanas de duração do estudo, eventos oculares graves relacionados ao procedimento de injeção, no olho em estudo, ocorreram em menos que 1/400 injeções intravítreas com Eylia® (1 em 474 injeções intravítreas) e incluíram buraco macular.

Tabela 10 - Reações adversas ao medicamento em pacientes tratados com Eylia® ou com injeções simuladas (controle) (MYRROR, período basal até 48 semanas)

Classificação por sistema corpóreo Termo preferencial MedDRA Versão 16.1	Eylia® ^a (n=91)%	Controle/PRN ^b (n=31%)
Distúrbios do olho		
Hemorragia subconjuntival	11,0%	3,2%
Dor no olho	7,7%	3,2%
Ceratite punteada	6,6%	9,7%
Hiperemia ocular	2,2%	3,2%
Erosão da córnea	2,2%	3,2%
Catarata subcapsular	1,1%	0,0
Rasgo na retina	1,1%	0,0
Moscas volantes	1,1%	0,0
Degeneração da retina	1,1%	0,0
Hemorragia vítrea	1,1%	0,0
Descolamento da retina	0,0	3,2%

PRN = conforme necessário (pro re nata)

^{a)} Eylia® administrado no período basal e potencialmente a cada quatro semanas, no caso de persistência da doença ou recorrência.

^{b)} Injeção obrigatória de Eylia® na semana 24, e subsequentemente, em caso de persistência ou recorrência da doença, potencialmente a cada 4 semanas.

Observação: Os pacientes são contados apenas uma vez em cada linha, mas podem aparecer em mais de uma linha.

Descrição das reações adversas selecionadas**Eventos tromboembólicos arteriais**

Eventos tromboembólicos arteriais (ETAs) são reações adversas potencialmente relacionadas à inibição do VEGF sistêmico. Há um risco teórico de ETAs, incluindo derrame cerebral e infarto do miocárdio, devido ao uso intravítreo do inibidor de VEGF.

Foi observada uma baixa incidência de eventos tromboembólicos arteriais nos estudos clínicos de Eylia® em pacientes com DMRI úmida, OVCR, ORVR, EMD, NVC miópica e ROP. Em todas as indicações, não foi observada diferença notável entre os grupos tratados com aflibercepte e os respectivos grupos comparadores.

Imunogenicidade

Como ocorre com todas as proteínas terapêuticas, há um potencial para imunogenicidade com aflibercepte.

A imunogenicidade foi avaliada em amostras de soro. Os dados de imunogenicidade refletem a porcentagem de pacientes nos quais seus resultados foram considerados positivos para anticorpos de Eylia® em imunoensaios e são altamente dependentes da sensibilidade e da especificidade dos ensaios.

Em todos os estudos de fase III, a incidência pré-tratamento de imunorreatividade ao Eylia® foi de aproximadamente 1-3% em todos os grupos de tratamento. Após tratamento com Eylia® por até 96 semanas (DMRI úmida), 76 semanas (OVCR), 52 semanas (ORVR), 100 semanas (EMD) ou por 48 semanas (NVC miópica), anticorpos contra Eylia® foram detectados em porcentagens similares de pacientes. Em todos os estudos, não houve diferença na eficácia ou segurança entre pacientes com ou sem imunorreatividade.

Atenção: Em caso de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Em pesquisas clínicas, doses de até 4 mg em intervalos mensais e casos isolados de superdose com 8 mg foram geralmente bem toleradas.

Superdose com volume maior de injeção pode aumentar a pressão intraocular. Portanto, em caso de superdose, a pressão intraocular deve ser monitorada e caso o médico responsável julgue necessário, deve-se iniciar um tratamento adequado (veja “8. Posologia e Modo de Usar, Instruções de uso”).

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

Registro 1.9216.0007

Importado e Registrado por:

Celltrion Healthcare Distribuição de Produtos Farmacêuticos do Brasil Ltda.

Rua Cincinato Braga, 340 – São Paulo/SP

CNPJ 05.452.889/0001-61

Produzido por:

Patheon Italia S.p.A.

Monza - Itália



SAC CELLTRION
0800 7714205

USO SOB PRESCRIÇÃO

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTO DE SAÚDE

PROIBIDA A VENDA AO COMÉRCIO

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 08/06/2026.

VPS01

