



Science for a Better Life

Eylia[®]
(aflibercepte)

Bayer S.A.
Solução injetável
40 mg/mL



Science for a Better Life

EYLIA® aflibercepte

APRESENTAÇÕES:

Eylia® (aflibercepte) apresenta-se em forma de solução injetável, em frascos-ampola.

Cada frasco-ampola contém um volume de enchimento de 0,278 mL de solução para injeção intravítrea, que fornece aproximadamente 0,100 mL de volume extraível, acompanhado de uma agulha com filtro 18G.

Cada mL de solução para injeção intravítrea contém 40 mg de aflibercepte.

VIA INTRAVÍTREA USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

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

Excipientes: polissorbato 20, fosfato de sódio monobásico monoidratado, fosfato de sódio dibásico heptaidratado, cloreto de sódio, sacarose e água para injetáveis.

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES:

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

- Degeneração macular relacionada à idade, neovascular (DMRI) (úmida);
- Edema macular secundário à oclusão da veia central da retina (OVCR).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA:

➤ Eficácia clínica

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

A segurança e eficácia de Eylia® (aflibercepte) foram analisadas em dois estudos randomizados, multicêntricos, duplo-cegos, controlados com pacientes com DMRI úmida. Um total de 2412 pacientes foram tratados e avaliados quanto à eficácia (1817 com Eylia® (aflibercepte)) nos dois estudos (VIEW1 e VIEW2). Em cada estudo, 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 Eylia® (aflibercepte) administrados a cada 8 semanas, após 3 doses mensais iniciais (2Q8 de Eylia® (aflibercepte));
- 2) 2 mg de Eylia® (aflibercepte) administrados a cada 4 semanas (2Q4 de Eylia® (aflibercepte));
- 3) 0,5 mg de Eylia® (aflibercepte) administrado a cada 4 semanas (0,5Q4 de Eylia® (aflibercepte));
- 4) 0,5 mg de ranibizumabe administrado a cada 4 semanas (0,5Q4 de ranibizumabe).

As idades dos pacientes variaram de 49 a 99 anos, com média de 76 anos.



Science for a Better Life

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

Durante o segundo ano dos estudos, 90% dos pacientes originalmente tratados com 2Q8 de Eylia® (aflibercepte), receberam 6 doses ou menos; e 72% receberam 4 doses ou menos, dentre os pacientes que completaram o segundo ano de estudos.

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, comparado ao período basal.

No estudo VIEW1, na semana 52, 95,1% dos pacientes do grupo de tratamento de 2Q8 de Eylia® (aflibercepte), 95,1% dos pacientes do grupo de tratamento de 2Q4 de Eylia® (aflibercepte), e 95,9% dos pacientes do grupo de tratamento de 0,5Q4 de Eylia® (aflibercepte) mantiveram a visão, comparados aos 94,4% dos pacientes no grupo de 0,5Q4 de ranibizumabe. Todos os grupos de tratamento com Eylia® (aflibercepte) demonstraram ser não-inferiores e clinicamente equivalentes ao grupo de 0,5Q4 de ranibizumabe.

No estudo VIEW2, na semana 52, 95,6% dos pacientes do grupo de tratamento de 2Q8 de Eylia® (aflibercepte), 95,6% dos pacientes do grupo de tratamento de 2Q4 de Eylia® (aflibercepte), e 96,3% dos pacientes do grupo de tratamento de 0,5Q4 de Eylia® (aflibercepte) mantiveram a visão, comparados aos 94,4% dos pacientes no grupo de 0,5Q4 de ranibizumabe. Todos os grupos de tratamento com Eylia® (aflibercepte) demonstraram ser não-inferiores e clinicamente equivalentes ao grupo de 0,5Q4 de ranibizumabe.

Tabela 1: Resultados de Eficácia na Semana 52 e Semana 96 (Conjunto completo de análise com LOCF) dos Estudos VIEW1 e VIEW2

		VIEW1			VIEW2		
		Eylia® (aflibercepte) 2 mg Q8 ^{A)}	Eylia® (aflibercepte) 2 mg Q4	ranibizumabe 0,5 mg Q4	Eylia® (aflibercepte) 2 mg Q8 ^{A)}	Eylia® (aflibercepte) 2 mg Q4	ranibizumabe 0,5 mg Q4
Conjunto completo de análise		N= 301	N= 304	N= 304	N= 306	N= 309	N= 291
Número médio de injeções ^{D)}	Semana 52	7,6	12,5	12,1	7,5	12,2	12,4
	Semana 96	11,3	16,3	16,1	11,1	15,7	16,8
Resultados de eficácia							
Proporção de pacientes que mantiveram acuidade visual (%) (<15 letras de perda da BCVA)	Semana 52	94,4%	95,1%	93,8%	95,4%	94,5%	94,9%
	Semana 96	91,4%	93,1%	89,8%	93,1%	91,3%	93,5%



Science for a Better Life

Diferença ^{B)} (%) (IC de 95,1%) ^{C)}	Semana 52	0,6 (-3,2; 4,4)	1,3 (-2,4; 5,0)		0,6 (-2,9; 4,0)	-0,4 (-3,9; 3,3)	
	Semana 96	1,6 (-3,1; 6,2)	3,3 (-1,2; 7,7)		-0,3 (-4,3; 3,7)	-2,2 (-6,5; 2,0)	
Alteração média da BCVA em relação ao basal medida pelo nível de letras da tabela de ETDRS	Semana 52	7,9	10,9	8,1	8,9	7,6	9,4
	Semana 96	7,1	9,3	7,3	8,1	6,0	8,5
Diferença ^{B)} na média LS (IC de 95,1%) ^{C)}	Semana 52	0,3 (-2,0; 2,5)	3,2 (0,9; 5,4)		-0,9 (-3,1; 1,3)	-2,0 (-4,1; 0,2)	
	Semana 96	0,4 (-2,1; 2,9)	2,4 (-0,1; 4,9)		-0,9 (-3,3; 1,5)	-2,8 (-5,2; -0,4)	
Número de pacientes que ganharam pelo menos 15 letras de visão a partir dos valores basais (%)	Semana 52	92 (30,6%)	114 (37,5%)	94 (30,9%)	96 (31,4%)	91 (29,4%)	99 (34,0%)
	Semana 96	99 (32,9%)	108 (35,5%)	93 (30,6%)	101 (33,0%)	83 (26,9%)	93 (32,0%)
Diferença ^{B)} (%) (IC de 95,1%) ^{C)}	Semana 52	-0,4 (-7,7; 7,0)	6,6 (-1,0; 14,1)		-2,7 (-10,2; 4,9)	-4,6 (-12,0; 2,9)	
	Semana 96	2,3 (-5,2; 9,7)	4,9 (-2,6; 12,4)		1,1 (-6,5; 8,6)	-5,1 (-12,4; 2,2)	

BCVA = Best Corrected Visual Acuity (Melhor Acuidade Visual Corrigida); IC= Intervalo de Confiança; ETDRS= Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (Estudo do Tratamento Precoce da Retinopatia Diabética); LOCF= Last Observation Carried Forward – (Observação mais recente (valores basais não são continuados)); intervalos de confiança de 95,1% foram apresentados para ajustar a avaliação de segurança conduzida durante o estudo

A) Após início de tratamento com 3 doses mensais

B) Grupo Eyllia® (aflibercepte) menos o grupo ranibizumabe

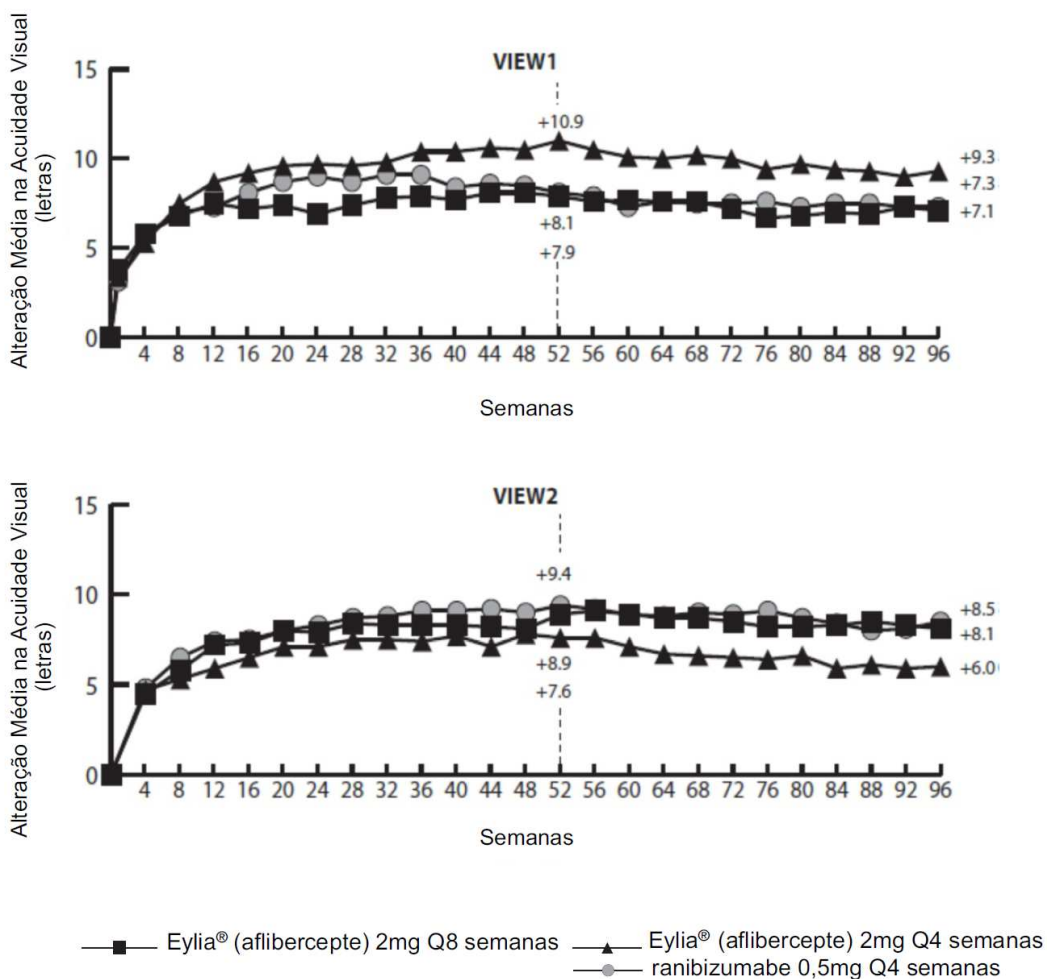
C) IC de 95% para os dados do estudo VIEW2

D) Conjunto completo de análise para a semana 52; Conjunto de análise de segurança para a semana 96



Science for a Better Life

Gráfico 1: Alteração Média na Acuidade Visual a partir dos valores basais até a Semana 96, nos estudos VIEW1 e VIEW2



Os resultados detalhados da análise combinada de ambos os estudos estão listados na tabela e gráfico a seguir:



Science for a Better Life

Tabela 2: Resultados de eficácia na semana 52 (análise primária) e na semana 96, dados combinados dos estudos VIEW1 e VIEW2^{B)}

Resultado de eficácia	Eyli [®] (aflibercepte) 2 mg Q8 ^{E)} (N = 607)		Eyli [®] (aflibercepte) 2 mg Q4 (N = 613)		Eyli [®] (aflibercepte) 0,5 mg Q4 (N = 597)		ranibizumabe 0,5 mg Q4 (N = 595)	
	52 semanas	96 semanas	52 semanas	96 semanas	52 semanas	96 semanas	52 semanas	96 semanas
Número médio de injeções	7,6	11,2	12,3	16,0	12,2	16,2	12,3	16,5
Proporção de pacientes que mantiveram acuidade visual (< 15 letras de perda BCVA ^{A)}) (conjunto por protocolo)	95,33% ^{B)}	92,42%	95,35% ^{B)}	92,17%	96,10% ^{B)}	91,46%	94,42% ^{B)}	91,60%
Diferença ^{C)} (95% IC) ^{D)}	0,9% (-1,7; 3,5) ^{F)}	0,8% (-2,3; 3,8) ^{F)}	0,9% (-1,7; 3,5) ^{F)}	0,6% (-2,5; 3,6) ^{F)}	1,7% (-0,9; 4,2) ^{F)}	-0,2% (-3,3; 3,0) ^{F)}		
Alteração média da BCVA em relação ao basal medida pelo nível de letras da tabela de ETDRS ^{A)}	8,40	7,62	9,26	7,60	8,29	6,59	8,74	7,89
Diferença na média LS ^{A)} (letras ETDRS) ^{C)} (IC de 95%) ^{D)}	-0,32 (-1,87; 1,23)	-0,25 (-1,98; 1,49)	0,60 (-0,94; 2,14)	-0,20 (-1,93; 1,53)	-0,43 (-1,99; 1,12)	-1,28 (-3,02; 0,46)		
Proporção de pacientes que ganharam pelo menos 15 letras de visão a partir do período basal	30,97%	33,44%	33,44%	31,16%	29,82%	28,14%	32,44%	31,60%
Diferença ^{C)} (IC de 95%) ^{D)}	-1,5% (-6,8; 3,8)	1,8% (-3,5; 7,1)	1,0% (-4,3; 6,3)	-0,4% (-5,6; 4,8)	-2,7% (-7,9; 2,6)	-3,5 (-8,7; 1,7)		

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 derivadas de ANCOVA

B) Conjunto completo para análise (FAS – Full Analysis Set), Observação mais recente (LOCF – Last Observation Carried Forward) para todas as análises exceto a proporção de pacientes que mantiveram acuidade visual na semana 52, que é conjunto por protocolo (PPS – Per Protocol Set)

C) A diferença é o valor do grupo de Eyli[®] (aflibercepte) menos o valor do grupo de ranibizumabe. Um valor positivo favorece Eyli[®] (aflibercepte)

D) Intervalo de confiança (IC) calculado por aproximação normal

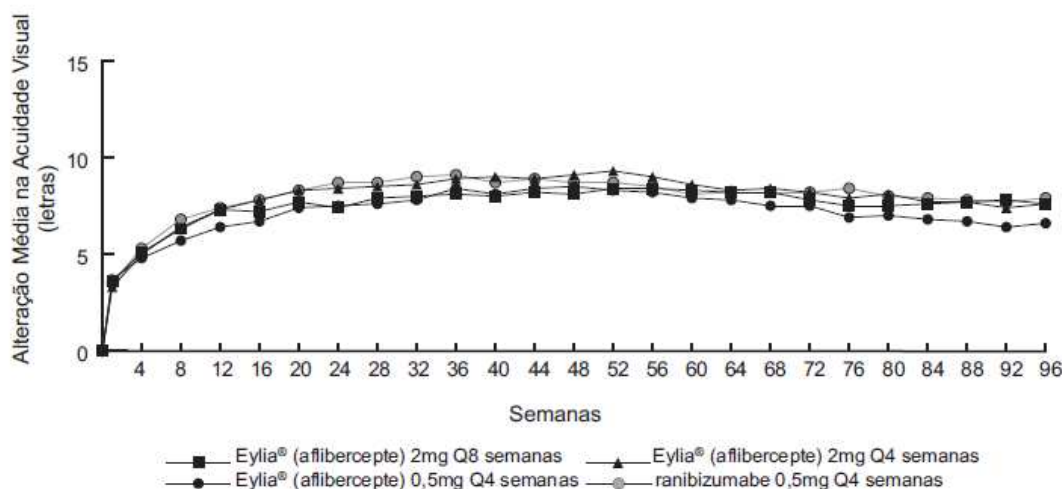
E) Após o início do tratamento com três doses mensais

F) Um intervalo de confiança situado totalmente acima de -10% indica não-inferioridade de Eyli[®] (aflibercepte) sobre ranibizumabe



Science for a Better Life

Gráfico 2: Alteração média na acuidade visual, dos valores basais até a semana 96; dados combinados dos estudos VIEW1 e VIEW2



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

Em uma análise combinada de dados dos estudos VIEW1 e VIEW2 com Eyليا® (aflibercepte) em todas as doses (2Q8, 2Q4 e 0,5Q4) foi demonstrado que há alterações clinicamente significantes a partir do período basal no desfecho de eficácia secundária pré-especificado no questionário do National Eye Institute Visual Function (NEI VFQ-25). 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).

Nenhuma diferença clinicamente significativa foi encontrada entre Eyليا® (aflibercepte) e o produto de referência ranibizumabe nas alterações da pontuação total do NEI VFQ-25 e de suas subescalas (atividades próximas, atividades distantes e visão-específica dependente) na semana 52 a partir do período basal.

No segundo ano dos estudos, a eficácia foi mantida até a última avaliação na semana 96, de uma forma geral. Pelo período de 2 anos, pacientes no grupo de 2Q8 de Eyليا® (aflibercepte) receberam uma média de 11,2 doses; e pacientes no grupo de ranibizumabe receberam uma média de 16,5 doses.

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.

- Pacientes geriátricos

Em estudos clínicos de DMRI úmida, aproximadamente 89% (1616/1817) dos pacientes randomizados para o tratamento com Eyليا® (aflibercepte) tinham 65 anos de idade ou mais; e aproximadamente 63% (1139/1817) tinham 75 anos de idade ou mais.



Science for a Better Life

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

A segurança e a eficácia de Eylia® (aflibercepte) foram analisadas em dois estudos randomizados, multicêntricos, duplo-cegos, controlados por injeções simuladas em pacientes com edema macular secundário à OVCR. Um total de 358 pacientes foram tratados e avaliados quanto à eficácia (217 com Eylia® (aflibercepte)) em dois estudos, COPERNICUS e GALILEO. Em ambos os estudos, os pacientes foram distribuídos randomicamente em uma razão de 3:2 nos grupos de 2 mg de Eylia® (aflibercepte) 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, 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).

As idades dos pacientes variaram de 22 a 89 anos, com média de 64 anos.

Em ambos os estudos, o desfecho de eficácia primária foi a proporção de pacientes que ganharam pelo menos 15 letras em BCVA na semana 24 comparando com os valores basais.

A alteração na acuidade visual na semana 24 comparada com valores basais foi uma variável de eficácia secundária em ambos os estudos, COPERNICUS e GALILEO.

A diferença entre os grupos de tratamento foi estatisticamente significativa a favor de Eylia® (aflibercepte), em ambos os estudos. Em ambos estudos pivotais a máxima melhora na acuidade visual foi alcançada no mês 3 com estabilização subsequente do efeito sobre a acuidade visual e a espessura central da retina até o mês 6. A diferença estatisticamente significativa foi mantida até a semana 52. Foi mantida uma diferença até a semana 76/100. Resultados detalhados das análises de ambos os estudos são apresentadas na Tabela e no Gráfico a seguir.



Science for a Better Life

Tabela 3: Resultados de eficácia na semana 24, na semana 52 e na semana 76/100 (conjunto completo de análises com LOCF^{C)}) nos estudos COPERNICUS e GALILEO

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)} 2mg (N = 114)
Proporção de pacientes que ganharam pelo menos 15 letras no BCVA ^{C)} a partir de valores basais	12%	56%	30%	55%	23,3%	49,1%
Diferença ponderada ^{A,B,E, F)} (IC de 95%) Valor-p		44,8% (33,0; 56,6) p < 0,0001		25,9% (11,8; 40,1) p = 0,0006		26,7% (13,1; 40,3) p = 0,0003
Alteração média da BCVA em relação ao basal medida pelo nível 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, F)} (IC de 95%) Valor-p		21,7 (17,4; 26,0) p < 0,0001		12,7 (7,7; 17,7) p < 0,0001		11,8 (6,7; 17,0) p < 0,0001

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)} 2mg (N = 103)
Proporção de pacientes que ganharam pelo menos 15 letras no BCVA ^{C)} a partir de valores basais	22%	60%	32%	60%	29,4%	57,3%
Diferença ponderada ^{A,B,G)} (IC de 95%) Valor-p		38,3% (24,4; 52,1) p < 0,0001		27,9% (13,0; 42,7) p = 0,0004		28,0% (13,3 , 42,6) p = 0,0004
Alteração média da BCVA em relação ao basal medida pelo nível 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,G)} (IC de 95%) Valor-p		14,7 (10,8; 18,7) p < 0,0001		13,2 (8,2; 18,2) p < 0,0001		7,6 (2,1; 13,1) p = 0,0070

A) A diferença é o valor do grupo Eylia® (afibercepte) 2 mg Q4 menos o valor do grupo 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 ≤ 20/200)

C) BCVA: Best Corrected Visual Acuity (Melhor Acuidade Visual Corrigida)



Science for a Better Life

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 Eylea® (aflibercepte), conforme necessário, a cada 4 semanas durante a semana 24 até a semana 52

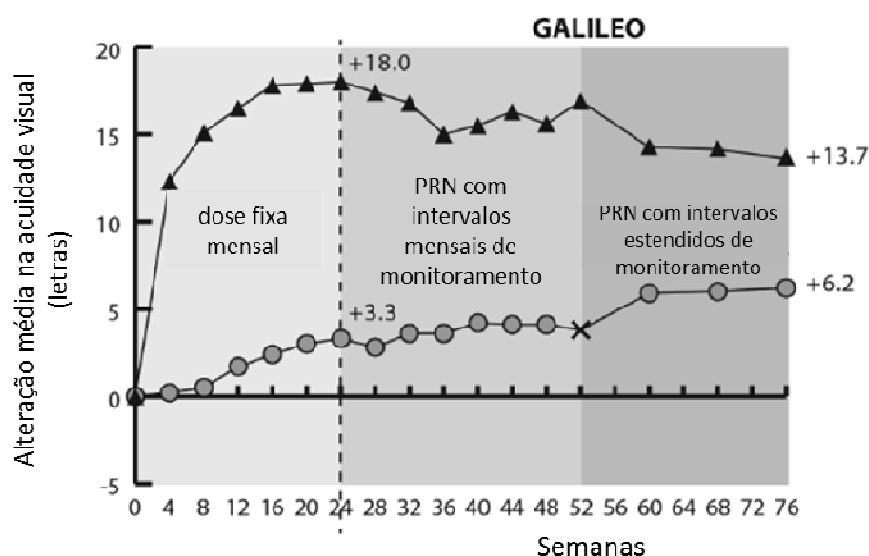
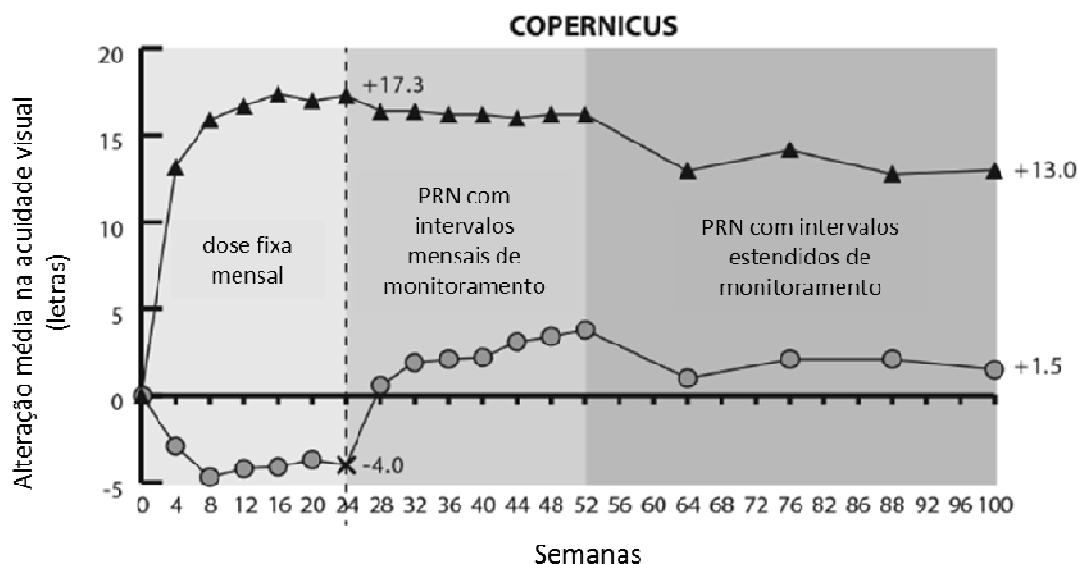
F) No estudo COPERNICUS, tanto o grupo controle quanto o grupo Eylea® (aflibercepte) 2 mg receberam Eylea® (aflibercepte) conforme necessário a cada 4 semanas iniciando na semana 52 até a semana 96

G) No estudo GALILEO, tanto o grupo controle quanto o grupo Eylea® (aflibercepte) 2mg receberam Eylea® (aflibercepte) conforme necessário a cada 8 semanas iniciando na semana 52 até a semana 68

Gráfico 3: 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, LOCF)



Science for a Better Life



✕ Indica a troca do grupo controle para o tratamento PRN com Eylea® (afibercepte) 2 mg

A proporção dos pacientes perfundidos no grupo de Eylea® (afibercepte) no período basal foi 67,5% (n = 77) no estudo COPERNICUS e 86,4% (n = 89) no estudo GALILEO. Nos dois estudos, o percentual de pacientes perfundidos foi mantido ou aumentado até a semana 76/100.



Science for a Better Life

O efeito benéfico do tratamento com Eyليا® (aflibercepte) sobre a função visual foi similar no período basal entre os subgrupos de pacientes perfundidos e não-perfundidos.

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

Os efeitos do tratamento em todos os subgrupos avaliáveis (por exemplo: idade, sexo, raça, acuidade visual basal, grau de perfusão da retina, duração de OVCR) em cada estudo foram, em geral, consistentes com os resultados nas populações gerais.

- Pacientes geriátricos

Nos estudos de OVCR, aproximadamente 52% (112/217) dos pacientes randomizados para o tratamento com Eyليا® (aflibercepte) tinham 65 anos de idade ou mais, e aproximadamente 18% (38/217) tinham 75 anos de idade ou mais.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

➤ Propriedades farmacodinâmicas

O aflibercepte é uma proteína de fusão recombinante que consiste de 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 IgG1 humana. O aflibercepte é produzido por tecnologia de DNA recombinante em células K1 de ovário de hamster chinês (CHO – Chinese hamster ovary).

- Mecanismo de ação

O fator-A de crescimento endotelial vascular (VEGF-A) e o fator de crescimento placentário (PIGF) 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 PIGF 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 PIGF pode atuar em sinergia com VEGF-A nestes processos; e é também conhecido por promover infiltração de leucócitos e inflamação vascular. Uma variedade de doenças oftalmológicas está associada com a neovascularização patológica, o extravasamento vascular, e/ou pode resultar no espessamento e edema da retina, que se suspeita contribuir para a perda de visão. O aflibercepte age como um receptor-isca solúvel que se liga ao VEGF-A e ao PIGF com uma afinidade maior que seus receptores naturais e, portanto, pode inibir a ligação e a ativação desses receptores cognatos de VEGF. A constante de dissociação no equilíbrio (K_D) para a ligação de aflibercepte ao VEGF-A₁₆₅ humano é 0,5 pM e ao VEGF-A₁₂₁ humano é 0,36 pM. O K_D para ligação ao PIGF-2 humano é 39 pM. Em estudos com animais, o aflibercepte pode prevenir a neovascularização patológica e o extravasamento vascular associado em inúmeros modelos diferentes de doenças oftalmológicas. Por exemplo, a administração intravítrea de aflibercepte em macacos preveniu o desenvolvimento significativo da neovascularização coroidiana patológica



Science for a Better Life

(CNV) após lesão por laser e reverteu o extravasamento vascular de lesões de CNV estabelecidas.

- Efeitos farmacodinâmicos

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

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

Em pacientes tratados com Eylia® (aflibercepte) (uma injeção por mês por três meses consecutivos, seguidas por 1 injeção todo mês ou a cada dois meses), a espessura da retina diminuiu logo após o início do tratamento; e a média do tamanho da lesão de CNV foi reduzida, sendo consistente com os resultados vistos com ranibizumabe 0,5 mg todo mês. No segundo ano dos estudos, os pacientes continuaram a receber a dosagem para a qual foram inicialmente randomizados, contudo em uma frequência modificada, indicada através da avaliação dos resultados visuais e anatômicos, com um intervalo máximo de dose de 12 semanas, definida no protocolo.

No estudo VIEW1, houve diminuições médias na espessura da retina medida pela tomografia de coerência óptica (OCT) (-123, -121, -130 e -129 microns na semana 52 dos grupos de estudo que utilizaram 0,5 mg de Eylia® (aflibercepte) mensalmente, 2 mg mensalmente, 2 mg 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 espessura da retina pelo OCT (-130, -157, -149 e -139 microns nos grupos de estudo que utilizaram 0,5 mg de Eylia® (aflibercepte) mensalmente, 2 mg mensalmente, 2 mg a cada 2 meses e 0,5 mg de ranibizumabe em todos os meses, respectivamente).

A redução do tamanho da CNV e redução da espessura da retina foram mantidas no segundo ano de estudo, de maneira geral.

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

Na OVCR, 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, o que aumenta a permeabilidade vascular, resultando em edema retiniano, estimulando o crescimento das células endoteliais e a neovascularização.

Em pacientes tratados com Eylia® (aflibercepte) (uma injeção mensal por 6 meses) houve resposta consistente, rápida e robusta na morfologia (espessura central da retina [ECR] como avaliado pelo OCT). Melhoras na ECR média se mantiveram até a semana 24.

A espessura da retina no OCT na semana 24 comparada com valores basais foi uma variável de eficácia secundária nos estudos COPERNICUS e GALILEO. Em ambos os estudos, as alterações médias na ECR comparando com valores basais até a semana 24 foram estatisticamente significantes favorecendo Eylia® (aflibercepte).

Tabela 4: Parâmetro farmacodinâmico nas semanas 24, 52 e 76/100 (conjunto completo de análises com LOCF) dos estudos COPERNICUS e GALILEO

Resultados de Eficácia	COPERNICUS					
	24 Semanas		52 Semanas		100 Semanas	
	Controle (N = 73)	Eylia® 2 mg Q4 (N = 114)	Controle ^{C)} (N = 73)	Eylia® 2 mg (N = 114)	Controle ^{C, D)} (N = 73)	Eylia® ^{D)} 2 mg (N = 114)



Science for a Better Life

Alteração média na espessura da retina comparado com valores basais	-145	-457	-382	-413	-343	-390
Diferença na média de LS ^{A,B,C,D}) (IC de 95%)		-312 (-389; -234)		-28 (-121; 64)		-45 (-142; 53)
Valor-p		p < 0,0001		p = 0,5460		p = 0,3661

Resultados de Eficácia	GALILEO					
	24 Semanas		52 Semanas		76 Semanas	
	Controle (N = 68)	Eylia [®] 2 mg Q4 (N = 103)	Controle (N = 68)	Eylia [®] 2 mg (N = 103)	Controle ^{E)} (N = 68)	Eylia ^{® E)} 2 mg (N = 103)
Alteração média na espessura da retina comparado com valores basais	-169	-449	-219	-424	-306	-389
Diferença na média de LS ^{A,B,E)} (IC de 95%)		-239 (-286; -193)		-167 (-217; -118)		-44 (-99; 10)
Valor-p		p < 0,0001		p < 0,0001		p = 0,1122

A) A diferença é o valor do grupo Eylia[®] (aflibercepte) 2 mg Q4 menos o valor do grupo controle

B) A diferença média LS (Least Square) e o intervalo de confiança (IC) baseados em modelo ANCOVA com valores basais como covariáveis e fatores do 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 ≤ 20/200)

C) No estudo COPERNICUS, pacientes do grupo poderiam receber Eylia[®] (aflibercepte), conforme necessário, a cada 4 semanas durante a semana 24 até a semana 52

D) No estudo COPERNICUS, tanto o grupo controle quanto o grupo Eylia[®] (aflibercepte) 2 mg receberam Eylia[®] (aflibercepte) 2 mg conforme necessário, a cada 4 semanas da Semana 52 até a Semana 96

E) No estudo GALILEO, tanto o grupo controle quanto Eylia[®] (aflibercepte) 2 mg receberam Eylia[®] (aflibercepte) 2 mg conforme necessário, a cada 8 semanas da Semana 52 até a Semana 68

➤ Propriedades farmacocinéticas

Eylia[®] (aflibercepte) é administrado diretamente no vítreo para exercer efeitos locais no olho.

- Absorção / Distribuição

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

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



Science for a Better Life

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 microgramas/mL e retornarem à linha basal quando os níveis diminuíram para aproximadamente abaixo de 1 micrograma/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 a 50% do VEGF sistêmico (2,91 microgramas/mL) em um estudo com voluntários saudáveis. Portanto, efeitos farmacodinâmicos sistêmicos, tal como alterações na pressão sanguínea, são improváveis. Estes resultados farmacocinéticos foram consistentes em subestudos farmacocinéticos em pacientes com OVCR com C_{max} média de aflibercepte livre no plasma no intervalo de 0,03 a 0,05 microgramas/mL e valores individuais não excedendo 0,14 microgramas/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

Como Eylia® (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 em pacientes com disfunção renal tem sido conduzido com Eylia® (aflibercepte). 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 há diferenças com respeito às concentrações plasmáticas do princípio ativo após administração intravítrea a cada 4 ou 8 semanas.

Resultados semelhantes foram observados em pacientes com OVCR no estudo GALILEO.

- Pacientes com disfunção hepática

Nenhum estudo especial ou formal tem sido conduzido com Eylia® (aflibercepte) em pacientes com disfunção hepática.

➤ Dados de segurança pré-clínicos

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

Foram observadas erosões e ulcerações no epitélio respiratório da concha nasal de macacos tratados com aflibercepte intravítreo com exposições sistêmicas excessivas em relação à máxima exposição humana. A exposição sistêmica baseada na C_{max} e na AUC de aflibercepte livre foi de aproximadamente 200 e 700 vezes maior, respectivamente, quando comparada aos valores correspondentes observados em humanos após uma dose intravítrea de 2 mg. Com relação ao Nível de Efeito Adverso não Observado (NOAEL - No Observed



Science for a Better Life

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, respectivamente.

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

Um efeito de aflibercepte no desenvolvimento intrauterino foi demonstrado em estudos de desenvolvimento embriofetal em coelhas prenhes, 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 baseadas na C_{max} e na AUC cumulativa de aflibercepte livre foram de aproximadamente 17- e 10- vezes maiores, respectivamente, quando comparadas aos valores correspondentes observados em humanos após uma dose intravítrea de 2 mg.

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 com alterações nos níveis hormonais reprodutivos femininos, e alterações na morfologia e mobilidade de espermatozoides. Com base na C_{max} e na AUC para o aflibercepte livre observados na dose intravenosa de 3 mg/kg, as exposições sistêmicas foram de aproximadamente 4900 e 1500 vezes maiores, respectivamente, que a exposição observada em humanos após uma dose intravítrea de 2 mg. Todas as alterações foram reversíveis.

4. CONTRAINDICAÇÕES:

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:

➤ Endoftalmite

Injeções intravítreas, incluindo aquelas com Eylia® (aflibercepte), foram associadas com endoftalmite (ver “Reações adversas”). Injeção com técnica asséptica apropriada deve ser sempre utilizada quando da administração de Eylia® (aflibercepte). Os pacientes devem ser instruídos a relatar imediatamente qualquer sintoma sugestivo de endoftalmite e devem ser tratados de maneira apropriada.

➤ Aumento na pressão intraocular

Aumentos na pressão intraocular foram observados dentro de 60 minutos após uma injeção intravítrea, incluindo aquelas com Eylia® (aflibercepte) (ver “Reações adversas”). Precaução especial é necessária em pacientes com glaucoma mal controlado. 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.

➤ Eventos tromboembólicos arteriais

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

➤ Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

- Pacientes com disfunções hepáticas e/ou renais



Science for a Better Life

Nenhum estudo específico em pacientes com disfunções hepáticas e/ou renais foi conduzido com Eyllia® (aflibercepte).

Dados disponíveis não sugerem uma necessidade de um ajuste na dose de Eyllia® (aflibercepte) para estes pacientes (ver “Propriedades farmacocinéticas”).

- Idosos

Não são necessárias considerações especiais.

- Crianças e adolescentes

A segurança e eficácia de Eyllia® (aflibercepte) não foram estudadas nesta população.

➤ Gravidez e lactação

- Gravidez

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

Estudos em animais mostraram toxicidade reprodutiva após administração sistêmica (ver “Dados de segurança pré-clínicos”).

Eyllia® (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, 3 meses após a última injeção intravítrea de Eyllia® (aflibercepte).

- Lactação

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

Eyllia® (aflibercepte) não é recomendado durante a amamentação. Deve ser realizada uma decisão quanto à descontinuidade da amamentação ou à suspensão da terapia com Eyllia® (aflibercepte).

“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.”

➤ Efeitos na habilidade de dirigir ou operar máquinas

Os pacientes podem ter distúrbios visuais temporários após uma injeção intravítrea de Eyllia® (aflibercepte) e após execução dos exames oftalmológicos associados. O paciente não deve 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 Eyllia® (aflibercepte).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO:

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.



Science for a Better Life

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.

- **Frasco-ampola:** Cada cartucho inclui um frasco-ampola de vidro tipo I contendo um volume de enchimento de 0,278 mL de solução para injeção intravítrea com uma tampa de borracha elastomérica, e uma agulha com filtro de 18 G.

“Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.”

“Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.”

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR:

Eylia® (aflibercepte) é destinado para injeção intravítrea.

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

➤ **Dosagem**

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

O volume de injeção de Eylia® (aflibercepte) é de 0,050 mL (equivalentes a 2 mg de aflibercepte).

O tratamento com Eylia® (aflibercepte) é iniciado com 1 injeção mensal por 3 meses consecutivos e seguido por 1 injeção a cada 2 meses (8 semanas).

Em tratamentos prolongados (após os primeiros 12 meses de tratamento), é recomendado que os pacientes continuem a ser tratados com Eylia® (aflibercepte) a cada 2 meses (8 semanas), ou a critério médico, baseado em resultados visuais e anatômicos.

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

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

Após a injeção inicial, o tratamento é realizado mensalmente. O intervalo entre duas doses não deve ser menor que um mês.

Se não for verificada melhoria nos resultados visuais e anatômicos ao longo das três primeiras injeções, a continuação do tratamento não é recomendada.

O tratamento mensal continua até que os resultados visuais e anatômicos sejam estáveis durante três avaliações mensais. Posteriormente, a necessidade de continuar o tratamento deve ser reconsiderada. Se necessário, o tratamento pode ser continuado, aumentando-se gradualmente os intervalos de tratamento a fim de manter os resultados visuais e anatômicos estáveis. Se o tratamento for interrompido, os resultados visuais e anatômicos devem ser monitorados e o tratamento deve ser retomado caso estes se deteriore.

Normalmente, o monitoramento deve ser feito nas consultas de administração de injeção. Durante o prolongamento do intervalo de tratamento até a finalização da terapia, o



Science for a Better Life

esquema de monitoramento deve ser determinado pelo médico com base na resposta individual do paciente e pode ser mais frequente do que o esquema de injeções.

➤ **Método de administração**

Injeções intravítreas devem ser aplicadas de acordo com os padrões médicos e diretrizes aplicáveis, por um 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, um campo cirúrgico estéril e um espéculo de pálpebra estéril (ou equivalente) são recomendados.

Imediatamente após a injeção intravítrea, os pacientes devem ser monitorados quanto à elevação da pressão intraocular. Monitoramento apropriado pode consistir em uma 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 devem ser instruídos a relatar imediatamente quaisquer sintomas sugestivos de endoftalmite (por exemplo: dor nos olhos, vermelhidão dos olhos, fotofobia, visão turva).

Cada frasco-ampola deve ser utilizado somente para o tratamento de um único olho.

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

Eylia® (aflibercepte) não deve ser misturado com outros medicamentos.

➤ **Instruções de uso**

O frasco-ampola é somente para dose única.

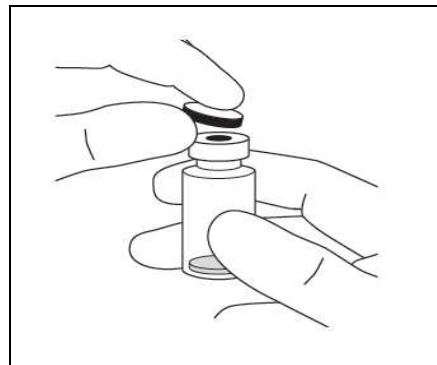
Antes da administração, inspecione visualmente a solução para injeção. Não utilize o frasco-ampola caso seja possível visualizar partículas, turbidez ou coloração.

Antes do uso, o frasco-ampola fechado de Eylia® (aflibercepte) pode ser armazenado em temperatura ambiente (25°C) por até 24 horas. Após a abertura do frasco-ampola, proceda sob condições assépticas.

Para a injeção intravítrea, deve ser utilizada uma agulha de injeção de 30 G x ½ polegada (1,27cm).

- Frasco-ampola

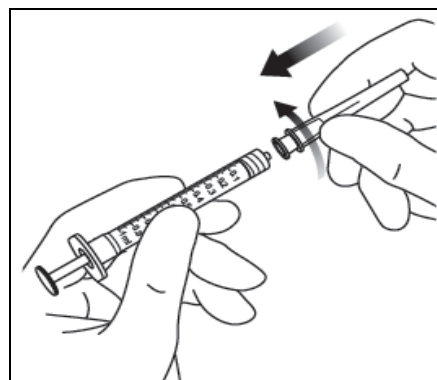
1. Remova o lacre plástico e desinfete a parte externa da tampa de borracha do frasco-ampola.



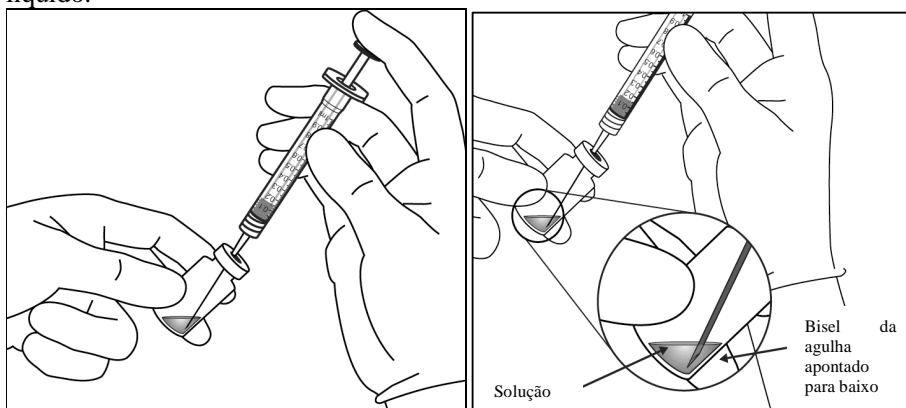


Science for a Better Life

2. Conecte a agulha de 18 G com filtro de 5 microns fornecido no cartucho à seringa estéril de 1 mL com Luer-lock.



3. Empurre a agulha com filtro no centro da tampa de borracha do frasco-ampola até que a agulha seja completamente inserida dentro do frasco e que a ponta toque o fundo ou a borda inferior interna do frasco-ampola.
4. Utilizando técnica asséptica, aspire todo o conteúdo do frasco-ampola de Eylia[®] (aflibercepte) para dentro da seringa, mantendo o frasco-ampola na posição vertical, levemente inclinado para facilitar a completa retirada da solução. Para impedir a entrada de ar, assegure-se de que o bisel da agulha com filtro esteja submerso no líquido. Continue a inclinar o frasco durante a aspiração, mantendo o bisel da agulha com filtro submersa no líquido.

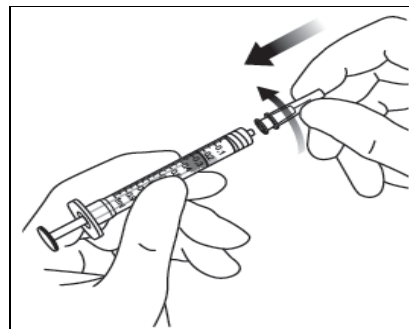


5. Certifique-se de que o êmbolo está suficientemente retraído quando o frasco-ampola for esvaziado, de maneira a não restar nada na agulha com filtro.
6. Remova a agulha com filtro e descarte-a de maneira apropriada.
Nota: a agulha com filtro **não** deve ser utilizada para a aplicação da injeção intravítrea.

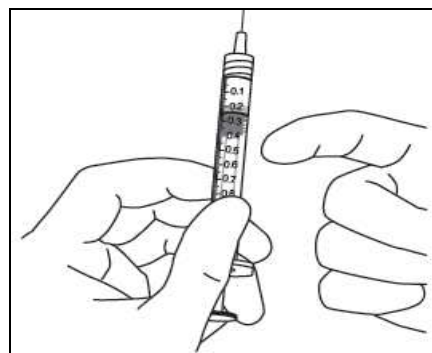


Science for a Better Life

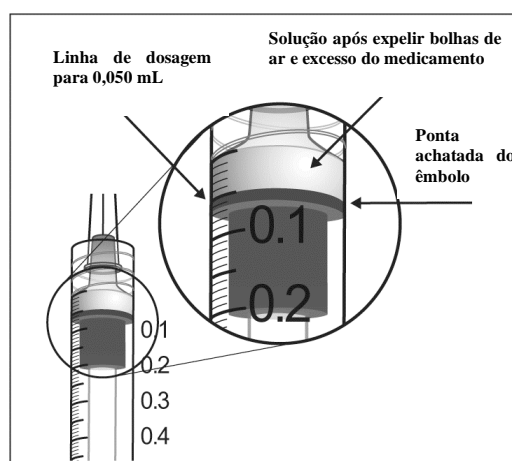
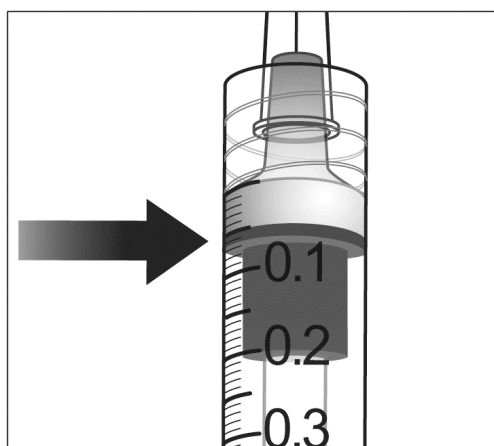
7. Utilizando técnicas assépticas, gire firmemente a agulha de injeção de 30 G x ½ polegadas (1,27 cm), encaixando-a na ponta da seringa com “Luer-lock”.



8. Quando estiver preparado para administrar Eyllia® (aflibercepte), remova a proteção de plástico da agulha.
9. Mantendo a seringa com a agulha apontada para cima, verifique se não há bolhas. Se existirem, gentilmente bata na seringa com seu dedo até que as bolhas subam ao topo.



10. Elimine todas as bolhas e faça expelir o excesso de solução, vagarosamente pressionando o êmbolo de forma que a ponta do êmbolo alinhe-se com a linha que marca 0,050 mL na seringa.



9. REAÇÕES ADVERSAS:

- **Resumo do perfil de segurança**



Science for a Better Life

Um total de 2141 pacientes tratados com Eylia® (aflibercepte) constituíram a população de segurança em quatro estudos de fase III. Dentre eles, 1540 pacientes foram tratados com a dose recomendada de 2 mg.

- População com DMRI úmida

Um total de 1824 pacientes constituiu a população de segurança em dois estudos de fase III de até 96 semanas de exposição ao Eylia® (aflibercepte) dos quais 1223 pacientes foram tratados com a dose de 2 mg.

Reações adversas graves relacionadas ao procedimento de injeção ocorreram em menos que 1 em 1000 injeções intravítreas com Eylia® (aflibercepte) e incluíram endoftalmite, catarata traumática e aumento transitório da pressão intraocular (ver “Advertências e precauções”).

As reações adversas mais comuns (em ao menos 5% dos pacientes tratados com Eylia® (aflibercepte)) foram hemorragia subconjuntival (26,7%), dor no olho (10,3%), descolamento do vítreo (8,4%), catarata (7,9%), moscas volantes no vítreo (7,6%) e aumento da pressão intraocular (7,2%). Estas reações adversas ocorreram com uma incidência similar no grupo de tratamento com ranibizumabe.

- População com OVCR

Um total de 317 pacientes tratados com ao menos uma dose de Eylia® (aflibercepte) constituiu a população de segurança em dois estudos de fase III com até 100 semanas de exposição.

Reações adversas graves relacionadas ao procedimento de injeção ocorreram em 3 de 2728 injeções intravítreas com Eylia® (aflibercepte) e incluíram endoftalmite (ver “Advertências e precauções”), catarata e descolamento do vítreo.

As reações adversas mais comuns (em ao menos 5% dos pacientes tratados com Eylia® (aflibercepte)) foram hemorragia subconjuntival (15,8%), aumento da pressão intraocular (12,9%), dor no olho (12,6%), descolamento do vítreo (6,9%), moscas volantes (5,7%), aumento do lacrimejamento (5,0%) e hiperemia ocular (5,0%).

Dados de segurança integrados da população com DMRI úmida e com OVCR

Os dados de segurança descritos abaixo incluem todas as reações adversas (graves e não-graves) dos estudos de DMRI úmida e/ou OVCR de fase III com uma razoável possibilidade de causalidade devido ao procedimento de injeção ou ao medicamento.

As reações adversas estão listadas por classificação por sistema corpóreo e frequência, usando a seguinte convenção:

Muito frequente ($\geq 1/10$); frequente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$).

Tabela 5: Reações adversas medicamentosas relatadas nos estudos de fase III de DMRI úmida e OVCR

Classificação por sistema corpóreo	Muito frequente	Frequente	Pouco frequente	Rara
Distúrbios no sistema imunológico			Hipersensibilidade	
Distúrbios no olho	Hemorragia subconjuntival,	Ruptura do epitélio pigmentar da retina*, Descolamento do epitélio pigmentar da	Endoftalmite**, Descolamento da retina,	Vitreíte, Uveíte, Irite,



Science for a Better Life

	Dor no olho	retina*, Catarata, Catarata nuclear, Catarata subcapsular, Erosão da córnea, Abrasão da córnea, Aumento da pressão intraocular, Visão borrada, Moscas volantes, Edema da córnea, Descolamento vítreo, Dor no local de injeção, Sensação de corpo estranho nos olhos, Aumento do lacrimejamento, Edema na pálpebra, Hemorragia no local de injeção, Ceratite punteada, Hiperemia conjuntival, Hiperemia ocular	Rasgo na retina, Iridociclite, Catarata cortical, Opacidade lenticular, Defeito no epitélio da córnea, Opacidade na câmara anterior	Hipópio
--	--------------------	---	--	----------------

* Condições conhecidas por estarem associadas com DMRI úmida. Observadas somente nos estudos de DMRI úmida.

** Endoftalmite com cultura positiva e de cultura negativa

Adicionalmente, 157 pacientes com DMRI úmida foram tratados por até 44 meses em uma extensão de longo prazo dos estudos de fase I e fase II. O perfil de segurança foi consistente com aquele visto nos estudos de DMRI úmida de fase III.

Eventos tromboembólicos arteriais

Eventos tromboembólicos arteriais (ETAs) são reações adversas potencialmente relacionadas à inibição do VEGF sistêmico. Há um risco teórico de ETAs devido ao uso intravítreo do inibidor de VEGF.

Os ETAs, como definidos pelo critério APTC (Antiplatelet Trialists' Collaboration), incluem infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal, ou morte por doenças vasculares (incluindo mortes por causas desconhecidas).

A incidência nos estudos de DMRI úmida VIEW1 e VIEW2, durante as 96 semanas do estudo, foi de 3,3% (60 de 1824) no grupo combinado de pacientes tratados com Eylia® (aflibercepte) comparados com 3,2% (19 de 595) em pacientes tratados com ranibizumabe (ver Propriedades farmacodinâmicas) / “Resultados de Eficácia”).

A incidência de ETAs definidos pelo critério APTC nos estudos de OVCR, (GALILEO E COPERNICUS), durante as 76/100 semanas de estudo foi de 0,6% (2 de 317) em pacientes tratados com pelo menos uma dose de Eylia® (aflibercepte) comparados com 1,4% (2 de 142) no grupo de pacientes recebendo somente injeções simuladas.

Imunogenicidade

Como ocorre com todas as proteínas terapêuticas, há um potencial para imunogenicidade com Eylia® (aflibercepte).

A imunogenicidade foi avaliada em amostras de soro. Os dados de imunogenicidade refletem a porcentagem de pacientes nos quais seus resultados foram considerados



Science for a Better Life

positivos para anticorpos de Eylia® (aflibercepte) 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® (aflibercepte) foi aproximadamente 1-3% em todos os grupos de tratamento. Após a dose de Eylia® (aflibercepte) por até 96 semanas (DMRI úmida) ou por 76 semanas (OVCR), anticorpos contra Eylia® (aflibercepte) foram detectados em uma faixa de porcentagem similar de pacientes. Em todos os estudos, não houve diferença na eficácia ou segurança entre pacientes com ou sem imunorreatividade. Em geral, o risco de imunogenicidade significativa com Eylia® (aflibercepte) parece ser muito baixo.

“Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.”

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.

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

MS-1.7056.0097

Farm. Resp.: Dra. Dirce Eiko Mimura
CRF-SP nº 16532

Fabricado por:
Regeneron Pharmaceuticals Inc.
Rensselaer – EUA

Embalado por:
Embalagem primária:
Vetter Pharma-Fertigung GmbH Co. & KG
Langenargen - Alemanha

Embalagem secundária:
Bayer Pharma AG
Berlim - Alemanha

Importado por:
Bayer S.A.
Rua Domingos Jorge, 1100
04779-900 - Socorro - São Paulo - SP



Science for a Better Life

C.N.P.J. nº 18.459.628/0001-15
www.bayerhealthcare.com.br

SAC 0800 7021241
sac@bayer.com

Venda sob prescrição médica

VE0215-CCDS8





Science for a Better Life

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
15/04/2013	0286828/13-8	Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	- resultados de eficácia - características farmacológicas - atualização do item instruções de uso - reações adversas (quais os males que este medicamento pode me causar?) - correções de ortografia e sintaxe	VP/VPS	40 mg/mL solução injetável
17/09/2013	0784973/13-7	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	- dizeres legais	VP/VPS	40 mg/mL solução injetável
17/12/2013	1058867/13-1	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	- advertências e precauções (o que devo saber antes de usar este medicamento?) - atualização do item instruções de uso - reações adversas (Quais os males que esse medicamento pode me causar?)	VP/ VPS	40 mg/mL solução injetável



Science for a Better Life

10/06/2014	0479343/14-9	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	- dizeres legais	VP/ VPS	40 mg/mL solução injetável
18/12/2014	1136200/14-6	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	- reações adversas (Quais os males que esse medicamento pode me causar?) - características farmacológicas (propriedades farmacocinéticas – informações adicionais para populações especiais)	VP/VPS	40 mg/mL solução injetável
27/02/2015		Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	- 05/02/2013 - 05/02/2013	- 0090456/13-2 - 0090480/13-5	- Alteração de Posologia - Inclusão de Indicação Terapêutica Nova no País	- 26/01/2015 - 26/01/2015	- indicações (Para que este medicamento é indicado?) - resultados de eficácia - características farmacológicas - posologia e modo de usar (Como devo usar este medicamento?) - reações adversas (Quais os males que esse medicamento pode me causar?)	VP/VPS	40 mg/mL solução injetável