



Eylia[®]
(aflibercepte)

Bayer S.A.
Solução injetável
40 mg/mL



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, acompanhado de uma agulha com filtro 18G.

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

VIA INTRAVÍTREA USO ADULTO E PEDIÁTRICO (VIDE INDICAÇÕES)

COMPOSIÇÃO:

Cada frasco-ampola fornece quantidade suficiente para uma dose única de 0,050 mL contendo 2 mg de aflibercepte para pacientes adultos ou dose única de 0,01 mL contendo 0,4 mg de aflibercepte para recém-nascidos prematuros com desenvolvimento da retinopatia da prematuridade.

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 “isento 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);
- 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).

Eylia® (aflibercepte) é indicado em recém-nascidos prematuros para tratamento de:

- Retinopatia da prematuridade (ROP) com zona I (fase 1+, 2+ 3 ou 3+), zona II (estágio 2+ e 3+) ou a doença RP-PA (RP posterior agressiva).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA:

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

A segurança e a eficácia de Eylia® (aflibercepte) 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 Eylia® (aflibercepte)). 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 tratamento com Eylia® (aflibercepte) 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 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).

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 Eylia® (aflibercepte), 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 Eylia® (aflibercepte) mantiveram a visão, comparado a 94,4% dos pacientes no grupo de 0,5Q4 de ranibizumabe. Em ambos os estudos Eylia® (aflibercepte)



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 no Gráfico 1 a seguir.

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

Resultados de Eficácia	2Q8 de Eyليا® (aflibercepte)^{E)} (Eyليا® 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)} (95% IC) ^{D)}	-1,5% (-6,8; 3,8)	1,8% (-3,5; 7,1)		

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

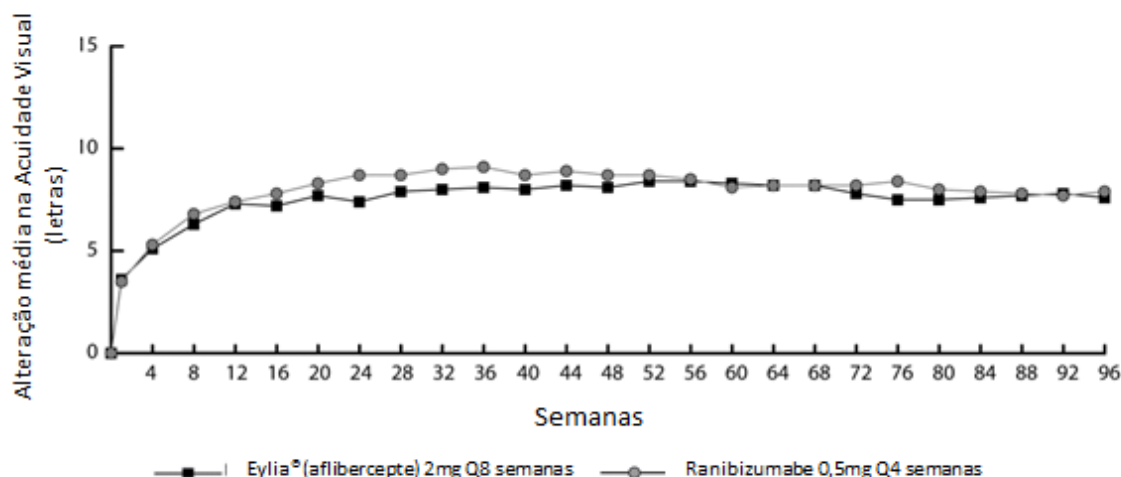
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (Estudo do Tratamento Precoce da Retinopatia Diabética)

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[®] (aflibercepte) menos o valor do grupo de ranibizumabe. O valor positivo favorece Eylia[®] (aflibercepte).
- ^{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[®] (aflibercepte) em relação ao ranibizumabe

Gráfico 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[®] (aflibercepte) 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 Eyليا® (aflibercepte) seguindo dois intervalos de ajustes diferentes (2 semanas e 4 semanas) do regime de dose de tratar e estender.

Todos os pacientes receberam doses mensais de 2 mg de Eyليا® (aflibercepte) 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 Eyليا® (aflibercepte) com 2 semanas de ajuste e 2) Regime de tratar e estender de Eyليا® (aflibercepte) 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® (aflibercepte) 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® (aflibercepte)). 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® (aflibercepte) 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® (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 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® (aflibercepte) 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 no Gráfico 2 a seguir.

Tabela 2: 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)} 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%) 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 ^{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%) 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)} 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%) 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 ^{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%) 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 Eylia® (aflibercepte) 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 ≤ 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

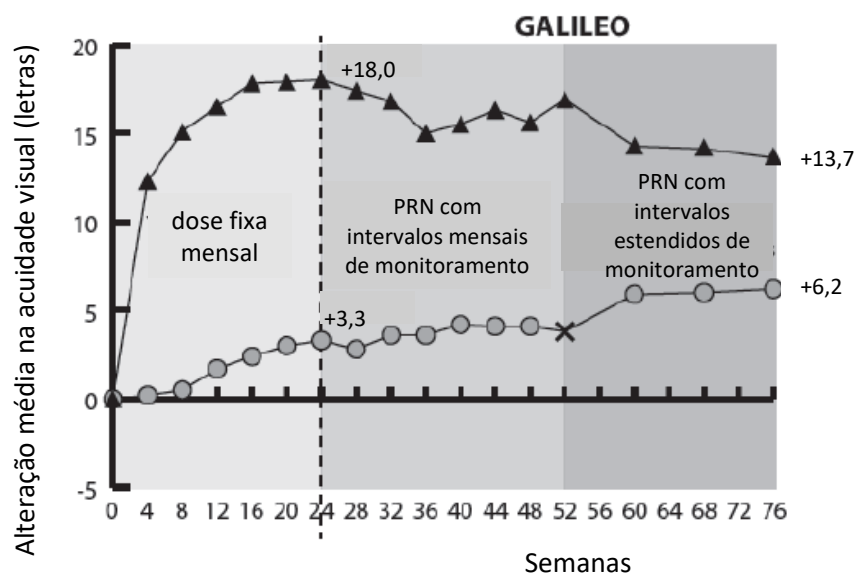
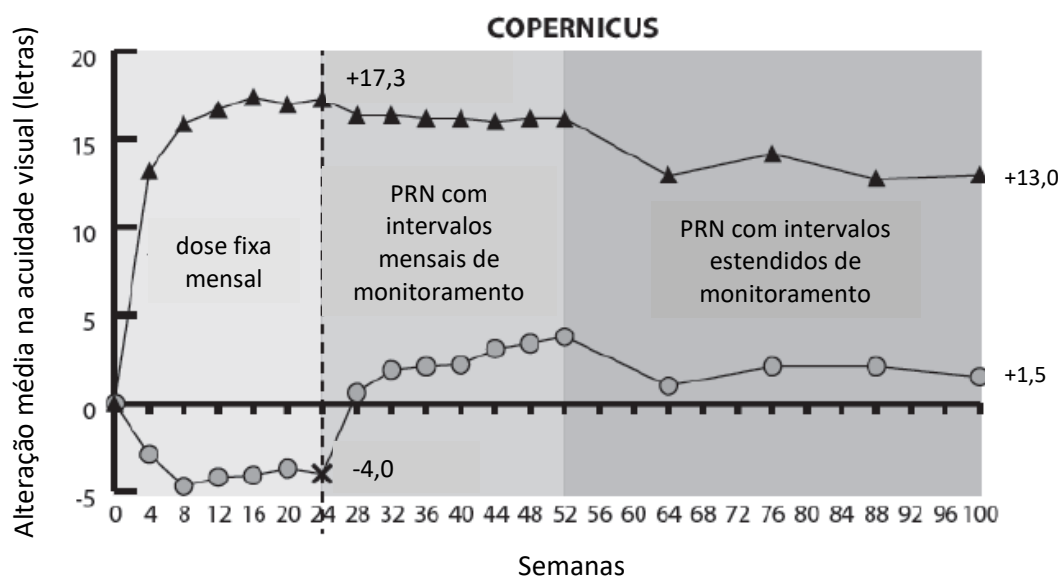
^{D)} A diferença média LS e o intervalo de confiança (IC) baseados em modelo ANCOVA com fatores de grupo de tratamento, região (América versus demais países do mundo para COPERNICUS e Europa versus Ásia/Pacífico para GALILEO) e categoria de base BCVA ($> 20/200$ e $\leq 20/200$)

^{E)} No estudo COPERNICUS, pacientes do grupo controle poderiam receber Eylea[®] (aflibercepte), 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 Eylea[®] (aflibercepte) 2 mg receberam Eylea[®] (aflibercepte) conforme necessário a cada 4 semanas iniciando na semana 52 até a semana 96; pacientes tiveram visitas obrigatórias 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 Eylea[®] (aflibercepte) 2mg receberam Eylea[®] (aflibercepte) conforme necessário a cada oito semanas iniciando na semana 52 até a semana 68; pacientes tiveram visitas obrigatórias a cada 8 semanas.

Gráfico 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)



 Eylea® (afibercepte) 2 mg
  Grupo Controle

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



No estudo GALILEO, 86,4% (n=89) dos pacientes no grupo com Eylia® (aflibercepte) 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® (aflibercepte) 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® (aflibercepte) e 84% (n=42) no grupo com injeções simuladas.

No estudo COPERNICUS, 67,5% (n=77) dos pacientes no grupo com Eylia® (aflibercepte) 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® (aflibercepte) 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® (aflibercepte) e 78% (n=39) no grupo com injeções simuladas. Pacientes do grupo com as injeções simuladas foram elegíveis a receber Eylia® (aflibercepte) a partir da semana 24.

O efeito benéfico do tratamento com Eylia® (aflibercepte) 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, Eylia® (aflibercepte) 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 Eylia® (aflibercepte) 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 Eylia® (aflibercepte)). 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 Eylia® (aflibercepte) 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 Eylia[®] (aflibercepte) 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 Eylia[®] (aflibercepte) 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 Eylia[®] (aflibercepte) 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 Eylia[®] (aflibercepte) 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 Eylia[®] (aflibercepte) com início na semana 24 (Controle Ativo/ Grupo Eylia[®] (aflibercepte) 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 no Gráfico 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	
	Eylia [®] (aflibercepte) 2mg Q4 (N = 91)	Controle ativo (laser) (N = 90)	Eylia [®] (aflibercepte) 2mg Q8 (N = 91) ^{D)}	Controle ativo ^{E)} (N = 90)
Proporção de pacientes que ganharam, pelo	52,7%	26,7%	57,1%	41,1%

Resultados de Eficácia	VIBRANT			
	24 Semanas		52 Semanas	
	Eylia® (aflibercepte) 2mg Q4 (N = 91)	Controle ativo (laser) (N = 90)	Eylia® (aflibercepte) 2mg Q8 (N = 91) ^{D)}	Controle ativo ^{E)} (N = 90)
menos, 15 letras a partir do período basal (%)				
Diferença ponderada ^{A, B)} (%) (IC de 95%) Valor-p	26,6% (13,0; 40,1) p=0,0003		16,2% (2,0; 30,5) 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%) Valor-p	10,5 (7,1; 14,0) p<0,0001		5,2 (1,7; 8,7) (p = 0,0035) ^{F)}	

^{A)} A diferença é Eylia® (aflibercepte) 2mg 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 $\leq 20/200$).

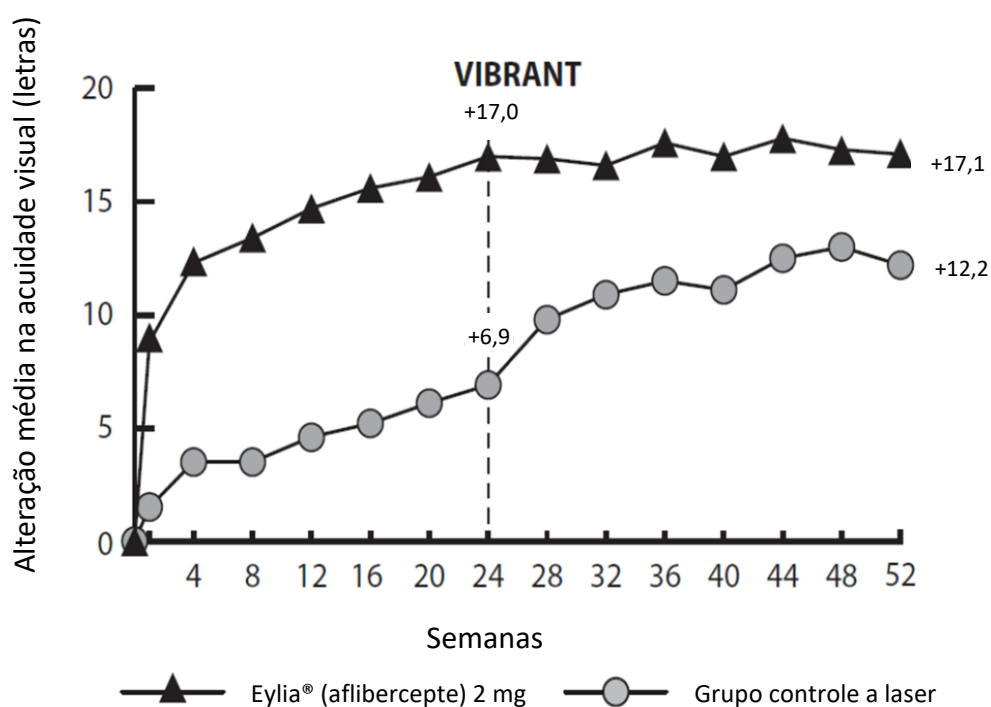
^{C)} Diferença média de LS e IC de 95% baseado no modelo ANCOVA com o grupo de tratamento, a categoria da BCVA no período basal ($> 20/200$ e $\leq 20/200$) e a região (América do Norte vs Japão) como efeitos fixos, e a BCVA no período basal como covariável.

^{D)} A partir da semana 24, o intervalo de tratamento no grupo tratado com Eylia® (aflibercepte) 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® (aflibercepte), 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® (aflibercepte). O regime fixo para o resgate com Eylia® (aflibercepte) foi de três vezes Eylia® (aflibercepte) 2 mg a cada 4 semanas, seguido de injeções a cada 8 semanas.

^{F)} Valor-p nominal

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



A proporção de pacientes perfundidos no grupo com Eylia® (aflibercepte) 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 Eylia® (aflibercepte) foi mantida até a semana 52. No grupo com laser, em que os pacientes eram elegíveis ao tratamento de resgate com Eylia® (aflibercepte) 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 Eylia® (aflibercepte) 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 Eylia® (aflibercepte). 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 Eylia® (aflibercepte) 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 Eylia[®] (aflibercepte) administrados a cada 8 semanas, após 5 injeções mensais iniciais (2Q8 de Eylia[®] (aflibercepte));
- 2) 2 mg de Eylia[®] (aflibercepte) administrados a cada 4 semanas (2Q4 de Eylia[®] (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 Eylia[®] (aflibercepte) poderiam receber laser e os pacientes no grupo controle poderiam receber Eylia[®] (aflibercepte).

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 Eylia[®] (aflibercepte) quanto o grupo 2Q4 de Eylia[®] (aflibercepte), 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 no Gráfico 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}

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	VISTA ^{DME}			VISTA ^{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)} (97,5% IC)	23% (13,5; 33,1)	34% (24,1; 44,4)		20,1% (9,6; 30,6)	25,8% (15,1; 36,6)	

^{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[®] (aflibercepte) 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)

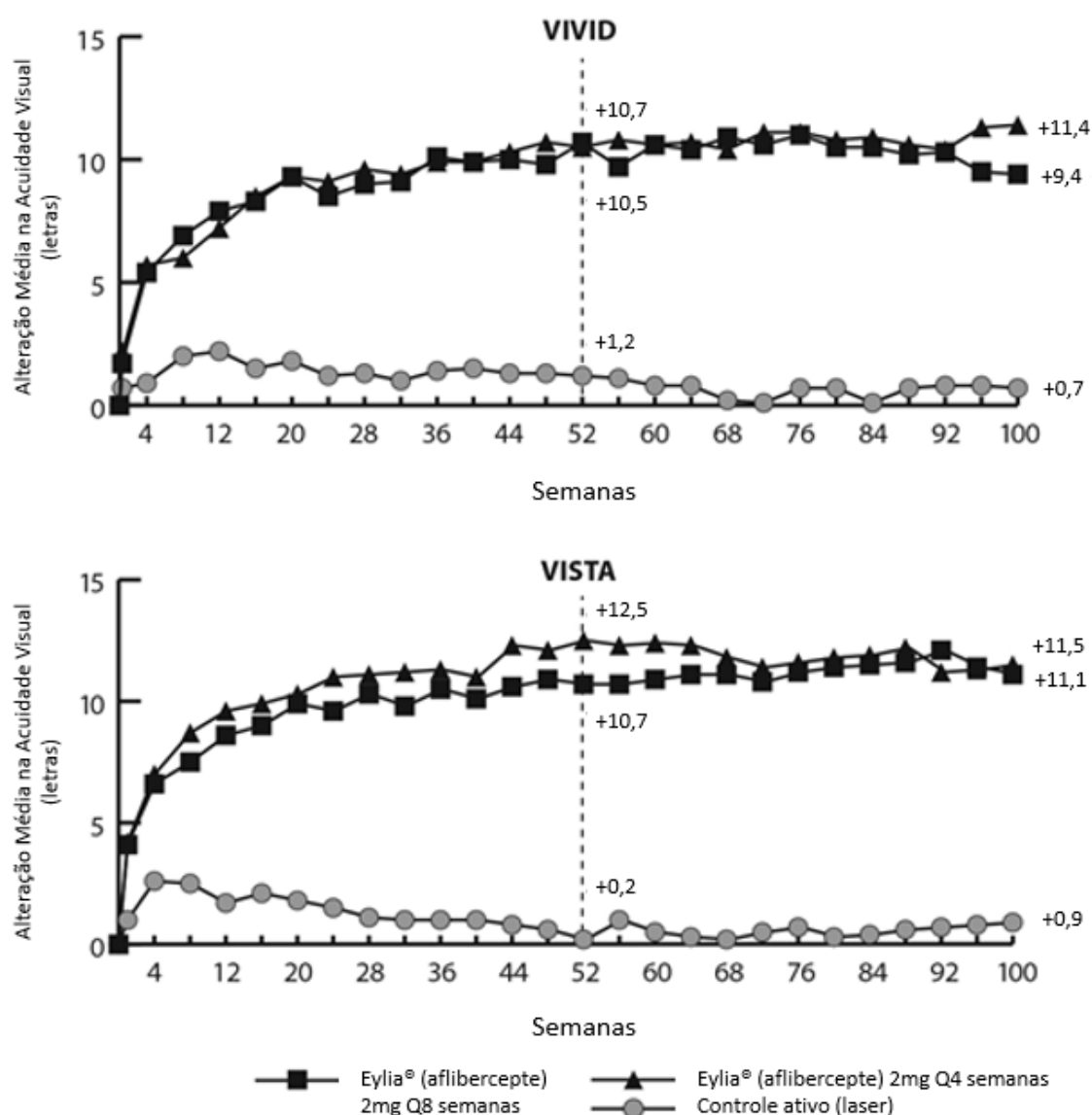
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (Estudo do Tratamento Precoce da Retinopatia Diabética)

LOCF: Last Observation Carried Forward (Observação mais recente)

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

IC: Intervalo de confiança.

Gráfico 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}



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® (aflibercepte) receberam injeções bilaterais de Eylia® (aflibercepte) até a semana 100; no estudo VIVID^{DME}, 97 (35,8%) pacientes tratados com Eylia® (aflibercepte) 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® (aflibercepte) 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® (aflibercepte) 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 (ETAs)) 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® (aflibercepte) 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® (aflibercepte) 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® (aflibercepte) 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® (aflibercepte) administrado a cada 8 semanas (2Q8) durante o segundo e terceiro ano de tratamento.

O “endpoint” 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® (aflibercepte) 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® (aflibercepte)). 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® (aflibercepte) 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 2mg de Eylia® (aflibercepte) intravítreo ou injeções simuladas administradas uma vez no início do estudo com injeções adicionais administradas 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 Eylia® (aflibercepte) 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 Eylia® (aflibercepte) 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 no Gráfico 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)	Eylia® 2 mg (N = 90)	Injeções simuladas / Eylia® 2 mg (N = 31)	Eylia® 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)

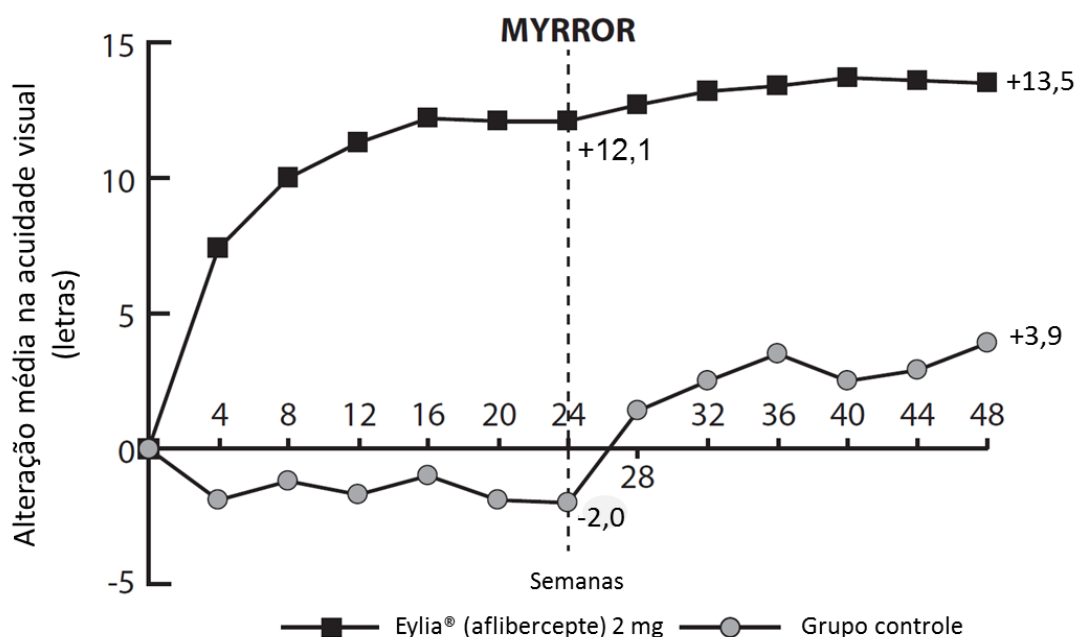
^{C)} LS médio: Least square quer dizer médias dos quadrados mínimos derivadas do modelo ANCOVA.

^{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.

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

Gráfico 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)



➤ Retinopatia da prematuridade (ROP)

A eficácia, segurança e tolerabilidade de Eylia® (aflibercepte) 0,4 mg para o tratamento de ROP em recém-nascidos prematuros foram avaliadas com base nos dados de 6 meses do estudo multicêntrico, randomizado, 2 braços, aberto de grupos paralelos, FIREFLEYE, que foi desenhado para avaliar Eylia® 0,4 mg administrado como injeção intravítrea em comparação com a terapia de fotocoagulação (laser). Os pacientes elegíveis eram virgens de tratamento (naïve) para ROP classificada de acordo com a Classificação Internacional para Retinopatia da Prematuridade, em pelo menos um olho com um dos seguintes achados na retina:

- ROP Zona I Estágio 1+, 2+, 3 ou 3+, ou
- ROP Zona II Estágio 2+ ou 3+, ou
- AP-ROP (ROP posterior agressivo)

Os pacientes elegíveis tinham uma idade gestacional máxima ao nascimento de 32 semanas ou um peso máximo de nascimento de 1500 g. Os pacientes pesavam >800 g no dia do tratamento. Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 2:1 para receber 0,4 mg de Eylia® (aflibercepte) intravítreo ou terapia a laser. Todos os 113 pacientes tratados no início

do estudo (0,4 mg de Eylia® (aflibercepte) n=75; laser n=38) foram avaliados no desfecho de eficácia primária.

O sucesso do tratamento foi definido como ausência de ROP ativa e resultados estruturais desfavoráveis em ambos os olhos, em 24 semanas após o início do tratamento do estudo. Nos pacientes tratados com 0,4 mg de Eylia® (aflibercepte), o sucesso do tratamento (probabilidade de resposta estimada) foi de 85,5% comparado a 82,1% nos pacientes tratados com laser.

A maioria dos pacientes tratados com 0,4 mg de Eylia® (aflibercepte) recebeu uma injeção única por olho (78,7%) e foram tratados bilateralmente (94,7%). Nenhum paciente recebeu mais de 2 injeções por olho.

Tabela 06: Resultados na Semana 24 (FIREFLEYE)

Sucesso do tratamento			Comparação	Diferença de tratamento ¹	90% IC ^{2,3}
Tratamento	Probabilidade de resposta estimada ¹	90% IC ²			
Eylia® (aflibercepte) 0,4 mg (N=75)	85,5%	(78,0%, 91,3%)	0,4 mg de Eylia® (aflibercepte) vs laser	3,4%	(-8%, 16,2%)
Laser (N=38)	82,1%	(70,5%, 90,8%)			

Resultados baseados em análise Bayesiana utilizando distribuições a priori não informativas.

¹Mediana de distribuição posterior

²IC: Intervalo de Confiança

³Critério de sucesso: Limite inferior de 90% IC acima de -5%

Durante as 24 semanas do estudo, uma proporção menor de pacientes no grupo Eylia® (aflibercepte) 0,4 mg mudou para outra modalidade de tratamento devido à falta de resposta em comparação com o grupo laser (10,7% vs. 13,2%).

Resultados estruturais desfavoráveis foram relatados para uma proporção semelhante de pacientes no grupo 0,4 mg de Eylia® (aflibercepte) (6 pacientes, 8%) em comparação com o laser (3 pacientes, 7,9%).

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 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.

- 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 na perda da acuidade visual.

Em pacientes tratados com Eylia® (aflibercepte) (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® (aflibercepte) 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® (aflibercepte) 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® (aflibercepte), 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® (aflibercepte) 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 Eylia® (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[®] (aflibercepte) comparados com o grupo controle com laser, -192,4 e -183,1 micra para o grupo de Eylia[®] (aflibercepte) 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[®] (aflibercepte) 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[®] (aflibercepte) 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[®] (aflibercepte) 2Q8 e, 8,2% e 15,6% do grupo controle.

O estudo VIOLET comparou três regimes posológicos diferentes de Eylia[®] (aflibercepte) 2mg 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. Após a consulta inicial do estudo VIOLET, os pacientes continuaram o tratamento com Eylia[®] (aflibercepte) 2mg 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 (ver “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 Eylea® (aflibercepte) 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 Eylea® (aflibercepte) na semana 24 (-79 micra e -4 micra para o grupo de tratamento do Eylea® (aflibercepte) 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**

Eylea® (aflibercepte) é administrado diretamente no vítreo para exercer efeitos locais no olho.

- 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 micrograma/mL (intervalo de 0 a 0,054 micrograma/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 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 maximamente a 50% do VEGF sistêmico (2,91 microgramas/mL) em um estudo com voluntários saudáveis. 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 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 foi conduzido em pacientes com disfunção renal 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 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 Eylia® (aflibercepte) em pacientes com disfunção hepática.

- População pediátrica

As propriedades farmacocinéticas do aflibercepte foram avaliadas em recém-nascidos prematuros com ROP na dose de 0,4 mg de aflibercepte (por olho). Após a injeção intravítrea, as concentrações de aflibercepte livre e ligado foram maiores do que as observadas em pacientes adultos com DMRI úmida que receberam 2 mg (em um olho), mas menores do que após a administração i.v. da dose máxima tolerada de 1 mg/kg em pacientes adultos. As concentrações médias de aflibercepte livre diminuíram para aproximadamente 0,13 microgramas/mL na semana 4 após a administração. As concentrações plasmáticas de



aflibercepte livre diminuíram para valores abaixo ou próximos do limite inferior de quantificação em aproximadamente 8 semanas. As concentrações médias de aflibercepte ligado ajustado aumentaram até 1,34 microgramas/mL na semana 4 e diminuíram posteriormente. Uma análise PK/PD exploratória não mostrou relação entre as concentrações sistêmicas de aflibercepte e os efeitos farmacodinâmicos, como alterações na pressão arterial.

➤ **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 ASC, quando comparada aos valores correspondentes observados em pacientes adultos após uma dose intravítrea de 2 mg e
- aproximadamente 10 vezes maior, baseado na C_{max} , quando comparado ao valor correspondente observado em recém-nascidos prematuros após uma dose intravítrea de 0,4 mg.

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
- 2 vezes maior com base na C_{max} quando comparado aos valores correspondentes observados em recém-nascidos prematuros.

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

Estudos de desenvolvimento embriofetal em coelhas prenhes demonstrou um efeito de aflibercepte 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 aflibercepte livre foi:



- aproximadamente 17- e 10- vezes maiores baseadas na C_{max} e na ASC cumulativa, quando comparadas aos valores correspondentes observados em pacientes adultos após uma dose intravítrea de 2 mg e
- aproximadamente 0,6 vezes com base na C_{max} quando comparado aos valores correspondentes observados em recém-nascidos prematuros após uma dose intravítrea de 0,4 mg. No entanto, os efeitos sobre os fetos observados nos estudos de desenvolvimento embriofetal ocorrem precocemente na organogênese e não há expectativa que ocorra após a administração intravítrea de aflibercepte em recém-nascidos prematuros com ROP, pois a organogênese principal já está completa nessa população.

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:

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:

➤ Reações relacionadas à injeção intravítrea

Injeções intravítreas, incluindo aquelas com Eyllia® (aflibercepte), foram associadas com endoftalmite, inflamação intraocular, descolamento regmatogênico da retina, rasgo da retina e catarata traumática iatrogênica (ver “Reações adversas”). Técnicas assépticas apropriadas de injeção devem ser sempre utilizadas quando for administrado Eyllia® (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.

Pacientes com ROP devem ser observados quanto a quaisquer sinais sugestivos de endoftalmite (ver “Posologia e Modo de Usar”) e devem ser tratados adequadamente.

Aumentos na pressão intraocular foram observados dentro do período 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 (não injetar Eylia® (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 Eylia® (aflibercepte) (ver “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 (ver “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 Eylia® (aflibercepte) é administrado em ambos os olhos concomitantemente (ver “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 Eylia® (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 Eylia® (aflibercepte), devem ser tomadas precauções em pacientes com estes fatores de risco para rupturas do epitélio pigmentar da retina.

- 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.

Eylia® (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 Eylia® (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 Eylia® (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 (ver “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 Eylia® (aflibercepte).

Dados disponíveis não sugerem uma necessidade de um ajuste na dose de Eylia® (aflibercepte) para estes pacientes (ver “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 Eylia® (aflibercepte) em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos para outras indicações que não a retinopatia da prematuridade não foram estudadas (ver “Advertências e Precauções”).

➤ **Gravidez e lactação**

- **Gravidez**

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

Estudos em animais mostraram toxicidade embriofetal (ver “Dados pré-clínicos de segurança”).

Embora a exposição sistêmica após administração ocular seja baixa, Eylia® (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 Eylia® (aflibercepte).

- **Lactação**

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



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

- Fertilidade

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

“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

Injeções com Eylia® (aflibercepte) têm baixa influência sobre a atividade de dirigir ou operar máquinas, uma vez que os distúrbios visuais associados após uma injeção intravítrea de Eylia® (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 Eylia® (aflibercepte).

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

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.

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 médico qualificado com experiência em administrar injeções intravítreas.

➤ Dosagem

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

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

O tratamento com Eylia® (aflibercepte) 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 (ver “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 Eylia® (aflibercepte) 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, Eylia® (aflibercepte) 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 Eylia® (aflibercepte) é de 2 mg de aflibercepte (equivalentes a 0,050 mL de solução para injeção).

O tratamento com Eylia® (aflibercepte) 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, Eylia® (aflibercepte) deve ser descontinuado.

- Neovascularização coroidal miópica (NVC miópica)

A dose recomendada de Eylia® (aflibercepte) 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 do que um mês.

- Retinopatia da prematuridade (ROP)

A dose recomendada para Eylia® (aflibercepte) é uma injeção intravítrea única de 0,4 mg de aflibercepte (equivalente a 0,01 mL de solução injetável).

O tratamento da ROP é iniciado com uma injeção única por olho e pode ser administrado bilateralmente no mesmo dia. No total, podem ser administradas até 2 injeções por olho dentro de 6 meses após o início do tratamento se houver sinais de atividade da doença. O intervalo de tratamento entre as 2 doses injetadas no mesmo olho deve ser de pelo menos 4 semanas.

➤ 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).

Pacientes com ROP devem ser observados por um profissional da saúde quanto a quaisquer sinais sugestivos de endoftalmite (por exemplo, vermelhidão/ irritação do olho, secreção ocular, inchaço da pálpebra, fotofobia). Os pais e cuidadores também devem ser instruídos a observar e relatar imediatamente quaisquer sinais sugestivos de endoftalmite.

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 (0,278 mL) não é para ser injetado totalmente. O excesso de volume deve ser expelido antes de injetar (ver “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 Eylia[®] (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 “Instruções de uso” e “Superdose”).

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

Na ausência de estudos de compatibilidade, Eylia[®] (aflibercepte) não deve ser misturado com outros medicamentos.

➤ Instruções de uso

O frasco-ampola é somente para dose única em um único olho.

O frasco-ampola contém mais do que a dose recomendada de 2 mg de aflibercepte (equivalente a 0,050 mL) para pacientes adultos e 0,4 mg de aflibercepte (equivalente a 10

mL) para recém-nascidos prematuros. Consulte as seções a seguir “Uso na população adulta” e “Uso na população pediátrica”.

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

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

Agulha com filtro:

A agulha de aspiração ponta romba com filtro da BD, não é para injeção na pele.

Não autoclave a agulha de aspiração ponta romba com filtro da BD.

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

Descarte a agulha de aspiração ponta romba com filtro em um coletor de materiais cortantes aprovado.

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

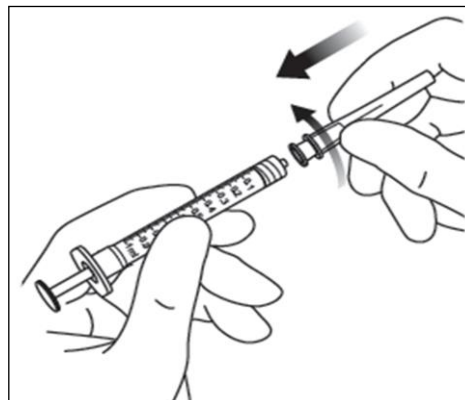
Para a injeção intravítrea, deve ser utilizada uma agulha de injeção de 30 G x ½ polegada (1,27cm).

- Frasco-ampola

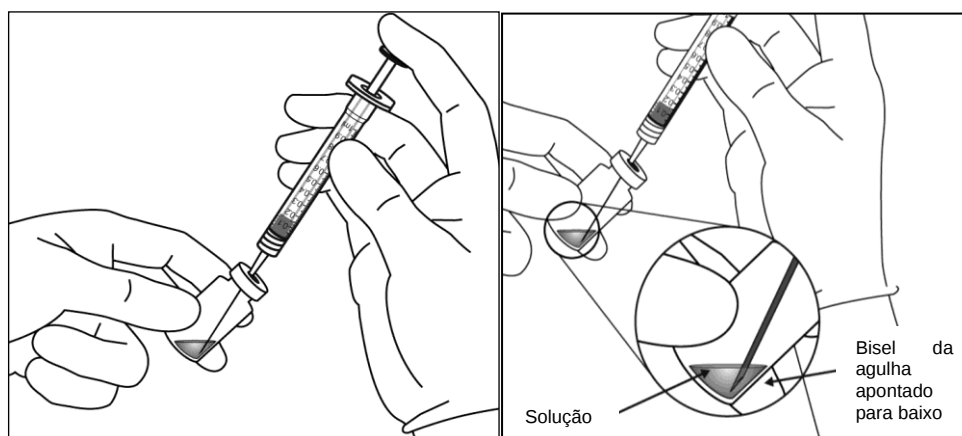
1. Remova o lacre plástico e desinfete a parte externa da tampa de borracha do frasco-ampola.



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

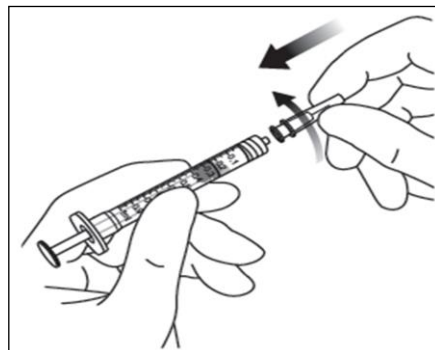


3. Insira a agulha com filtro no centro da tampa de borracha do frasco-ampola até que a agulha seja completamente inserida dentro do frasco e que a ponta toque o fundo ou a borda inferior interna do frasco-ampola.
4. Utilizando técnica asséptica, aspire todo o conteúdo do frasco-ampola de Eylia[®] (aflibercepte) 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 submerso no líquido.

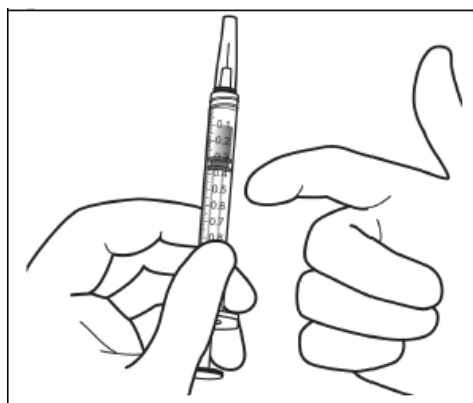


5. Certifique-se de que o êmbolo está suficientemente retraído quando o frasco-ampola for esvaziado, de maneira a não restar nada na agulha com filtro.
6. Remova a agulha com filtro e descarte-a de maneira apropriada.
Nota: a agulha com filtro **não** deve ser utilizada para aplicar a injeção intravítrea.

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”.

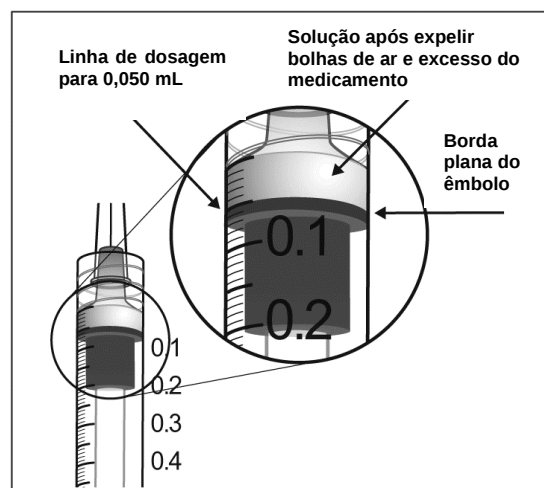
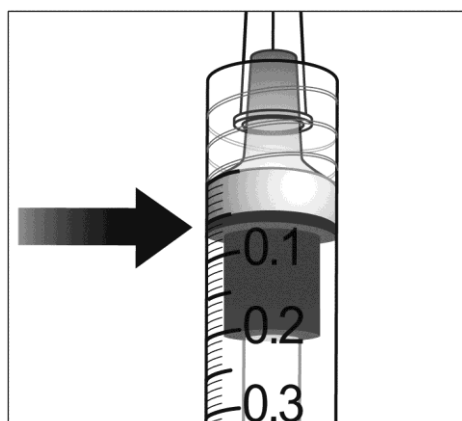


8. Mantendo a seringa com a agulha apontada para cima, verifique se não há bolhas. Se existirem, bata gentilmente na seringa com seu dedo até que as bolhas subam ao topo.

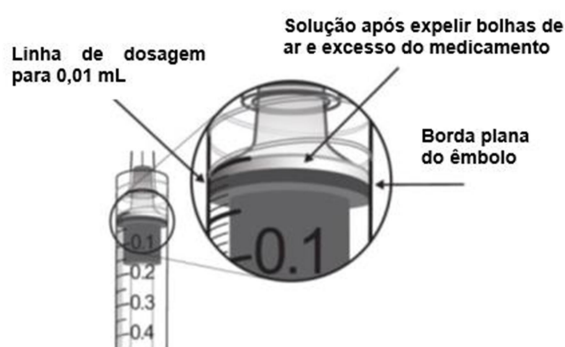
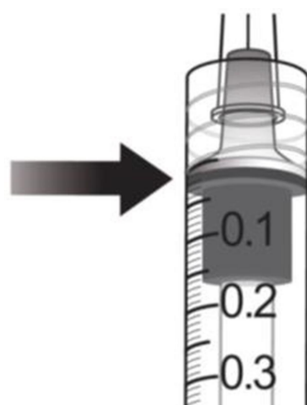


9. Elimine todas as bolhas e faça expelir o excesso de solução, pressionando vagarosamente o êmbolo de forma que a borda plana do êmbolo se alinhe com a linha que marca:
- para administração em adultos: 0,050 mL na seringa (Figura A), ou
 - para administração em recém-nascidos prematuros : 0,01 mL na seringa (figura B).

A: Alinhamento com a linha que marca 0,05 mL para administração em adultos:



B: Alinhamento com a linha que marca 0,01 mL para administração em recém-nascidos prematuros



10. O frasco-ampola é somente para uso único. Extração de múltiplas doses de um único frasco-ampola pode aumentar o risco de contaminação e subsequente infecção.

9. REAÇÕES ADVERSAS:

Resumo do perfil de segurança

Um total de 3102 pacientes tratados com Eylia® (aflibercepte) 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® (aflibercepte) e incluíram cegueira, endoftalmite (Ver “Advertências e Precauções”), descolamento da retina,



catarata traumática, catarata, hemorragia vítrea, descolamento do vítreo e aumento da pressão intraocular (ver “Advertências e precauções”).

As reações adversas mais frequentemente observadas (em pelo menos 5% dos pacientes tratados com Eylia® (aflibercepte)) 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® (aflibercepte), 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® (aflibercepte).

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® (aflibercepte) e incluíram cegueira, catarata, ceratite, buraco macular, hemorragia retiniana, endoftalmite e aumento da pressão intraocular.

Tabela 7: Reações adversas ao medicamento relatadas em pacientes tratados com Eylia® (aflibercepte) ou ranibizumabe (VIEW1 e VIEW2, até a semana 96/100)



Classificação por sistema corpóreo MedDRA Versão 14.0	Eylia® (aflibercepte) (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%
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%

Classificação por sistema corpóreo MedDRA Versão 14.0	Eylia® (aflibercepte) (n=1824)%	Controle ativo (ranibizumabe) (n=595)%
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%
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® (aflibercepte). 317 pacientes foram tratados com 2 mg de Eylia® (aflibercepte) 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® (aflibercepte) (3 de 2728 injeções intravítreas) e incluíram endoftalmite, catarata e descolamento do vítreo.

Tabela 8: 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® (afilibercepte) ^a (n=218)	Controle ^a (n=142)	Eylia® (afilibercepte) ^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%
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



Classificação por sistema corpóreo Termo Preferido MedDRA Versão 14.1	Eylia® (aflibercepte)^a (n=218)	Controle^a (n=142)	Eylia® (aflibercepte)^a +PRN (n=218)	Controle^a +PRN (n=142)
	Período Basal até a Semana 24		Período Basal até Semana 76/100	
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® (aflibercepte) (MedDRA Versão 16.1). 91 pacientes foram tratados com 2 mg de Eylia® (aflibercepte), pelo menos uma vez.

- Com exposição à Eylia® (aflibercepte) da semana 24 até a semana 52. 152 pacientes foram tratados com 2 mg de Eylia® (aflibercepte), 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® (aflibercepte) (1 de 1115 injeções intravítreas) e incluíram catarata traumática.

Tabela 9: Reações adversas ao medicamento nos estudos de ORVR (VIBRANT; Período basal até a Semana 24 e da Semana 24 até a Semana 52)



Classificação por sistema corpóreo Termo Preferido MedDRA Versão 17.0	Eylia® (aflibercepte) ^a (n=91)	Laser (n=92)	Eylia® (aflibercepte) ^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® (aflibercepte) e pacientes randomizados no grupo de Eylia® (aflibercepte) podem ter recebido tratamento com laser.				



Classificação por sistema corpóreo Termo Preferido MedDRA Versão 17.0	Eylia® (aflibercepte) ^a (n=91)	Laser (n=92)	Eylia® (aflibercepte) ^a (n=85)	Laser (n=83)
	Período Basal até a Semana 24		Semana 24 até Semana 52 ^a	
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® (aflibercepte).

687 pacientes foram tratados pelo menos uma vez com 2 mg de Eylia® (aflibercepte). 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 Eylia® (aflibercepte) (8 de 10275 injeções intravítreas) e incluíram catarata, hifema, descolamento da retina, hemorragia vítrea e ferimento no local da injeção.

Tabela 10: Reações adversas ao medicamento relatadas nos estudos de fase III de EMD (VISTA^{DME} e VIVID^{DME}, 100 semanas)

Classificação por sistema corpóreo Termo Preferido MedDRA Versão 17.0	Laser N=287 (100%)	Eylia® (aflibercepte) 2Q4 N=291 (100%)	Eylia® (aflibercepte) 2Q8 N=297 (100%)	Eylia® (aflibercepte) 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%



Classificação por sistema corpóreo Termo Preferido MedDRA Versão 17.0	Laser N=287 (100%)	Eylia® (afliberce pte) 2Q4 N=291 (100%)	Eylia® (afliberce pte) 2Q8 N=297 (100%)	Eylia® (aflibercept e) combinad o N=578 (100%)
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%



Classificação por sistema corpóreo Termo Preferido MedDRA Versão 17.0	Laser N=287 (100%)	Eylia® (aflibercepte) 2Q4 N=291 (100%)	Eylia® (aflibercepte) 2Q8 N=297 (100%)	Eylia® (aflibercepte) combinado N=578 (100%)
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® (aflibercepte), bem como os pacientes randomizados para o grupo de Eylia® (aflibercepte) podem ter recebido laser.				

- 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® (aflibercepte). 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® (aflibercepte) (1 em 474 injeções intravítreas) e incluíram buraco macular.

Tabela 11: Reações adversas ao medicamento em pacientes tratados com Eylia® (aflibercepte) ou com injeções simuladas (controle) (MYRROR, período basal até 48 semanas)

Classificação por sistema corpóreo Termo preferencial MedDRA Versão 16.1	Eylia® (aflibercepte)^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



Classificação por sistema corpóreo Termo preferencial MedDRA Versão 16.1	Eylia® (aflibercepte)^a (n=91)%	Controle/PRN^b (n=31%)
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® (aflibercepte) administrado no período basal e potencialmente a cada quatro semanas, no caso de persistência da doença ou recorrência. b Injeção obrigatória de Eylia® (aflibercepte) 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.		

População Pediátrica

A segurança de Eylia® (aflibercepte) para o tratamento de ROP foi avaliada em um estudo de fase III de 6 meses, que incluiu 75 recém-nascidos prematuros tratados com 0,4 mg de aflibercepte no início do estudo. O perfil de segurança a longo prazo em recém-nascidos prematuros não foi estabelecido.

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

No estudo de fase III em pacientes com ROP, a imunogenicidade foi avaliada antes e após o tratamento com Eylia® (aflibercepte) 0,4 mg na semana 12. Um em cada 75 pacientes desenvolvem anticorpos para Eylia® (aflibercepte).

Em geral, o risco de imunogenicidade significativa com Eylia® (aflibercepte) parece ser muito baixo.

“Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país 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 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 (ver “Instruções de uso”).

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

DIZERES LEGAIS

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
Ou
Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG
Ravensburg - Alemanha

Embalagem secundária:
Bayer AG
Berlim – Alemanha

Importado por:
Bayer S.A.
Rua Domingos Jorge, 1100
04779-900 – Socorro – São Paulo – SP
C.N.P.J. nº 18.459.628/0001-15

SAC 0800 7021241
sac@bayer.com

Uso restrito a hospitais
Venda sob prescrição médica

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 03/07/2024.

VE0324-CCDS20





Bula Profissional – 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	15/04/2013	0286828/13-8	Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	15/04/2013	- 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	17/09/2013	0784973/13-7	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	17/09/2013	- 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	17/12/2013	1058867/13-1	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	17/12/2013	- 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
10/06/2014	0479343/14-9	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	10/06/2014	0479343/14-9	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	10/06/2014	- 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	18/12/2014	1136200/14-6	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	18/12/2014	- Reações adversas (Quais os males que esse medicamento pode me causar?) - Características farmacológicas (Propriedades farmacocinéticas –	VP/VPS	40 mg/mL solução injetável



							informações adicionais para populações especiais)		
27/02/2015	0179815/15-4	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	- 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
01/10/2015	0876791/15-2	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	01/10/2015	0876791/15-2	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	01/10/2015	- Reações adversas (Quais os males que esse medicamento pode me causar?) - Itens 8 e 9 da Instrução de uso da versão	VP/VPS	40 mg/mL solução injetável



							de bula anterior (VPS) - Alterações editoriais		
07/10/2016	2367284/16-6	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	31/10/2014 30/01/2015 30/06/2015	0084946/14-4 0100815/15-3 0580945/15-2	Inclusão de Nova Indicação Terapêutica no País	26/09/2016	- Indicações (Para que este medicamento é indicado?) - Resultados de eficácia - Características farmacológicas (Como este medicamento funciona?) - Advertências e precauções (O que devo saber antes de usar este medicamento?) - Posologia e modo de usar (Como devo usar este medicamento?) - Reações adversas (Quais os males que este medicamento pode me causar?)	VP/VPS	40 mg/mL solução injetável



22/09/2017	2007463/17-8	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	22/09/2017	2007463/17-8	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	22/09/2017	- Dizeres legais	VP/VPS	40 mg/mL solução injetável
31/10/2019	2656879/19-9	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	31/08/2018	0859569/18-1	Alteração de Posologia	21/10/2019	- Resultados de eficácia - Características farmacológicas - Posologia e modo de usar (Como devo usar este medicamento?) - Reações adversas (Quais os males que este medicamento pode me causar?)	VP/VPS	40 mg/mL solução injetável
30/11/2020	4231430/20-5	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	30/11/2020	4231430/20-5	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	30/11/2020	- Resultados de eficácia - Características farmacológica - Reações adversas	VPS	40 mg/mL solução injetável
15/12/2020	4436554/20-3	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	15/12/2020	4436554/20-3	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	15/12/2020	- Composição	VPS	40 mg/mL solução injetável



22/01/2021	0282466/21-3	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	22/01/2021 1	0282466/21-3	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	22/01/2021 1	- Posologia e modo de usar - Dizeres legais	VPS	40 mg/mL solução injetável
19/04/2021	1490194/21-3	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	19/04/2021 1	1490194/21-3	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	19/04/2021 1	- Dizeres legais	VP/VPS	40 mg/mL solução injetável
17/05/2021	1903677/21-9	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	17/05/2021 1	NA	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	17/05/2021 1	- Apresentações - Posologia e modo de usar	VP / VPS	40 mg/mL solução injetável
25/04/2023	NA	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	04/07/2022 2	4380277/22-0	11967 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77a. Inclusão ou modificação de indicação terapêutica	19/04/2023 3	- Apresentações - Composição - 1. Indicações - 2. Resultados de eficácia - 3, Características farmacológicas - 5. Advertências e precauções - 8. Posologia e modo de usar - 9. Reações adversas	VP / VPS	40 mg/mL solução injetável



22/02/2024	0209475/24-2	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	22/12/2022	5091896/22-6	11966 - PRODUTO S BIOLÓGICOS - 76. Alteração de posologia	19/02/2024	- 6. Como devo usar este medicamento?	VP	40 mg/mL solução injetável
22/02/2024	0209475/24-2	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	21/07/2023	0765271/23-2	11966 - PRODUTO S BIOLÓGICOS - 76. Alteração de posologia	19/02/2024	- 2. Resultados de eficácia - 3. Características farmacológicas - 8. Posologia e modo de usar	VPS	40 mg/mL solução injetável
03/07/2024	0908886/24-1	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	03/07/2024	0908886/24-1	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	03/07/2024	9. Reações adversas	VP/VPS	40 mg/mL solução injetável



19/03/2025	N/A	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	23/03/202 3	0293225/23-3	11930 - PRODUTO S BIOLÓGIC OS - 41. Alteração de instalação de fabricação do produto terminado – Maior	27/11/202 3	- Dizeres legais	VP/VPS	40 mg/mL solução injetável
------------	-----	---	----------------	--------------	--	----------------	------------------	--------	----------------------------------



Eylia[®]
(aflibercepte)

Bayer S.A.

Solução injetável
114,3 mg/mL



EYLIA®
aflibercepte

APRESENTAÇÕES:

Eylia® (aflibercepte) 8 mg (114,3 mg/mL) apresenta-se em forma de solução injetável em frascos-ampola.

Cada frasco-ampola contém um volume nominal enchimento de 263µl, acompanhado de uma agulha com filtro 18G.

Cada mL de solução injetável intravítrea contém 114,3 mg de aflibercepte.

VIA INTRAVÍTREA
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada frasco-ampola fornece quantidade suficiente para uma dose única de 70µl contendo 8mg de aflibercepte para uso adulto.

Excipientes: polissorbato 20, cloridrato de histidina monoidratado, histidina, cloridrato de arginina, sacarose e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES:

Eylia® (aflibercepte) 8 mg, uso adulto, é indicado para tratamento de:

- Degeneração macular relacionada à idade, neovascular (DMRIn) (úmida);
- Deficiência visual devido ao edema macular diabético (EMD).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA:

➤ **Degeneração macular relacionada à idade, neovascular (DMRIn) (úmida)**
A segurança e a eficácia de Eylia® (aflibercepte) 8 mg foi analisada em um estudo randomizado, multicêntrico, duplo-cego, ativamente controlados em pacientes com

DMRIn nunca tratada (PULSAR). Os pacientes foram alocados em uma razão de 1:1:1 para 1 de 3 grupos de tratamento paralelos:

1. Eylia® (aflibercepte) 8 mg administrado a cada 12 semanas (HDQ12), após 3 injeções iniciais em intervalos de 4 semanas,
2. Eylia® (aflibercepte) 8 mg administrado a cada 16 semanas (HDQ16), após 3 injeções iniciais em intervalos de 4 semanas,
3. Eylia® (aflibercepte) 2 mg administrado a cada 8 semanas (2Q8), após 3 injeções iniciais em intervalos de 4 semanas.

Com base em desfechos visuais e anatômico, os pacientes dos grupos HDQ12 e HDQ16 puderam ser movidos para um tratamento de doses administradas com mais frequência. O intervalo mínimo entre injeções foi 8 semanas em todos os grupos.

Pacientes com doença bilateral foram elegíveis para receber tratamento com Eylia® (aflibercepte) 2 mg ou outro medicamento anti-VEGF em outro olho.

Até a semana 52, a extensão do intervalo nos grupos HDQ12 e HDQ16 foi permitida e decidida com base em critérios visuais e anatômicos.

As idades dos pacientes variaram de 50 a 96 anos com uma média de 74,5 anos.

O desfecho de eficácia primária foi a alteração dos valores basais na Melhor Acuidade Visual Corrigida (BCVA), medida pela pontuação de letras na Semana 48, Estudo do Tratamento Precoce da Retinopatia Diabética (ETDRS).

O tratamento com HDQ12 e HDQ16 demonstrou ser não inferior e clinicamente equivalente ao tratamento com 2Q8, em termos do desfecho de eficácia primária “alteração média na BCVA na semana 48” e o principal desfecho de eficácia secundário ‘mudança média na BCVA na semana 60’. O efeito do tratamento com Eylia® (aflibercepte) 8 mg na alteração média na BCVA foi mantido até a semana 96.

Além disso, o tratamento com Eylia® (aflibercepte) 8 mg (grupos HDQ12 e HDQ16 consolidados) demonstrou ser superior ao tratamento com Eylia® (aflibercepte) 2 mg (2Q8) em termos do desfecho principal de eficácia secundário “proporção de participantes sem fluido intrarretiniano (IRF) e sem fluido sub-retiniano (SRF) no subcampo central na semana 16”: 63,3% nos grupos HDQ12 e HDQ16 consolidados em comparação com 51,6% no grupo 2Q8, com uma diferença ajustada de 11,7% (IC 95%: 5,3, 18,2; p=0,0002; consulte tabela 1).

Tabela 1: Desfechos de eficácia do estudo PULSAR

Desfechos de eficácia	Semana	Eylia® (afilibercepte) HDQ12 (N = 335)	Eylia® (afilibercepte) HDQ16 (N = 338)	Eylia® (afilibercepte) 2Q8 (N = 336)
Alteração dos valores basais na BCVA conforme medido pela pontuação de letra da ETDRS ^D				
Média aritmética (DP), observada	48	6,7 (12,6)	6,2 (11,7)	7,6 (12,2)
Média MQ (EP) ^A		6,06 (0,77)	5,89 (0,72)	7,03 (0,74)
Diferença nas médias MQ ^{A, B} (IC 95%)		-0,97 (-2,87, 0,92)	-1,14 (-2,97, 0,69)	
Valor de p (teste de não inferioridade unilateral em uma margem de 4 letras) ^{A, B}		0,0009	0,0011	
Média aritmética (DP), observada	60	6,6 (13,6)	6,6 (11,7)	7,8 (12,6)
Média MQ (EP) ^A		6,37 (0,74)	6,31 (0,66)	7,23 (0,68)
Diferença nas médias MQ ^{A, B} (IC 95%)		-0,86 (-2,57, 0,84)	-0,92 (-2,51, 0,66)	
Valor de p (teste de não inferioridade unilateral em uma margem de 4 letras) ^{A, B}		0,0002	<0,0001	
Média aritmética (DP), observada	96	5,9 (14,2)	5,6 (13,7)	7,4 (13,8)
Média MQ (EP) ^A		5,59 (0,77)	5,52 (0,75)	6,60 (0,73)
Diferença nas médias MQ ^{A, B} (IC 95%)		-1,01 (-2,82, 0,80)	-1,08 (-2,87, 0,71)	
Pacientes sem IRF e sem SRF no subcampo central ^D				
Proporção (LOCF)	16	63,3%		51,6%
Diferença ajustada em proporção ^{B, C} (IC 95%)		11,7% (5,3%, 18,2%)		
Valor de p (teste de superioridade unilateral) ^{B, C}		0,0002		
Proporção (LOCF)	48	71,1%	66,8%	59,4%
Diferença ajustada em proporção ^{B, C} (IC 95%)		11,7% (4,5%, 18,9%)	7,5% (0,1%, 14,8%)	
Proporção (LOCF)	60	74,6%	72,2%	74,6%
Diferença ajustada em proporção ^{B, C} (IC 95%)		0,0% (-6,6%, 6,7%)	-2,2% (-8,9%, 4,4%)	
Proporção (LOCF)	96	69,6%	63,6%	66,5%



Diferença ajustada em proporção ^{B, C} (IC 95%)		3,0% (-4,1%, 10,1%)	-3,0% (-10,2%, 4,2%)	
Pacientes que atingiram uma pontuação de letra do ETDRS de, no mínimo, 69 (equivalente 20/40 Snellen aproximado)^D				
Proporção (LOCF)	48	56,9%	54,3%	57,9%
Diferença ajustada em proporção ^{B, C} (IC 95%)		-0,2% (-6,6%, 6,2%)	-2,2% (-8,4%, 4,0%)	
Proporção (LOCF)	60	56,3%	54,6%	58,2%
Diferença ajustada em proporção ^{B, C} (IC 95%)		-1,1% (-7,5%, 5,3%)	-2,3% (-8,7%, 4,1%)	
Proporção (LOCF)	96	53,3%	53,1%	56,7%
Diferença ajustada em proporção ^{B, C} (IC 95%)		-2,7% (-9,4%, 4,0%)	-2,4% (-9,1%, 4,2%)	
Pacientes que obtiveram, no mínimo, 15 letras na BCVA nos níveis basais^D				
Proporção (LOCF)	48	20,7%	21,7%	22,1%
Diferença ajustada em proporção ^{B, C} (IC 95%)		-1,7% (-7,8%, 4,3%)	-0,9% (-7,0%, 5,1%)	
Proporção (LOCF)	60	23,7%	23,1%	23,3%
Diferença ajustada em proporção ^{B, C} (IC 95%)		0,1% (-6,2%, 6,3%)	-0,7% (-6,9%, 5,5%)	
Proporção (LOCF)	96	22,2%	22,8%	24,2%
Diferença ajustada em proporção ^{B, C} (IC 95%)		-2,4% (-8,4%, 3,6%)	-2,0% (-8,0%, 4,1%)	
Pacientes que perderam, no mínimo, 15 letras na BCVA nos níveis basais^D				
Proporção (LOCF)	48	5,4%	5,3%	4,2%
	60	6,6%	5,0%	4,2%
	96	7,8%	7,7%	5,1%
Manutenção dos intervalos de tratamento				
Pacientes mantidos com o intervalo de tratamento Q16^E				
Proporção	48	n/a	76,6%	n/a
	60	n/a	74,1%	n/a
	96	n/a	70,2%	n/a
Pacientes mantidos com o intervalo de tratamento $\geq$Q12^E				
Proporção	48	79,4%	87,2%	n/a
	60	77,8%	85,4%	n/a
	96	75,3%	81,5%	n/a
Pacientes mantidos com o intervalo de tratamento $\geq$Q12^E				
Proporção (grupos HDQ12 e HDQ16 consolidados)	48	83,3%		n/a
	60	81,6%		n/a
	96	78,4%		n/a

Últimos intervalos de tratamento pretendidos				
Pacientes com intervalo de tratamento ≥Q12 ^E				
Proporção (grupos HDQ12 e HDQ16 consolidados)	96	87,8%		n/a
Proporção		86,6%	89,0%	n/a
Pacientes com intervalo de tratamento ≥Q16 ^E				
Proporção (grupos HDQ12 e HDQ16 consolidados)	96	71,0%		n/a
Proporção		63,6%	78,4%	n/a
Pacientes com intervalo de tratamento ≥Q20 ^E				
Proporção (grupos HDQ12 e HDQ16 consolidados)	96	46,8%		n/a
Proporção		40,5%	53,1%	n/a
Pacientes com intervalo de tratamento Q24 ^E				
Proporção (grupos HDQ12 e HDQ16 consolidados)	96	27,8%		n/a
Proporção		24,7%	30,8%	n/a

A) Média MQ, IC e valor de p baseados em MMRM com a medição basal da Melhor Acuidade Visual Corrigida (BCVA) como covariável, grupo de tratamento como fator, e as variáveis de visita e estratificação para randomização (região geográfica, BCVA basal categórica) como fatores fixos, bem como termos para a interação entre a BCVA basal e a visita e para a interação entre tratamento e visita.

B) Diferença absoluta são grupos de Eyli[®] (afibercepte), HDQ12 ou HDQ16 menos grupo 2Q8, respectivamente.

C) Diferença de tratamento ponderado de Mantel-Haenszel com variáveis de estratificação usadas para randomização (região geográfica, BCVA basal categórica) e IC calculados utilizando aproximação normal.

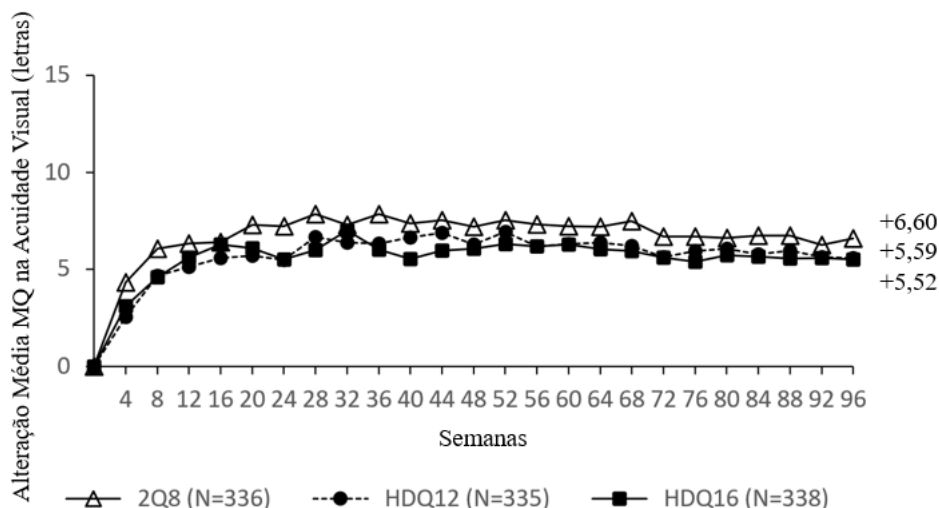
D) Conjunto de Análise Completo

E) Conjunto de Análise de Segurança; pacientes considerados concluintes do respectivo intervalo

IC: Intervalo de confiança; Estudo do Tratamento Precoce da Retinopatia Diabética (ETDRS); LOCF: = Last Observation Carried Forward – (Observação mais recente); MQ: Mínimos Quadrados; MMRM: Modelo Misto de Medições Repetidas; DP: Desvio padrão; EP: Erro Padrão

Os intervalos de tratamento foram analisados de forma exploratória pré-especificada.

Figura 1: Variação média MQ na BCVA medida pela pontuação de letras do ETDRS valores basais até a semana 96 (Conjunto de Análise Completo) do estudo PULSAR



Eylia® (aflibercepte) em todas as doses (HDQ12, HDQ16 e 2Q8) demonstrou aumento significativo, desde os valores basais do desfecho de eficácia secundário pré-especificado Questionário de Função Visual do National Eye Institute (NEI VFQ-25). A magnitude dessas alterações estava de acordo com aquela observada em estudos publicados, refletido por melhora na qualidade de vida relacionada à visão.

Não foram encontradas diferenças clinicamente significativas entre os grupos HDQ12, HDQ16 e 2Q8 nas alterações da pontuação total do NEI VFQ-25 na semana 48 e semana 96 desde o início.

Os resultados de eficácia em subgrupos avaliáveis para idade, gênero, sexo, região geográfica, etnia, raça, BCVA basal e tipo de lesão foram consistentes com os resultados na população geral.

A eficácia foi geralmente mantida durante a semana 96.

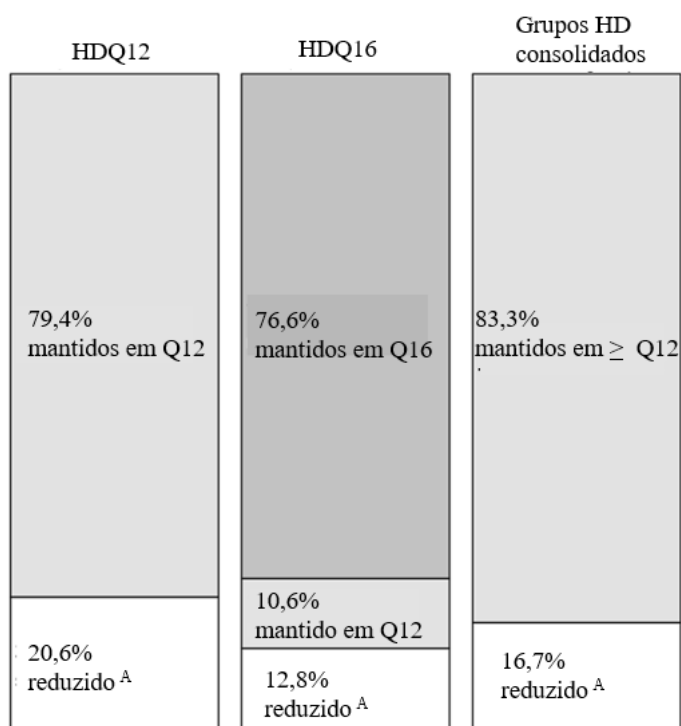
No desfecho exploratório pré-especificado “proporção de pacientes que mantêm intervalos de tratamento até a semana 48”, 83,3% dos pacientes (grupos combinados HDQ12 e HDQ16) foram mantidos em intervalos de tratamento de ≥ 12 semanas e 76,6% dos pacientes (HDQ16 -grupo) foram mantidos em intervalos de tratamento de 16 semanas, enquanto mantinham os resultados visuais e anatômicos.

Durante a semana 60, 43,1% dos pacientes no grupo HDQ12 foram estendidos para um intervalo de tratamento de 16 semanas e 38,5% dos pacientes no grupo HDQ16 foram estendidos para um intervalo de tratamento de 20 semanas.

Na semana 96, nos grupos HDQ12 e HDQ16 consolidados, 71,0% dos pacientes atingiram intervalos de tratamento ≥ 16 semanas, 46,8% dos pacientes atingiram intervalos de

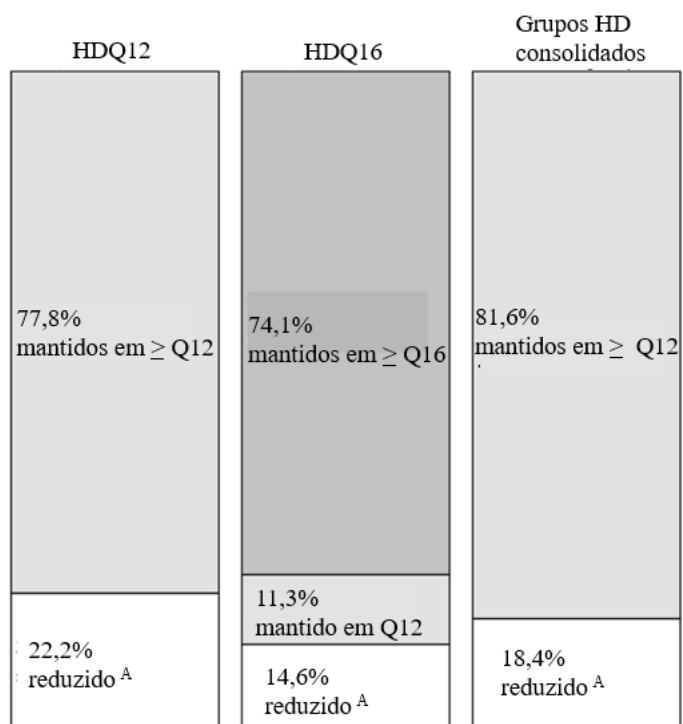
tratamento ≥ 20 semanas e 27,8% dos pacientes atingiram intervalos de tratamento de 24 semanas, mantendo os resultados visuais e anatômicos.

Figura 2: Manutenção dos intervalos de tratamento até a semana 48



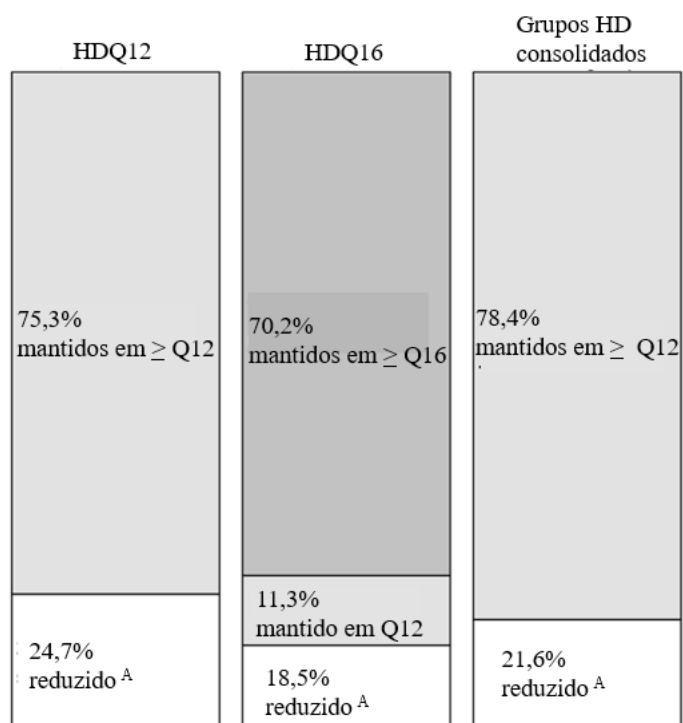
^A reduzido = Pelo menos um intervalo Q8 a qualquer momento até a semana 48

Figura 3: Manutenção dos intervalos de tratamento até a semana 60



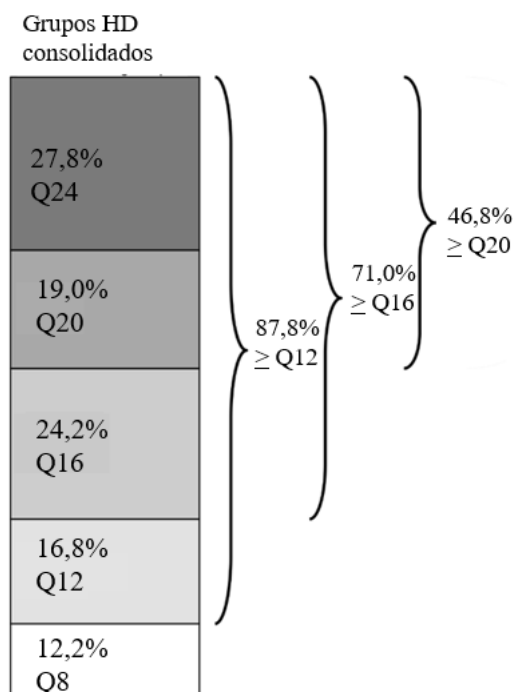
^A reduzido = Pelo menos um intervalo Q8 a qualquer momento até a semana 60

Figura 4: Manutenção dos intervalos de tratamento até a semana 96



^A reduzido = Pelo menos um intervalo Q8 a qualquer momento até a semana 96

Figura 5: Último intervalo de tratamento pretendido na semana 96



Pacientes dos grupos HDQ12, HDQ16 e 2Q8 que completaram a semana 48 receberam uma mediana (média) de 6,0 (6,1), 5,0 (5,2) e 7,0 (6,9) injeções, respectivamente. Os pacientes nos grupos HDQ12, HDQ16 e 2Q8 que completaram a semana 60 receberam uma mediana (média) de 7,0 (7,1), 6,0 (6,2) e 9,0 (8,8) injeções, respectivamente. Os pacientes nos grupos HDQ12, HDQ16 e 2Q8 que completaram a semana 96 receberam uma mediana (média) de 9,0 (9,7), 8,0 (8,2) e 13,0 (12,8) injeções, respectivamente.

Pacientes geriátricos

Aproximadamente 92% (309/335) e 87% (295/338) dos pacientes randomizados para os grupos HDQ12 e HDQ16, respectivamente, tinham 65 anos de idade ou mais e aproximadamente 51% (172/335) e 51% (171/338) tinham 75 anos de idade ou mais.

➤ Edema macular diabético (EMD)

A segurança e a eficácia de Eylia[®] (aflibercepte) 8mg foi avaliada em um estudo randomizado, multicêntrico, duplo-cego, ativamente controlados (PHOTON) em pacientes com EMD.

Os pacientes foram alocados em uma razão de 2:1:1 para 1 de 3 grupos de tratamento paralelos:

1. Eylia® (aflibercepte) 8 mg administrado a cada 12 semanas (HDQ12), após 3 injeções iniciais em intervalos de 4 semanas,
2. Eylia® (aflibercepte) 8 mg administrado a cada 16 semanas (HDQ16), após 3 injeções iniciais em intervalos de 4 semanas,
3. Eylia® (aflibercepte) 2 mg administrado a cada 8 semanas (2Q8), após 5 injeções iniciais em intervalos de 4 semanas.

Com base em desfechos visuais e anatômico, os pacientes dos grupos HDQ12 e HDQ16 puderam ser movidos para um tratamento de doses administradas com mais frequência. O intervalo mínimo entre injeções foi 8 semanas em todos os grupos. Pacientes com doença bilateral foram elegíveis para receber tratamento com Eylia® (aflibercepte) 2 mg ou outro medicamento anti-VEGF em outro olho.

Até a semana 52, a extensão do intervalo nos grupos HDQ12 e HDQ16 foi permitida e decidida com base em critérios visuais e anatômicos.

As idades dos pacientes variaram de 24 a 90 anos com uma média de 62,3 anos.

O desfecho de eficácia primária foi a alteração dos valores basais na Melhor Acuidade Visual Corrigida (BCVA), medida pela pontuação de letras na Semana 48, Estudo do Tratamento Precoce da Retinopatia Diabética (ETDRS).

O tratamento com Eylia® (aflibercepte) 8 mg (ambos grupos HDQ12 e HDQ16) demonstrou ser não inferior e clinicamente equivalente ao tratamento com Eylia® (aflibercepte) 2 mg (2Q8) em termos do desfecho de eficácia primária “alteração média na BCVA na semana 48” e o principal desfecho secundário 'mudança média na BCVA na semana 60'. O efeito do tratamento com Eylia® (aflibercepte) 8 mg na alteração média do BCVA foi mantido até a semana 96.

Tabela 2: Desfecho de eficácia do estudo PHOTON

Desfechos de eficácia	Semana	Eylia® (aflibercepte) HDQ12 (N = 328)	Eylia® (aflibercepte) HDQ16 (N = 163)	Eylia® (aflibercepte) 2Q8 (N = 167)
Alteração dos valores basais na BCVA conforme medido pela pontuação de letra da ETDRS^D				
Média aritmética (DP), observada	48	8,77 (8,95)	7,86 (8,38)	9,21 (8,99)
Média MQ (EP) ^A		8,10 (0,61)	7,23 (0,71)	8,67 (0,73)
Diferença nas médias MQ ^{A, B} (IC 95%)		-0,57 (-2,26, 1,13)	-1,44 (-3,27, 0,39)	

Valor de p (teste de não inferioridade unilateral em uma margem de 4 letras) ^{A, B}		< 0,0001	0,0031	
Média aritmética (DP), observada	60	9,05 (9,27)	7,96 (9,14)	9,62 (9,58)
Média MQ (EP) ^A		8,52 (0,63)	7,64 (0,75)	9,40 (0,77)
Diferença nas médias MQ ^{A, B} (IC 95%)		-0,88 (-2,67, 0,91)	-1,76 (-3,71, 0,19)	
Valor de p (teste de não inferioridade unilateral em uma margem de 4 letras) ^{A, B}		0,0003	0,0122	
Média aritmética (DP), observada	96	8,82 (9,93)	7,50 (9,86)	8,41 (11,10)
Média MQ (EP) ^A		8,15 (0,63)	6,59 (0,77)	7,70 (0,89)
Diferença nas médias MQ ^{A, B} (IC 95%)		0,45 (-1,55, 2,45)	-1,11 (-3,27, 1,05)	
Pacientes que atingiram uma pontuação de letra do ETDRS de, no mínimo, 69 (equivalente 20/40 Snellen aproximado)^D				
Proporção (LOCF)	48	65,3%	62,6%	63,0%
Diferença ajustada em proporções ^{B, C} (IC 95%)		2,45% (-6,47%, 11,36%)	-0,67% (-11,16%, 9,82%)	
Proporção (LOCF)	60	64,7%	62,0%	60,6%
Diferença ajustada em proporções ^{B, C} (IC 95%)		4,34% (-4,72%, 13,40%)	1,63% (-8,91%, 12,17%)	
Proporção (LOCF)	96	66,9%	61,3%	63,0%
Diferença ajustada em proporções ^{B, C} (IC 95%)		4,01% (-4,99%, 13,01%)	-1,51% (-11,91%, 8,89%)	
Pacientes que obtiveram, no mínimo, 15 letras na BCVA nos níveis basais^D				
Proporção (LOCF)	48	18,7%	16,6%	23,0%
Diferença ajustada em proporções ^{B, C} (IC 95%)		-4,64% (-12,30%, 3,02%)	-7,14% (-15,45%, 1,17%)	
Proporção (LOCF)	60	21,5%	16,0%	26,1%
Diferença ajustada em proporções ^{B, C} (IC 95%)		-5,01% (-13,04%, 3,02%)	-10,78% (-19,27%, -2,29%)	
Proporção (LOCF)	96	24,5%	19,6%	26,1%

Diferença ajustada em proporções ^{B, C} (IC 95%)		-1,88% (-10,03%, 6,28%)	-7,07% (-15,94%, 1,80%)	
Pacientes que perderam, no mínimo, 15 letras na BCVA nos níveis basais ^D				
Proporção (LOCF)	48	2,1%	0,6%	1,2%
	60	2,1%	0,6%	0,6%
	96	3,4%	1,2%	3,6%
Manutenção dos intervalos de tratamento				
Pacientes mantidos com o intervalo de tratamento Q16 ^E				
Proporção	48	n/a	89,1%	n/a
	60	n/a	85,5%	n/a
	96	n/a	83,5%	n/a
Pacientes mantidos com o intervalo de tratamento ≥Q12 ^E				
Proporção	48	91,0%	96,2%	n/a
	60	90,3%	93,4% ^o	n/a
	96	87,5%	92,8%	n/a
Pacientes mantidos com o intervalo de tratamento ≥Q12 ^E				
Proporção (grupos HDQ12 e HDQ16 consolidados)	48	92,8%		n/a
	60	91,4%		n/a
	96	89,4%		n/a
Últimos intervalos de tratamento pretendidos				
Pacientes com intervalo de tratamento ≥Q12 ^E				
Proporção (grupos HDQ12 e HDQ16 consolidados)	96	92,9%		n/a
Proporção		91,8%	95,0%	n/a
Pacientes com intervalo de tratamento ≥Q16 ^E				
Proporção (grupos HDQ12 e HDQ16 consolidados)	96	72,4%		n/a
Proporção		64,1%	87,8%	n/a
Pacientes com intervalo de tratamento ≥Q20 ^E				
Proporção (grupos HDQ12 e HDQ16 consolidados)	96	44,3%		n/a
Proporção		43,0%	46,8%	n/a
Pacientes com intervalo de tratamento Q24 ^E				
Proporção (grupos HDQ12 e HDQ16 consolidados)	96	26,8%		n/a

Proporção		23,8%	32,4%	n/a
-----------	--	-------	-------	-----

A) Média MQ, IC e valor de p baseados em MMRM com a medição basal da Melhor Acuidade Visual Corrigida (BCVA) como covariável, grupo de tratamento como fator, e as variáveis de visita e estratificação para randomização (região geográfica, BCVA basal categórica) como fatores fixos, bem como termos para a interação entre a BCVA basal e a visita e para a interação entre tratamento e visita.

B) Diferença absoluta são grupos de Eylia® (aflibercepte), HDQ12 ou HDQ16 menos grupo 2Q8, respectivamente.

C) Diferença de tratamento ponderado de Mantel-Haenszel com variáveis de estratificação usadas para randomização (região geográfica, BCVA basal categórica) e IC calculados utilizando aproximação normal.

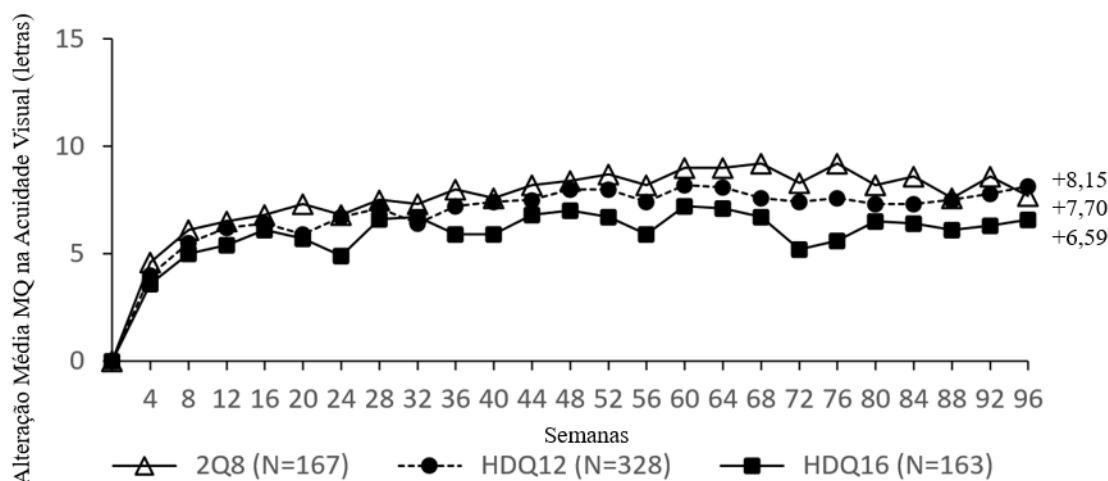
D) Conjunto de Análise Completo

E) Conjunto de Análise de Segurança; pacientes considerados concluintes do respectivo intervalo

IC: Intervalo de confiança; LOCF: = Last Observation Carried Forward – (Observação mais recente); MQ: Mínimos Quadrados; DP: Desvio padrão; EP: Erro Padrão

Os intervalos de tratamento foram analisados de forma exploratória pré-especificada.

Figura 6: Variação média MQ na BCVA medida pela pontuação de letras do ETDRS valores basais até a semana 96 (Conjunto de Análise Completo) do estudo PHOTON



Eylia® (aflibercepte) em todas as doses (HDQ12, HDQ16 e 2Q8) demonstrou aumento significativo, desde os valores basais do desfecho de eficácia secundário pré-especificado Questionário de Função Visual do National Eye Institute (NEI VFQ-25). A magnitude dessas alterações estava de acordo com aquela observada em estudos publicados, refletidas por melhoras na qualidade de vida relacionada à visão.

Não foram constatadas diferenças clinicamente significativas entre os grupos HDQ12, HDQ16 e 2Q8 nas alterações da pontuação total de NEI VFQ-25 na semana 48 e semana 96 em níveis basais.

Os resultados de eficácia em subgrupos avaliáveis quanto a idade, gênero, sexo, região geográfica, etnia, raça, BCVA basal e CRT basal e tratamento prévio para EMD foram compatíveis com os resultados da população geral.

A eficácia foi geralmente mantida até a semana 96.

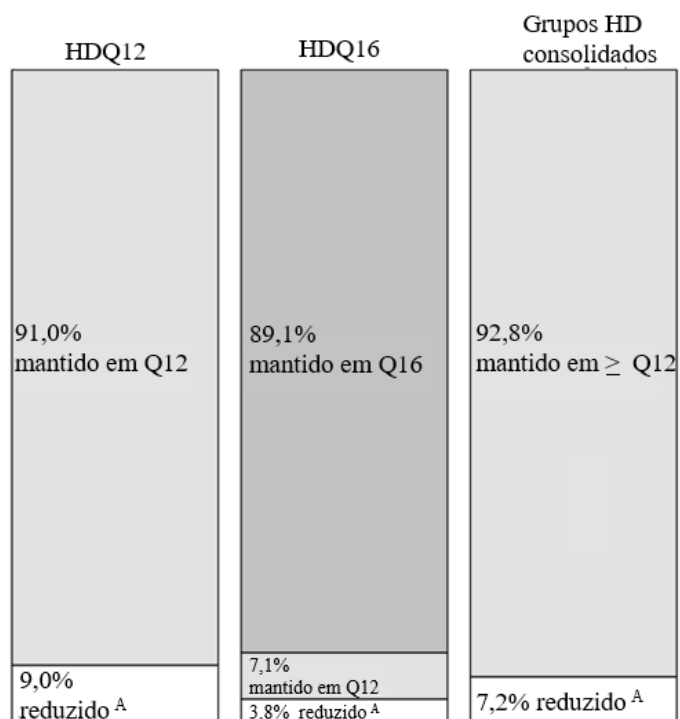
A proporção de pacientes que foram tratados anteriormente devido a EMD foi equilibrada entre os grupos de tratamento (43,6% no grupo HDQ12, 43,6% no HDQ16 e 44,3% no 2Q8). Os efeitos do tratamento no subgrupo de pacientes previamente tratados foram semelhantes àqueles observados em pacientes que não tratados.

No desfecho exploratório pré-especificado “proporção de pacientes que mantêm intervalos de tratamento até a semana 48”, 92,8% dos pacientes (grupos combinados HDQ12 e HDQ16) foram mantidos nos intervalos originais de tratamento randomizados de ≥ 12 semanas e 89,1% dos pacientes (HDQ16 -grupo) foram mantidos em intervalos de tratamento de 16 semanas, mantendo os resultados visuais e anatômicos.

Durante a semana 60, 42,6% dos pacientes no grupo HDQ12 foram estendidos para um intervalo de tratamento de 16 semanas e 34,2% dos pacientes no grupo HDQ16 foram estendidos para um intervalo de tratamento de 20 semanas.

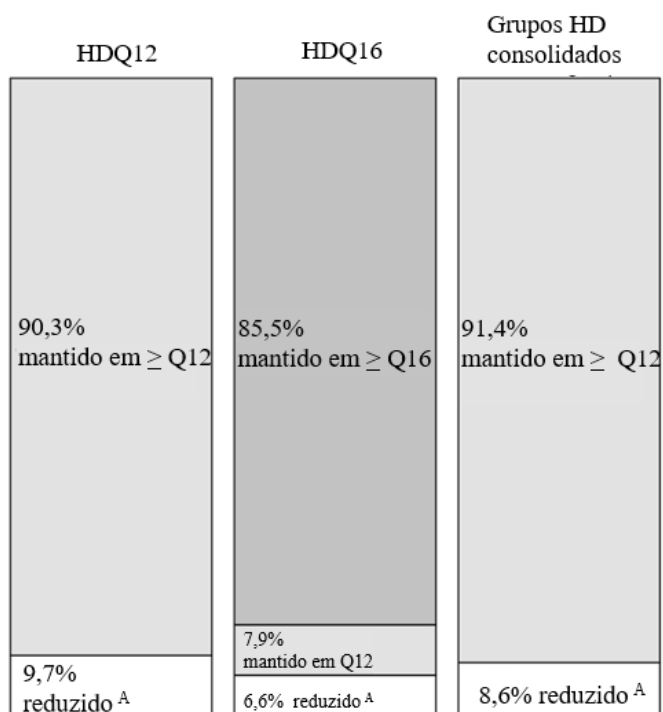
Na semana 96, nos grupos HDQ12 e HDQ16 consolidados, 72,4% dos pacientes atingiram intervalos de tratamento ≥ 16 semanas, 44,3% dos pacientes atingiram intervalos de tratamento ≥ 20 semanas e 26,8% dos pacientes atingiram intervalos de tratamento de 24 semanas, mantendo resultados visuais e anatômicos.

Figura 7: Manutenção dos intervalos de tratamento até a semana 48



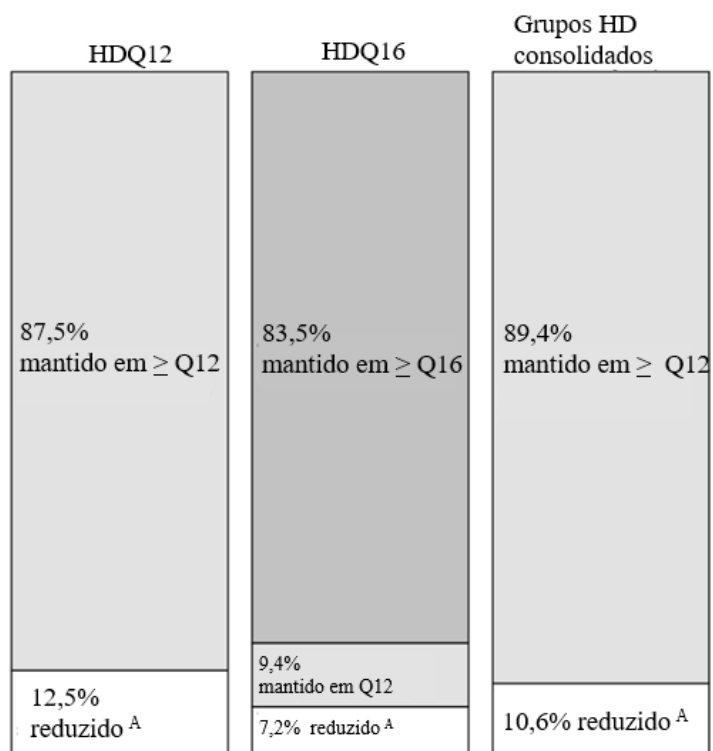
^A reduzido = Pelo menos um intervalo Q8 a qualquer momento até a semana 48

Figura 8: Manutenção dos intervalos de tratamento até a semana 60



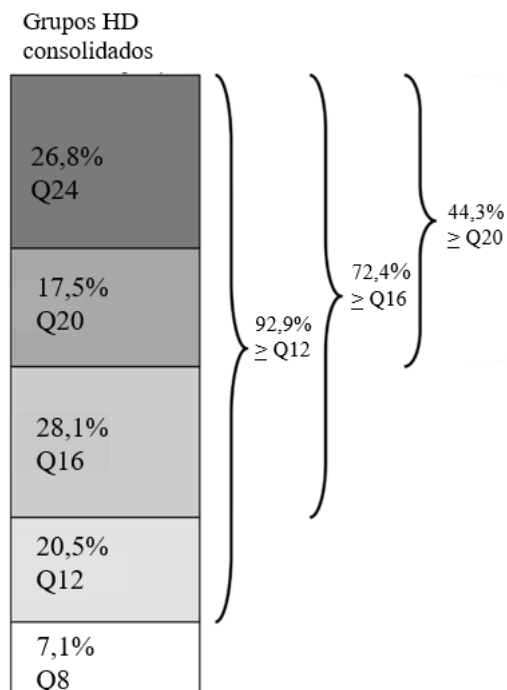
^A reduzido = Pelo menos um intervalo Q8 a qualquer momento até a semana 60

Figura 9: Manutenção dos intervalos de tratamento até a semana 96



^A reduzido = Pelo menos um intervalo Q8 a qualquer momento até a semana 96

Figura 10: Último intervalo de tratamento pretendido na semana 96



Pacientes dos grupos HDQ12, HDQ16 e 2Q8 que completaram 48 semanas receberam uma mediana (média) de 6,0 (6,0), 5,0 (5,0) e 8,0 (7,9) injeções, respectivamente.

Os pacientes nos grupos HDQ12, HDQ16 e 2Q8 que completaram a semana 60 receberam uma mediana (média) de 7,0 (7,0), 6,0 (6,0) e 10,0 (9,8) injeções, respectivamente.

Os pacientes nos grupos HDQ12, HDQ16 e 2Q8 que completaram a semana 96 receberam uma mediana (média) de 9,0 (9,5), 8,0 (7,8) e 14,0 (13,8) injeções, respectivamente.

Pacientes geriátricos

Aproximadamente 44% (143/328) e 44% (71/163) dos pacientes randomizados para os grupos HDQ12 e HDQ16, respectivamente, tinham 65 anos de idade ou mais e aproximadamente 11% (36/328) e 14% (14/163) 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 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 de permeabilidade 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.

➤ Efeitos farmacodinâmicos

Degeneração macular relacionada à idade, neovascular (DMRIn) (úmida)

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

O estudo PULSAR recrutou pacientes nunca tratados para DMRIn. Os pacientes foram alocados em uma razão de 1:1:1 para 1 de 3 grupos de tratamento paralelos:

1. Eylea® (aflibercepte) 8 mg administrado a cada 12 semanas (HDQ12), após 3 injeções iniciais em intervalos de 4 semanas,
2. Eylea® (aflibercepte) 8 mg administrado a cada 16 semanas (HDQ16), após 3 injeções iniciais em intervalos de 4 semanas,
3. Eylea® (aflibercepte) 2 mg administrado a cada 8 semanas (2Q8), após 3 injeções iniciais em intervalos de 4 semanas.

Com base em desfechos visuais e anatômico, os pacientes dos grupos HDQ12 e HDQ16 puderam ser movidos para um tratamento de doses administradas com mais frequência.

O intervalo mínimo entre injeções foi 8 semanas em todos os grupos.

No grupo consolidado de pacientes tratados com HDQ12 ou HDQ16, as reduções no tamanho da NVC (média MQ; com base em um Modelo Misto de Medições Repetidas [MMRM]) na semana 12 foram -1,63 mm² em comparação com -1,17 mm² para pacientes tratados com 2Q8.

No grupo consolidado de pacientes tratados com HDQ12 ou HDQ16, as reduções na área total da lesão (média MQ; com base em um MMRM) na semana 12 foram -0,55 mm² em comparação com -0,30 mm² para pacientes tratados com 2Q8.

Na semana 48, a área total da lesão foi reduzida em pacientes tratados com HDQ12 e HDQ16 e demonstrava aumento mínimo em pacientes tratados com 2Q8. A redução da área total da lesão foi geralmente mantida até a semana 96 em pacientes tratados com HDQ12 e HDQ16.

Tabela 3: Parâmetro farmacodinâmico (Conjunto de Análise Completo) do estudo PULSAR

Desfechos de eficácia	Semana	Eylia® (aflibercepte) HDQ12 (N = 335)	Eylia® (aflibercepte) HDQ16 (N = 338)	Eylia® (aflibercepte) 2Q8 (N = 336)
Alteração em CRT dos valores basais [mícrons]				
Média aritmética (DP), observada	48	-141,9 (120,1)	-147,1 (131,2)	-126,3 (124,3)
Média MQ (EP) ^A		-147,37 (4,01)	-146,76 (3,76)	-136,25 (4,24)
Diferença nas médias MQ (IC 95%) ^{A, B}		-11,12 (-21,06, -1,18)	-10,51 (-20,12, -0,90)	
Média aritmética (DP), observada	60	-149,7 (121,0)	-153,4 (134,1)	-143,0 (120,9)
Média MQ (EP) ^A		-153,67 (3,53)	-150,69 (3,55)	-154,83 (3,07)
Diferença nas médias MQ (IC 95%) ^{A, B}		1,16 (-6,75, 9,07)	4,14 (-3,87, 12,14)	
Média aritmética (DP), observada	96	-143,9 (123,6)	-153,4 (140,8)	-135,8 (133,1)
Média MQ (EP) ^A		-151,97 (3,79)	-148,75 (3,67)	-146,82 (3,72)
Diferença nas médias MQ (IC 95%) ^{A, B}		-5,15 (-14,56, 4,25)	-1,93 (-11,19, 7,33)	
Alteração na área total da lesão dos valores basais [mm²]				
Média aritmética (DP), observada	48	-0,4 (2,9)	-0,2 (3,1)	0,1 (3,6)

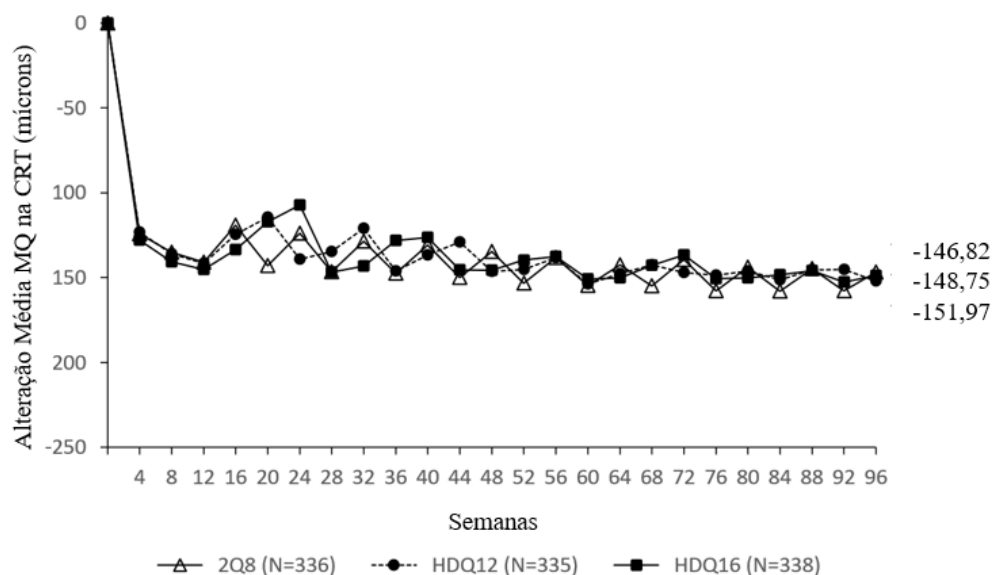
Média MQ (EP) ^A		-0,46 (0,19)	-0,35 (0,20)	0,09 (0,22)
Diferença nas médias MQ (IC 95%) ^{A, B}		-0,55 (-1,04, -0,06)	-0,44 (-0,94, 0,06)	
Média aritmética (DP), observada	60	-0,5 (2,8)	-0,4 (3,2)	-0,3 (3,2)
Média MQ (EP) ^A		-0,48 (0,20)	-0,54 (0,21)	-0,24 (0,20)
Diferença nas médias MQ (IC 95%) ^{A, B}		-0,24 (-0,72, 0,24)	-0,29 (-0,79, 0,20)	
Média aritmética (DP), observada	96	-0,3 (3,3)	-0,3 (3,2)	-0,2 (3,4)
Média MQ (EP) ^A		-0,43 (0,20)	-0,42 (0,20)	-0,18 (0,20)
Diferença nas médias MQ (IC 95%) ^{A, B}		-0,25 (-0,72, 0,21)	-0,24 (-0,71, 0,22)	

^{A)} Média MQ, IC e valor de p baseados em MMRM com a medição basal da Melhor Acuidade Visual Corrigida (BCVA) como covariável, grupo de tratamento como fator, e as variáveis de visita e estratificação para randomização (região geográfica, BCVA basal categórica) como fatores fixos, bem como termos para a interação entre a BCVA basal e a visita e para a interação entre tratamento e visita.

^{B)} Diferença absoluta são grupos de Eylia® (afibercepte), HDQ12 ou HDQ16 menos grupo 2Q8, respectivamente.

IC: Intervalo de confiança; CRT: Espessura da Retina Central; MQ: Mínimos Quadrados; DP: Desvio padrão; EP: Erro Padrão

Figura 11: Variação média MQ na CRT dos valores basais do início até a semana 96 (Conjunto de Análise Completo) do estudo PULSAR



Edema macular diabético (EMD)

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

O estudo PHOTON recrutou pacientes com EMD. Os pacientes foram alocados em uma razão de 2:1:1 para 1 de 3 grupos de tratamento paralelos:

1. Eyllia® (aflibercepte) 8 mg administrado a cada 12 semanas (HDQ12), após 3 injeções iniciais em intervalos de 4 semanas,
2. Eyllia® (aflibercepte) 8 mg administrado a cada 16 semanas (HDQ16), após 3 injeções iniciais em intervalos de 4 semanas,
3. Eyllia® (aflibercepte) 2 mg administrado a cada 8 semanas (2Q8), após 5 injeções iniciais em intervalos de 4 semanas.

Com base em desfechos visuais e anatômico, os pacientes dos grupos HDQ12 e HDQ16 puderam ser movidos para um tratamento de doses administradas com mais frequência. O intervalo mínimo entre injeções foi 8 semanas em todos os grupos.

Tabela 4: Parâmetro farmacodinâmico (Conjunto de Análise Completo) do estudo PHOTON

Desfechos de eficácia	Semana	Eyllia® (aflibercepte) HDQ12	Eyllia® (aflibercepte) HDQ16	Eyllia® (aflibercepte) 2Q8

		(N = 328)	(N = 163)	(N = 167)
Alteração em CRT dos valores basais [mícrons]				
Média aritmética (DP), observada	48	-171,65 (141,52)	- 148,30 (133,20)	-165,31 (140,22)
Média MQ (EP) ^A		-176,77 (5,73)	-148,84 (9,45)	-164,85 (8,79)
Diferença na alteração média MQ ^{A, B} (IC 95%)		-11,92 (-30,30, 6,47)	16,01 (-7,53, 39,54)	
Média aritmética (DP), observada	60	-176,24 (144,71)	-167,18 (127,18)	-191,31 (142,00)
Média MQ (EP) ^A		-181,95 (6,09)	-166,26 (8,56)	-194,16 (7,15)
Diferença na alteração média MQ ^{A, B} (IC 95%)		12,21 (-3,74, 28,16)	27,90 (8,06, 47,74)	
Média aritmética (DP), observada	96	-185,28 (146,49)	-154,98 (144,92)	-186,95 (146,28)
Média MQ (EP) ^A		-193,99 (6,09)	-158,39 (9,67)	-191,26 (9,12)
Diferença na alteração média MQ ^{A, B} (IC 95%)		-2,72 (-23,05, 17,61)	32,87 (7,79, 57,95)	
Alteração na área de vazamento ^c dos valores basais [mm²]				
Média aritmética (DP), observada	48	-13,9 (13,91)	-9,4 (11,50)	-9,2 (12,11)
	60	-13,9 (13,54)	-12,0 (13,26)	-14,4 (12,89)
	96	-12,8 (10,98)	-9,4 (10,61)	-11,9 (11,26)

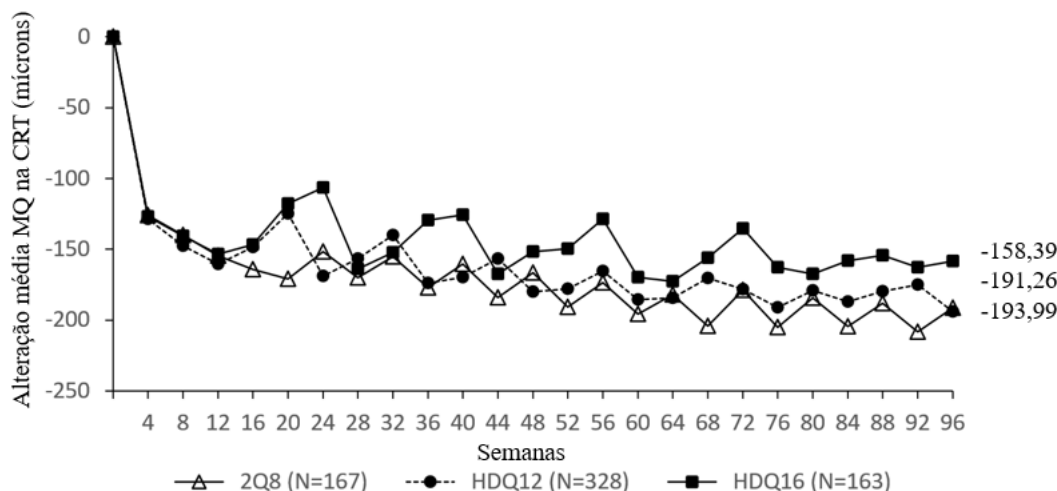
^{A)} Média MQ, IC e valor de p baseados em MMRM com a medição basal da Melhor Acuidade Visual Corrigida (BCVA) como covariável, grupo de tratamento como fator, e as variáveis de visita e estratificação para randomização (região geográfica, BCVA basal categórica) como fatores fixos, bem como termos para a interação entre a BCVA basal e a visita e para a interação entre tratamento e visita.

^{B)} Diferença absoluta são grupos de Eylia[®] (aflibercepte), HDQ12 ou HDQ16 menos grupo 2Q8, respectivamente.

^{c)} Com base na medição da angiografia com fluoresceína

IC: Intervalo de confiança; CRT: Espessura da Retina Central; LOCF: = Last Observation Carried Forward – (Observação mais recente); MQ: Mínimos Quadrados; DP: Desvio padrão; EP: Erro Padrão

Figura 12: Variação média MQ na CRT dos valores basais o início até a semana 96 (Conjunto de Análise Completo) no estudo PHOTON



➤ Propriedades farmacocinéticas

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

- 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.

Uma vez que não foram observadas diferenças relevantes entre as populações de DMRIn e EMD com base em uma análise farmacocinética populacional dos dados, os parâmetros estimados farmacocinéticos populacionais são apresentados para as duas populações combinadas. Após administração intravítrea unilateral de 8 mg de aflibercepte, a $C_{máx}$ média (DP) de aflibercepte livre no plasma foi de 0,30 (0,27) mg/L, e o tempo mediano até a concentração plasmática máxima no plasma foi de 2,89 dias.

O acúmulo de aflibercepte livre no plasma após três doses intravítreas mensais iniciais foi mínimo (razão de acúmulo média 1.2); posteriormente, não foi mais observado acúmulo.

- Eliminação

Como Eylia® (aflibercepte) é uma terapia baseada em proteínas e nenhum estudo metabólico do fármaco foi conduzido. Espera-se que a eliminação do aflibercepte ocorra através da disposição mediada pelo alvo via ligação ao VEGF endógeno livre e metabolismo via proteólise.



O tempo mediano até atingir concentrações não quantificáveis de aflibercepte livre no plasma para 8 mg administrados por via intravítrea foi 3,5 semanas.

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/hepática

Nenhum estudo especial foi conduzido em pacientes com disfunção renal ou hepática com Eyllia® (aflibercepte) 8 mg.

A análise farmacocinética populacional revelou que exposições sistêmicas a aflibercepte em pacientes com comprometimento renal leve a grave foram semelhantes às aquelas em pacientes com função renal normal. Comprometimento hepático leve não teve influência nas exposições sistêmicas ao aflibercepte em comparação com os pacientes com função hepática normal.

➤ 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 aflibercepte livre foi de aproximadamente 42 e 29 vezes maior com base na $C_{máx}$ e AUC quando comparada aos valores estimados de PK populacional correspondentes em pacientes adultos após uma dose intravítrea de 8 mg. No Nível Sem Observação de Efeito Adverso (NOAEL) de 0,5 mg/olho em macacos, a exposição sistêmica foi 5,2 e 3,3 vezes maior com base nas $C_{máx}$ e AUC em comparação com os valores estimados de PK populacional correspondentes em pacientes adultos.

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

Estudos de desenvolvimento embriofetal em coelhas prenhes demonstrou um efeito de aflibercepte 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. O NOAEL de desenvolvimento não foi identificado. Com a dose de 0,1 mg/kg, a exposição sistêmica para aflibercepte livre foi aproximadamente 1,7 e 0,9 vezes maior com base na $C_{\text{máx}}$ e AUC cumulativa quando comparada aos valores estimados de PK populacional correspondentes em pacientes adultos após uma dose intravítrea de 8 mg.

Os efeitos sobre a fertilidade masculina e feminina foram avaliados como parte de um estudo de 6 meses em macacos com administração intravenosa de aflibercepte em doses que variavam de 3 a 30 mg/kg. Períodos menstruais ausentes ou irregulares associados a alterações nos níveis de hormônios reprodutivos femininos e alterações na morfologia e motilidade dos espermatozoides foram observados em todos os níveis de dose. Com base na $C_{\text{máx}}$ e na AUC para aflibercepte livre observadas com a dose intravenosa de 3 mg/kg, as exposições sistêmicas foram aproximadamente 606 vezes e 91 vezes maiores, respectivamente, do que a exposição estimada de PK populacional em humanos após uma dose intravítrea de 8 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:

➤ Reações relacionadas à injeção intravítrea

Injeções intravítreas, incluindo aquelas com Eylia® (aflibercepte), foram associadas com endoftalmite, inflamação intraocular, descolamento regmatogênico da retina, rasgo da retina e catarata traumática iatrogênica (ver “Reações adversas”). Técnicas assépticas apropriadas de injeção devem ser sempre utilizadas quando for administrado Eylia® (aflibercepte) 8mg.

Adicionalmente, os pacientes devem ser monitorados durante a semana subsequente à injeção, para permitir tratamento precoce caso ocorra uma infecção.

Os pacientes devem ser instruídos a relatar imediatamente qualquer sintoma sugestivo de endoftalmite e devem ser tratados de maneira apropriada.

➤ Aumento da pressão intraocular

Aumentos transitórios da pressão intraocular foram observados dentro do período de 60 minutos após uma injeção intravítrea, incluindo aquelas com Eylia® (aflibercepte)



8mg (ver “Reações adversas”). Tanto a pressão intraocular quanto a perfusão na cabeça do nervo óptico devem, portanto, ser monitoradas e tratadas de maneira apropriada.

Precaução especial é necessária em pacientes com glaucoma mal controlado (não injetar Eylia® (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 Eylia® (aflibercepte) (ver “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 (ver “Reações adversas”). Existem dados limitados sobre a segurança no tratamento de pacientes com EMD 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 e EMD, as seguintes informações são também aplicáveis:

- A segurança e a eficácia não foram sistematicamente estudadas quando Eylia® (aflibercepte) 8 mg é administrado em ambos os olhos concomitantemente (ver “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

Os dados disponíveis para o uso concomitante de Eylia® (aflibercepte) com outros medicamentos anti-VEGF (sistêmicos ou oculares) são limitados.

- 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 Eylia® (aflibercepte), devem ser tomadas precauções em pacientes com estes fatores de risco para rupturas do epitélio pigmentar da retina.

- 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.

➤ **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.

Eylia® (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 Eylia® (aflibercepte) em pacientes diabéticos com hipertensão não controlada. A falta destas informações deve ser considerada pelo médico quando tratar tais pacientes.

➤ **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 Eylia® (aflibercepte) 8mg.

Dados disponíveis não sugerem uma necessidade de um ajuste na dose de Eylia® (aflibercepte) 8 mg para estes pacientes (ver “Propriedades farmacocinéticas”).

- Idosos

Dados disponíveis não sugerem necessidade de um ajuste da dose com Eylia® (aflibercepte) 8 mg nesses pacientes.

- População pediátrica

A segurança e eficácia de Eylia® (aflibercepte) não foram estudadas em crianças e adolescentes. Não existe uso relevante de Eylia® (aflibercepte) na população pediátrica para as indicações DMRIn e EMD.

➤ **Gravidez e lactação**

- Gravidez

Não há dados sobre a utilização de Eylia® (aflibercepte) 8 mg em mulheres grávidas. Estudos em animais mostraram toxicidade embriofetal (ver “Dados pré-clínicos de segurança”). Embora a exposição sistêmica após administração ocular seja baixa, Eylia® (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, 4 meses após a última injeção intravítrea de Eylia® (aflibercepte) 8mg.

- Lactação

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

Eylia® (aflibercepte) 8mg não é recomendado durante a amamentação. A decisão deve ser tomada quanto à descontinuidade da amamentação ou à suspensão do tratamento com Eylia® (aflibercepte) 8 mg, levando-se em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a mulher.

- Fertilidade

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

“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**

Injeções com Eyllia® (aflibercepte) têm baixa influência sobre a atividade de dirigir ou operar máquinas, uma vez que os distúrbios visuais associados após uma injeção intravítrea de Eyllia® (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 Eyllia® (aflibercepte) 8 mg.

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO:

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

Manter o frasco-ampola na embalagem externa para proteger da luz. Proteger da luz.

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 a ligeiramente opalescente, de incolor a amarelo-claro, isomótica, com pH 5,8.

- Frasco-ampola: Cada cartucho inclui um frasco-ampola de vidro tipo I contendo um volume de enchimento de 263µl 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) 8 mg é destinado para injeção intravítrea. Deve ser administrado somente por médico qualificado com experiência em administrar injeções intravítreas.

➤ **Dosagem**

- **Degeneração macular relacionada à idade, neovascular (DMRI_n) (úmida)**

A dose recomendada de aflibercepte é de 8 mg (equivalente a 70 µL de solução para injeção).

O tratamento com Eylia® (aflibercepte) 8 mg é iniciado com 1 injeção mensal (a cada 4 semanas) por 3 doses consecutivas. Os intervalos das injeções podem, portanto, ser estendidos para até 4 meses (16 semanas) com base no julgamento do médico a respeito dos resultados visuais e/ou anatômicos. Posteriormente, os intervalos de tratamento podem ser ajustados para a cada 5 meses (20 semanas) com base no julgamento do médico sobre os resultados visuais e/ou anatômicos.

Intervalos de tratamento com Eylia® (aflibercepte) 8 mg de 1 mês (4 semanas) por mais de 3 doses consecutivas não foi estudado (ver “Efeitos farmacodinâmicos”)

A frequência das visitas de monitoramento deve ser com base no estado do paciente e a critério do médico.

- **Edema macular diabético (EMD)**

A dose recomendada de aflibercepte é de 8 mg (equivalentes a 70 µL de solução para injeção). O tratamento com Eylia® (aflibercepte) 8 mg é iniciado com 1 injeção intravítrea mensal (a cada 4 semanas) por 3 doses consecutivas. Os intervalos das injeções podem, portanto, ser estendidos para até 4 meses (16 semanas) com base no julgamento do médico a respeito dos resultados visuais e/ou anatômicos.

Posteriormente, os intervalos de tratamento podem ser ajustados para a cada 5 meses (20 semanas) com base no julgamento do médico sobre os resultados visuais e/ou anatômicos.

Intervalos de tratamento com Eylia® (aflibercepte) 8 mg de 1 mês (4 semanas) por mais de 3 doses consecutivas não foi estudado (ver “Efeitos farmacodinâmicos”)

A frequência das visitas de monitoramento deve ser com base no estado do paciente e a critério do médico.

➤ **Método de administração**



Injeções intravítreas somente 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 0,07 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 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 só deve ser usado para o tratamento de um único olho.

Após a injeção, qualquer produto que não foi utilizado ou material de resíduo deve ser descartado de acordo com as regulamentações locais.

- Incompatibilidades:

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

➤ Instruções de uso

O frasco-ampola serve exclusivamente para uso único em um único olho. A extração de múltiplas doses de um único frasco-ampola pode aumentar o risco de contaminação e subsequente infecção.

Não use o medicamento se a embalagem ou seus componentes estiverem vencidos, danificados ou tiverem sido manipulados.

Verifique o rótulo do frasco-ampola para garantir que você tenha a correta concentração de Eylia® (aflibercepte).

Agulha com filtro:

A agulha de aspiração ponta romba com filtro da BD, não é para injeção na pele.

Não autoclave a agulha de aspiração ponta romba com filtro da BD.

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

Descarte a agulha de aspiração ponta romba com filtro em um coletor de materiais cortantes aprovado.

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 (não fornecida).

- Frasco-ampola

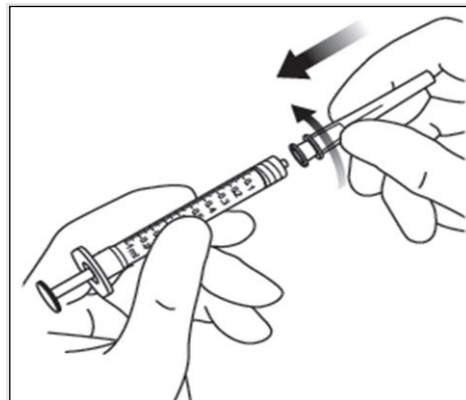
1. Antes da administração, a solução para injeção deve ser inspecionada visualmente.

Não utilize o frasco-ampola caso identifique partícula estranha, turbidez ou descoloração.

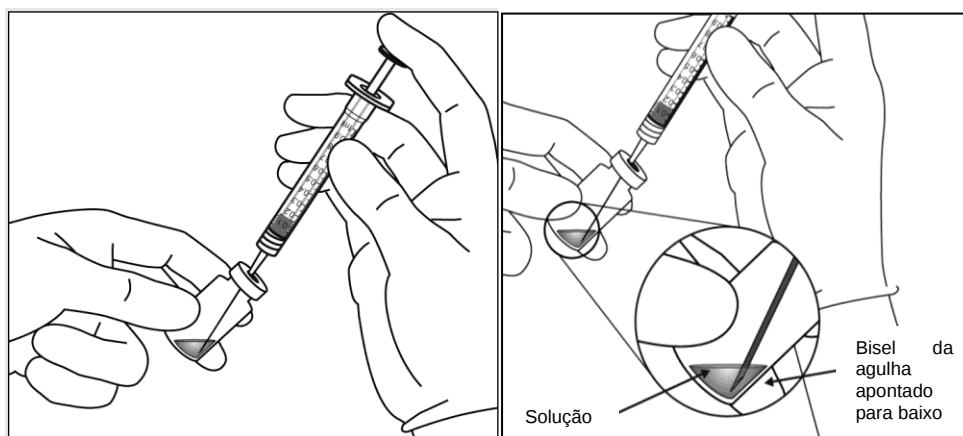
2. Remova o lacre plástico e desinfete a parte externa da tampa de borracha do frasco-ampola.



3. Use técnica asséptica para realizar as etapas 3-10.
Conecte a agulha de 18 G, com filtro de 5 micra fornecido no cartucho à seringa estéril de 1 mL com Luer-lock.



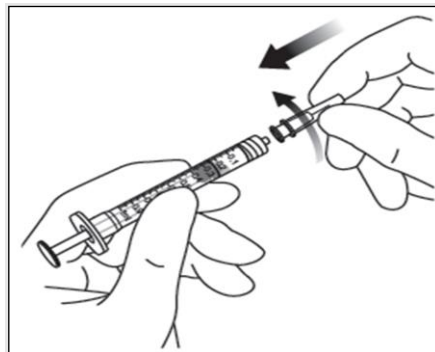
4. Insira a agulha com filtro no centro da tampa de borracha do frasco-ampola até que a agulha seja completamente inserida dentro do frasco-ampola e que a ponta toque o fundo ou a borda inferior interna do frasco-ampola.
5. Aspire todo o conteúdo do frasco-ampola de Eylia® (aflibercepte) 8 mg para dentro 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 submerso no líquido.



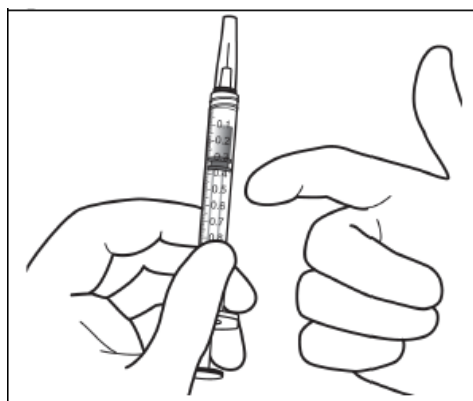
6. Certifique-se de que o êmbolo está suficientemente retraído quando o frasco-ampola for esvaziado, de maneira a não restar nada na agulha com filtro. Após a injeção, qualquer produto não utilizado deve ser descartado.

7. Remova a agulha com filtro e descarte-a de maneira apropriada.
Nota: a agulha com filtro **não** deve ser utilizada para aplicar a injeção intravítrea.

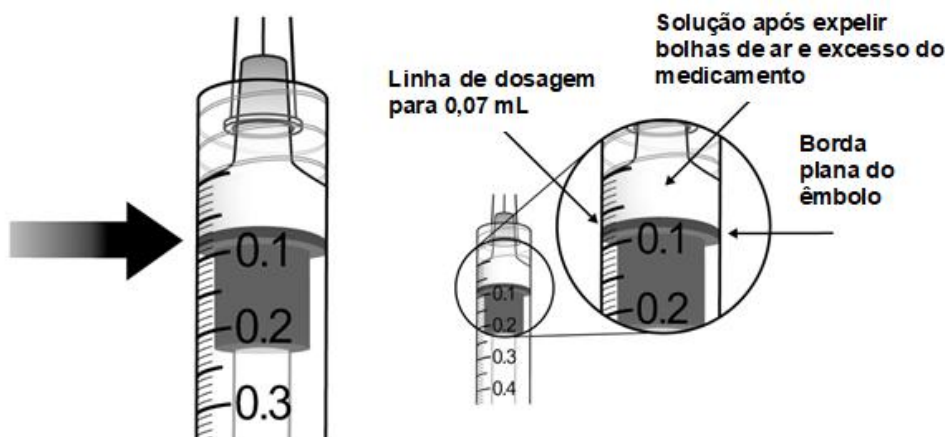
8. Gire firmemente a agulha de injeção de 30 G x ½ polegadas, encaixando-a na ponta da seringa com “Luer-lock”.



9. Mantendo a seringa com a agulha apontada para cima, verifique se não há bolhas. Se existirem, bata gentilmente na seringa com seu dedo até que as bolhas subam ao topo.



10. Para eliminar todas as bolhas e expelir o excesso de solução, pressione lentamente o êmbolo de forma que a borda plana do êmbolo se alinhe com a linha que marca 0,07 mL na seringa.



9. REAÇÕES ADVERSAS:

Resumo do perfil de segurança

No total de 1.217 pacientes tratados com Eylia® (aflibercepte) 8 mg constituíram a população de segurança de 3 estudos de fase II/III.

Reações adversas graves relacionadas ao procedimento de injeção ocorreram em menos de 1 em 1.600 injeções intravítreas com Eylia® (aflibercepte) 8 mg e incluíram catarata, aumento da pressão intraocular, e rasgo da retina (ver “Advertências e precauções”).

As reações adversas mais frequentemente observadas em, pelo menos 2% dos pacientes tratados com Eylia® (aflibercepte) 8 mg foram catarata (8,2%), moscas volantes vítreas (4,0 %), hemorragia conjuntival (3,8%), descolamento do vítreo (3,7 %), aumento da pressão intraocular (2,8%), e dor nos olhos (2,0%).

O perfil de segurança observado nos estudos clínicos CANDELA, PULSAR e PHOTON foi semelhante em pacientes tratados com Eylia® (aflibercepte) 8 mg e Eylia® (aflibercepte) 2 mg, e em pacientes com DMRIn e EMD.

Lista tabular das reações adversas

Os dados de segurança descritos a seguir incluem todas as reações adversas (graves e não graves) com possibilidade razoável de causalidade com procedimento de injeção ou medicamento relatadas nos estudos de fase II/III com Eylia® (aflibercepte) nas indicações DMRIn e EMD.



**As reações adversas estão listadas por classe de sistema de órgãos (MedDRA versão 26.0) e frequência utilizando a seguinte convenção: Muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
Dentro de cada agrupamento de frequência, as reações adversas são apresentadas na ordem de seriedade decrescente.**



Tabela 5: Todas as reações adversas decorrentes do tratamento relatadas em pacientes com DMRIn e EMD tratados com Eylia® (afibercepte) 8 mg em estudos de fase II/III

Classe de Sistema de Órgãos	Comum	Incomum	Raro
Distúrbios do sistema imunológico	Hipersensibilidade*		
Distúrbios oculares	Catarata, Aumento da pressão intraocular, Moscas volantes vítreas, Descolamento vítreo, Dor no olho, Hemorragia conjuntival, Ceratite puntata, Abrasão da córnea	Descolamento da retina, Ruptura da retina, Ruptura do epitélio pigmentar retiniano, Descolamento do epitélio pigmentar retiniano, Irite, Iridociclite, Uveíte, Vitrite, Catarata cortical, Catarata nuclear, Catarata subcapsular, Erosão da córnea Visão turva, Dor no local da injeção, Sensação de corpo estranho nos olhos, Aumento da lacrimação, Hemorragia no local da injeção, Hiperemia da conjuntiva, Edema palpebral, Hiperemia ocular	Edema da córnea, Opacidades lenticulares

*** Relatos de hipersensibilidade incluíam erupção cutânea, prurido, urticária.**



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).

Descrição das reações adversas selecionadas

As reações adversas a seguir de Eylia® (aflibercepte) 2 mg também são consideradas esperadas com Eylia® (aflibercepte) 8 mg, mas não foram relatadas nos estudos com Eylia® (aflibercepte) 8 mg.

Exacerbação da câmara anterior, defeito do epitélio corneano, endoftalmite, hipópio, catarata traumática, reações anafiláticas/anafilactoides graves

- 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 (AVC) e infarto do miocárdio, após uso intravítreo de inibidores de VEGF.

Foi observada uma baixa incidência de eventos tromboembólicos arteriais nos estudos clínicos de Eylia® (aflibercepte) 8mg em pacientes com DMRIn e EMD. Entre as indicações, não foram observadas diferenças notáveis entre os grupos tratados com aflibercepte 8 mg e os respectivos grupos comparadores tratados com 2 mg de aflibercepte.

Imunogenicidade

Como ocorre com todas as proteínas terapêuticas, há um potencial para imunogenicidade com Eylia® (aflibercepte) 8 mg.

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® (aflibercepte) 8 mg em imunoensaios e são altamente dependentes da sensibilidade e da especificidade dos ensaios.

Em estudos clínicos em pacientes com DMRIn e EMD, a incidência pré-tratamento de imunorreatividade ao Eylia® (aflibercepte) 8 mg foi de 2-3% em todos os grupos de tratamento.

Após administração de Eylia® (aflibercepte) 8 mg por até 96 semanas de tratamento anticorpos emergentes para Eylia® (aflibercepte) 8 mg, foram detectados em 2,5% e 4,4% de pacientes tratados para EMD ou DMRI, respectivamente. No geral, o risco de imunogenicidade significativa com Eylia® (aflibercepte) 8 mg parece ser baixo.



“Atenção: este produto é um medicamento que possui nova concentração no país 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 VigiMed, disponível no portal da Anvisa.”

10. SUPERDOSE:

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 (ver “Advertências especiais e precauções para utilização” e “Modo de usar”)

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

DIZERES LEGAIS

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:

Catalent Indiana, LLC-

Bloomington – Estados Unidos

Embalagem secundária:

Bayer AG

Berlim – Alemanha

Importado por:

Bayer S.A.

Rua Domingos Jorge, 1100



04779-900 – Socorro – São Paulo – SP
C.N.P.J. nº 18.459.628/0001-15

SAC 0800 7021241
sac@bayer.com

Uso restrito a hospitais
Venda sob prescrição médica

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 03/07/2024.

VE0324v-CCDS04





Bula Profissional – 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
07/05/2024	0602967/24-4	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	30/03/2023	0326597/23-8, 0326711/23-3, 0326725/23-3, 0326707/23-5, 0326703/23-2, 0326700/23-8, 0326697/23-4, 0326648/23-6, 0326627/23-3, 0326620/23-6, 0326617/23-6, 0326606/23-1, 0326594/23-3, 0326592/23-7, 0326571/23-4, 0326563/23-3,	8b., 10. 12b., 12d. 15b., 18a. 22b., 22c. 36c., 36a. 41a., 42a. 42b., 42d. 43b., 58c. 58f., 58g. 66.	15/04/2024	8.Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP	114,3 mg/mL solução injetável
							2.Resultados de eficácia 3.Características farmacológicas 9.Reações adversas	VPS	114,3 mg/mL solução injetável
03/07/2024	NA	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	03/07/2024	NA	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	03/07/2024	9.Reações adversas	VP/VPS	114,3 mg/mL solução injetável

