

**ANEXO I**  
**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Eylea 40 mg/ml solução injetável em seringa pré-cheia.

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

1 ml de solução injetável contém 40 mg de afibbercept\*.

Uma seringa pré-cheia contém um volume extraível de pelo menos 0,09 ml, equivalente a pelo menos 3,6 mg de afibbercept. Isto proporciona uma quantidade utilizável para administração de uma dose única de 0,05 ml contendo 2 mg de afibbercept em doentes adultos ou uma dose única de 0,01 ml contendo 0,4 mg de afibbercept em recém-nascidos prematuros.

\*Proteína de fusão constituída por porções dos domínios extracelulares dos receptores 1 e 2 do VEGF (Fator de Crescimento Endotelial Vascular) humano fundidas com a porção Fc da IgG1 humana e produzida em células K1 do ovário de hamster chinês (CHO) por tecnologia de ADN recombinante.

### Excipiente com efeito conhecido

Cada ml de solução injetável contém 0,3 mg de polissorbato 20 (E432).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Solução injetável (injeção)

A solução é límpida, incolor a amarelo pálido e iso-osmótica.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Eylea é indicado em adultos para o tratamento de

- degenerescência macular relacionada com a idade (DMI) neovascular (húmida) (ver secção 5.1),
- perda da visão devida a edema macular secundário a oclusão da veia retiniana (Oclusão de Ramo da Veia Retiniana (ORVR) ou Oclusão da Veia Central da Retina (OVCR)) (ver secção 5.1),
- perda da visão devida a edema macular diabético (EMD) (ver secção 5.1),
- perda da visão devida a neovascularização coroideia associada à miopia patológica (NVCM) (ver secção 5.1).

Eylea é indicado em recém-nascidos prematuros para o tratamento de

- retinopatia da prematuridade (ROP) com doença em zona I (estádio 1+, 2+, 3 ou 3+), zona II (estádio 2+ ou 3+) ou doença de ROP-PA (ROP posterior agressiva).

### **4.2 Posologia e modo de administração**

Eylea é apenas para injeção intravítreia.

Eylea deve ser administrado apenas por um médico qualificado, com experiência na administração de injeções intravítreas.

## Posologia

### *DMI húmida*

A dose recomendada para Eylea é de 2 mg de afibercept, equivalente a 0,05 ml.

O tratamento com Eylea é iniciado com uma injeção por mês durante três doses consecutivas. O intervalo de tratamento é depois prolongado para dois meses.

Com base na avaliação médica dos resultados visuais e/ou anatómicos, o intervalo entre tratamentos pode ser mantido por dois meses ou ser prolongado, utilizando um regime posológico “tratar e estender” (“*treat and extend*”), em que os intervalos das injeções são aumentados em incrementos de 2 ou 4 semanas, a fim de manter os resultados visuais e/ou anatómicos estáveis.

Caso os resultados visuais e/ou anatómicos se deteriorem, o intervalo de tratamento deve ser reduzido em conformidade.

Não há necessidade de monitorização entre as injeções. Com base na avaliação médica, o esquema de monitorização de visitas pode ser mais frequente do que as visitas para injeções.

Não foram estudados intervalos de tratamento superiores a quatro meses ou inferiores a 4 semanas entre as injeções (ver secção 5.1).

### *Edema macular secundário a OVR (Oclusão de Ramo da Veia Retiniana (ORVR) ou Oclusão da Veia Central da Retina (OVCR))*

A dose recomendada para Eylea é de 2 mg de afibercept, equivalente a 0,05 ml.

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

Se os resultados visuais e anatómicos indicarem que o doente não está a beneficiar com a continuação do tratamento, Eylea deve ser interrompido.

O tratamento mensal continua até a acuidade visual máxima ser atingida e/ou não existam sinais de atividade de doença. Poderão ser necessárias três ou mais injeções mensais consecutivas.

O tratamento pode posteriormente continuar com um regime de “tratar e estender” (“*treat and extend*”) aumentando gradualmente os intervalos de tratamento a fim de manter os resultados visuais e/ou anatómicos estáveis. Contudo existem dados insuficientes para concluir sobre a duração destes intervalos. Caso os resultados visuais e/ou anatómicos se deteriorem, o intervalo de tratamento deve ser reduzido em conformidade.

O esquema de monitorização e tratamento deve ser determinado pelo médico assistente com base na resposta individual do doente.

A monitorização da atividade da doença pode incluir exame clínico, avaliação funcional ou técnicas de imagem (ex.: tomografia de coerência ótica ou angiografia fluoresceína).

### *Edema macular diabético*

A dose recomendada para Eylea é de 2 mg de afibercept, equivalente a 0,05 ml.

O tratamento com Eylea é iniciado com uma injeção por mês durante cinco doses consecutivas, seguido de uma injeção a cada dois meses.

Com base na avaliação do médico quanto aos resultados visuais e/ou anatómicos, o intervalo entre tratamentos pode ser mantido em 2 meses ou individualizado, tal como com um regime posológico “tratar e estender” (“*treat and extend*”), em que os intervalos de tratamento são normalmente

aumentados em incrementos de 2 semanas a fim de manter os resultados visuais e/ou anatómicos estáveis. Existem dados limitados para intervalos de tratamentos superiores a 4 meses. Caso os resultados visuais e/ou anatómicos se deteriorem, o intervalo de tratamento deve ser reduzido em conformidade. Não foram estudados intervalos de tratamentos inferiores a 4 semanas (ver secção 5.1).

O esquema de monitorização deve ser determinado pelo médico assistente.

Se os resultados visuais e anatómicos indicarem que o doente não está a beneficiar com a continuação do tratamento, Eylea deve ser interrompido.

#### *Neovascularização coroideia miópica*

A dose recomendada para Eylea é de uma única injeção intravítreia de 2 mg de afibercept, equivalente a 0,05 ml.

Poderão ser administradas doses adicionais se os resultados visuais e anatómicos indicarem que a doença persiste. As recorrências devem ser tratadas como nova manifestação da doença.

O esquema de monitorização deve ser determinado pelo médico assistente.

O intervalo entre duas doses não deve ser inferior a um mês.

#### *Retinopatia da prematuridade (ROP)*

A dose recomendada para Eylea é de uma única injeção intravítreia de 0,4 mg de afibercept equivalente a 0,01 ml.

O tratamento da ROP é iniciado com uma única injeção por olho e pode ser dada bilateralmente no mesmo dia. No total, podem ser administradas até 2 injeções por olho no período de 6 meses após o início de 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.

### Populações especiais

#### *Compromisso hepático e/ou renal*

Não foram realizados estudos específicos com Eylea em doentes com compromisso hepático e/ou renal.

Os dados disponíveis não sugerem a necessidade de ajustes posológicos com Eylea nestes doentes (ver secção 5.2).

#### *População idosa*

Não são necessárias considerações especiais. A experiência é limitada em doentes com idade superior a 75 anos com EMD.

#### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de Eylea em crianças e adolescentes abaixo dos 18 anos de idade não foram estabelecidas para outras indicações que não a ROP (ver seção 4.4). Não existe utilização relevante de Eylea na população pediátrica para as indicações de DMI húmida, OVCR, ORVR, EMD e NVC miópica.

### Modo de administração

As injeções intravítreas devem ser efetuadas de acordo com os padrões médicos e normas de orientação aplicáveis por um médico qualificado, com experiência na administração de injeções intravítreas. Em geral, terá de se assegurar a anestesia e assepsia adequadas, incluindo um microbicida

tópico de largo espectro (ex.: povidona iodada aplicada na pele periocular, pálpebra e superfície ocular). Recomendam-se desinfecção cirúrgica das mãos, luvas estéreis, um campo cirúrgico estéril e um espéculo estéril para a pálpebra (ou equivalente).

Imediatamente após a injeção intravítreia, os doentes devem ser monitorizados para deteção da elevação da pressão intraocular. A monitorização apropriada pode consistir num controlo da perfusão da cabeça do nervo óptico ou tonometria. Se necessário, deverá estar disponível equipamento estéril para paracentese.

Após a injeção intravítreia, os doentes adultos devem ser informados de que devem comunicar sem demora quaisquer sintomas sugestivos de endoftalmite (ex.: dor ocular, vermelhidão ocular, fotofobia, visão turva).

Os doentes com ROP devem ser observados por profissionais de saúde quanto a quaisquer sinais sugestivos de endoftalmite (ex.: vermelhidão/irritação do olho, secreção ocular, edema palpebral, fotofobia).

Os doentes e cuidadores devem também ser instruídos a observar e notificar, imediatamente, quaisquer sinais sugestivos de endoftalmite.

Cada seringa pré-cheia deve ser utilizada apenas para o tratamento de um olho. A extração de doses múltiplas de uma seringa pré-cheia pode aumentar o risco de contaminação e infeção subsequente.

#### *Adultos*

A seringa pré-cheia contém mais do que a dose recomendada de 2 mg de afibercept (equivalente a 0,05 ml de solução injetável). O volume extraível da seringa é a quantidade que pode ser expulsa da seringa e não é para ser utilizado no total. Para a seringa pré-cheia de Eylea, o volume extraível é de pelo menos 0,09 ml. **O excesso de volume tem de ser eliminado antes de injetar a dose recomendada** (ver secção 6.6).

Injetar a totalidade do volume da seringa pré-cheia poderá resultar em sobredosagem. Para eliminar as bolhas de ar juntamente com o medicamento em excesso, prima lentamente o êmbolo **para alinhar a base da cúpula do êmbolo (não a extremidade da cúpula) com a linha de dosagem na seringa** (equivalente a 0,05 ml, i.e., 2 mg de afibercept) (ver secções 4.9 e 6.6).

A agulha da injeção deve ser inserida 3,5-4,0 mm posteriores ao limbo dentro da cavidade do corpo vítreo, evitando o meridiano horizontal e procurando o centro do globo. O volume de injeção de 0,05 ml é então administrado; para injeções posteriores deve usar-se um local escleral diferente.

Após a injeção, o medicamento não utilizado deve ser eliminado.

#### *População pediátrica*

No tratamento dos recém-nascidos prematuros, o dispositivo de dosagem pediátrico PICLEO tem de ser utilizado em combinação com a seringa pré-cheia para a administração de uma dose única de 0,4 mg de afibercept (equivalente a 0,01 ml de solução injetável) (ver secção 6.6).

A agulha da injeção deve ser inserida no interior do olho a 1,0 a 2,0 mm do limbo com a agulha apontada para o nervo óptico.

Após a injeção, o medicamento não utilizado tem de ser eliminado.

Manuseamento do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa afibercept ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Infeção ocular ou periocular ativa ou suspeita.  
Inflamação intraocular ativa grave.

#### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

##### Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

##### Reações relacionadas com a injeção intravítreia

As injeções intravítreas, incluindo as injeções com Eylea, foram associadas com endoftalmite, inflamação intraocular, descolamento regmatogénico da retina, rasgaduras da retina e catarata traumática iatrogénica (ver secção 4.8). Ao administrar Eylea têm de ser sempre utilizadas técnicas de injeção asséticas apropriadas. Para além disso, os doentes devem ser monitorizados durante a semana seguinte à injeção de forma a permitir o tratamento precoce caso ocorra uma infecção. Os doentes adultos devem ser instruídos a comunicar imediatamente quaisquer sintomas sugestivos de endoftalmite ou qualquer dos efeitos acima mencionados.

Os doentes com ROP devem ser observados por profissionais de saúde quanto a quaisquer sinais sugestivos de endoftalmite (ex.: vermelhidão/irritação do olho, secreção ocular, edema palpebral, fotofobia).

Os doentes e cuidadores devem também ser instruídos a observar e notificar, imediatamente, quaisquer sinais sugestivos de endoftalmite.

A seringa pré-cheia contém mais do que a dose recomendada de 2 mg de afibercept (equivalente a 0,05 ml) para doentes adultos. O excesso de volume tem de ser eliminado antes da administração (ver secções 4.2 e 6.6).

A seringa pré-cheia contém mais que a dose recomendada de 0,4 mg (equivalente a 0,01 ml) para os recém-nascidos de prematuros (ver secção 6.6). A seringa pré-cheia tem de ser usada em combinação com o dispositivo de dosagem pediátrico PICLEO a fim de evitar um volume superior ao recomendado que poderá resultar num aumento da pressão intraocular (ver secções 4.9 e 6.6).

Observaram-se aumentos da pressão intraocular num período de 60 minutos após injeção intravítreia, incluindo injeções com Eylea (ver secção 4.8). São necessárias precauções especiais em doentes com glaucoma mal controlado (não administrar Eylea enquanto a pressão intraocular for  $\geq 30$  mmHg). Em todos os casos, a pressão intraocular e a perfusão da cabeça do nervo óptico devem ser monitorizadas e tratadas de forma apropriada.

##### Imunogenicidade

Como esta é uma proteína terapêutica, existe um potencial para imunogenicidade com Eylea (ver secção 4.8). Os doentes devem ser informados de que devem comunicar quaisquer sinais ou sintomas de inflamação intraocular, ex.: dor, fotofobia ou vermelhidão que possam ser um sinal clínico atribuível à hipersensibilidade.

##### Efeitos sistémicos

Foram notificados, após a injeção intravítreia de inibidores do VEGF, acontecimentos adversos sistémicos incluindo hemorragias não oculares e acontecimentos tromboembólicos arteriais e existe um risco teórico de que estes podem estar relacionados com a inibição do VEGF. Os dados sobre segurança no tratamento de doentes com OVCR, ORVR, EMD ou NVC miópica com antecedentes de acidente vascular cerebral, de crises isquémicas transitórias ou de enfarte do miocárdio nos últimos 6 meses, são limitados. Devem tomar-se precauções durante o tratamento destes doentes.

##### Outras

Tal como com outros tratamentos intravítreos anti-VEGF da DMI, da OVCR, da ORVR, do EMD e da NVC miópica, o seguinte também se aplica:

- A segurança e eficácia da terapêutica com Eylea administrado concomitantemente em ambos os olhos não foram estudadas de forma sistemática (ver secção 5.1). Se o tratamento bilateral é realizado ao mesmo tempo pode levar a um aumento da exposição sistémica, que pode aumentar o risco de acontecimentos adversos sistémicos.
- Utilização concomitante de outro anti-VEGF (fator de crescimento endotelial vascular) Não existem dados disponíveis sobre a utilização concomitante de Eylea com outros medicamentos anti-VEGF (sistémico ou ocular).
- Os fatores de risco associados ao desenvolvimento de uma rasgadura do epitélio pigmentado da retina após terapêutica anti-VEGF para a DMI húmida incluem um grande e/ou elevado descolamento do epitélio pigmentado da retina. Quando se inicia a terapêutica com Eylea, devem tomar-se precauções em doentes com estes fatores de risco de rasgadura do epitélio pigmentado da retina.
- O tratamento deve ser suspenso em doentes com descolamento regmatogénico da retina ou com buracos maculares de fase 3 ou 4.
- No caso de descolamento da retina, a dose deve ser suspensa e o tratamento não deve ser reiniciado até o descolamento ter sido tratado adequadamente.
- A dose deve ser suspensa e o tratamento não deve ser reiniciado antes do próximo tratamento previsto em caso de:
  - uma redução na acuidade visual corrigida (BCVA) de  $\geq 30$  letras em comparação com a última avaliação da acuidade visual;
  - uma hemorragia subretiniana envolvendo o centro da fóvea, ou, se a dimensão da hemorragia for  $\geq 50\%$  da área total da lesão.
- A dose deve ser suspensa em caso de uma cirurgia intraocular realizada nos 28 dias anteriores ou planeada para os próximos 28 dias.
- Eylea não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que o potencial benefício justifique o potencial risco para o feto (ver secção 4.6).
- As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e durante pelo menos 3 meses após a última injeção intravítreia de afibercept (ver secção 4.6).
- A experiência é limitada no tratamento de doentes com OVCR e ORVR isquémicas. Não é recomendado o tratamento em doentes que apresentem sinais clínicos da perda da função visual isquémica irreversível.

#### População pediátrica

As advertências e precauções para os adultos também se aplicam aos recém-nascidos prematuros com ROP. O perfil de segurança de longa duração em recém-nascidos prematuros não foi estabelecido.

#### Populações com dados limitados

Existe apenas experiência limitada no tratamento de indivíduos com EMD devido a diabetes tipo I ou em doentes diabéticos com uma HbA1c (hemoglobina glicosilada) superior a 12% ou com retinopatia diabética proliferativa.

Eylea não foi estudado em doentes com infecções sistémicas ativas ou em doentes com afeções oculares concomitantes tais como descolamento da retina ou buracos maculares. Também não existe experiência do tratamento com Eylea em doentes diabéticos com hipertensão não controlada. O médico deve ter em consideração esta falta de informação durante o tratamento destes doentes.

Na NVC miópica não existe experiência com Eylea no tratamento de doentes não asiáticos, de doentes que foram submetidos anteriormente a tratamento para a NVC miópica e de doentes com lesões extrafoveais.

#### Informação sobre excipientes

Este medicamento contém

- menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por unidade de dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

- 0,003 mg de polissorbato 20 em cada dose de 0,01 ml ou 0,015 mg de polissorbato 20 em cada dose de 0,05 ml, o que é equivalente a 0,3 mg/ml. Os polissorbitos podem provocar reacções alérgicas.

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não foram realizados estudos de interação.

A utilização adjuvante de terapêutica fotodinâmica (TFD) com verteporfina e Eylea não foi estudada, por este motivo o perfil de segurança não está estabelecido.

#### População pediátrica

Não foram realizados estudos de interação.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e durante pelo menos 3 meses após a última injeção intravítreia de afibercept (ver secção 4.4).

##### Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de afibercept em mulheres grávidas.

Os estudos em animais revelaram toxicidade embriofetal (ver secção 5.3).

Embora a exposição sistémica após administração ocular seja muito baixa, Eylea não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que o potencial benefício para a doente justifique o potencial risco para o feto.

##### Amamentação

Com base em dados humanos muito limitados, o afibercept pode ser excretado no leite humano em níveis baixos. O afibercept é uma grande molécula de proteína e é expetável que a quantidade de medicamento absorvida pelo lactente seja mínima. Os efeitos de afibercept num recém-nascido/lactente em amamentação são desconhecidos.

Como medida de precaução, a amamentação não é recomendada durante a utilização do Eylea.

##### Fertilidade

Os resultados de estudos em animais com exposição sistémica elevada indicam que o afibercept pode alterar a fertilidade em machos e fêmeas (ver secção 5.3). Estes efeitos não são de prever após administração ocular com exposição sistémica muito baixa.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos da injeção com Eylea sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos devido às possíveis perturbações visuais temporárias associadas à injeção ou ao exame ocular. Os doentes não devem conduzir ou utilizar máquinas até a sua função visual ter recuperado suficientemente.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

##### Resumo do perfil de segurança

Um total de 3.102 doentes constituiu a população de segurança nos oito estudos de fase III. Entre estes, 2.501 doentes foram tratados com a dose recomendada de 2 mg.

Ocorreram reações adversas oculares graves no olho do estudo relacionadas com o procedimento de injeção em menos de 1 em 1.900 injeções intravítreas com Eylea e incluíram cegueira, endoftalmite, descolamento da retina, catarata traumática, catarata, hemorragia do vítreo, descolamento do vítreo e aumento da pressão intraocular (ver secção 4.4).

As reações adversas observadas com mais frequência (em pelo menos 5% dos doentes tratados com Eylea) foram hemorragia conjuntival (25%), hemorragia da retina (11%), acuidade visual reduzida (11%), dor ocular (10%), catarata (8%), aumento da pressão intraocular (8%), descolamento do vítreo (7%) e flocos vítreos (7%).

#### **Lista tabelada de reações adversas**

Os dados de segurança a seguir descritos incluem todas as reações adversas obtidas nos oito estudos de fase III nas indicações DMI húmida, OVCR, ORVR, EMD e NVC miópica com uma possibilidade razoável de causalidade com o procedimento de injeção ou com o medicamento.

As reações adversas estão indicadas por classes de sistemas de órgãos e frequência utilizando a seguinte convenção:

Muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ), desconhecidos (não podem ser calculados a partir dos dados disponíveis).

As reações adversas medicamentosas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

**Tabela 1:** Todas as reações adversas medicamentosas emergentes do tratamento notificadas em doentes nos estudos de fase III (dados agrupados dos estudos de fase III para as indicações DMI húmida, OVCR, ORVR, EMD e NVC miópica) ou durante a vigilância pós-comercialização

Classe de Sistemas de Órgãos	Frequência	Reação adversa
Doenças do sistema imunitário	Pouco frequentes	Hipersensibilidade***
Afeções oculares	Muito frequentes	Acuidade visual reduzida, Hemorragia da retina, Hemorragia conjuntival, Dor ocular
	Frequentes	Rasgadura do epitélio pigmentado da retina*, Descolamento do epitélio pigmentado da retina, Degenerescência retiniana, Hemorragia do vítreo, Catarata, Catarata cortical, Catarata nuclear, Catarata subcapsular, Erosão da córnea, Abrasão da córnea, Aumento da pressão intraocular, Visão turva, Flocos vítreos, Descolamento do vítreo, Dor no local de injeção, Sensação de corpo estranho nos olhos, Aumento da lacrimação, Edema palpebral, Hemorragia no local de injeção, Queratite puntiforme, Hiperemia conjuntival, Hiperemia ocular
	Pouco frequentes	Endoftalmite**, Descolamento da retina, Rasgadura da retina, Irite, Uveite, Iridociclite, Opacidades do cristalino, Deficiência do epitélio da córnea, Irritação no local da injeção, Sensação anormal no olho, Irritação palpebral, Flare da câmara anterior, Edema da córnea
	Raros	Cegueira, Catarata traumática, Vitrite, Hipópio
Desconhecidos		Esclerite ****

\* Situações conhecidas por estarem associadas à DMI húmida. Observadas apenas nos estudos da DMI húmida.

\*\* Endoftalmite de cultura positiva e de cultura negativa

\*\*\* Durante o período pós-comercialização, as notificações de hipersensibilidade incluíram erupção cutânea, prurido, urticária e casos isolados de reações anafiláticas/anafilactoides graves.

\*\*\*\* Da notificação pós-comercialização.

#### *Descrição de reações adversas selecionadas*

Nos estudos na DMI húmida de fase III, verificou-se um aumento da incidência da hemorragia conjuntival em doentes aos quais foram administrados agentes antitrombóticos. Este aumento da incidência foi comparável entre os doentes tratados com ranibizumab e Eylea.

Os acontecimentos tromboembólicos arteriais (ATEs) são acontecimentos adversos potencialmente relacionados com a inibição sistémica do VEGF. Existe um risco teórico de acontecimentos tromboembólicos arteriais, incluindo acidente vascular cerebral e enfarte do miocárdio, após a utilização intravítreia de inibidores do VEGF.

Nos ensaios clínicos de Eylea, em doentes com DMI, EMD, OVCR, NVC miópica e ROP, foi observada uma taxa de incidência de acontecimentos tromboembólicos arteriais baixa. Entre as indicações não foram observadas diferenças notáveis entre os grupos tratados com afibercept e os respetivos grupos do comparador.

Tal como com todas as proteínas terapêuticas, existe um potencial para imunogenicidade com Eylea.

### População pediátrica

A segurança do Eylea para o tratamento da ROP foi avaliada num estudo de fase III de 6 meses, que incluiu 75 recém-nascidos prematuros tratados com 0,4 mg de afibbercept ao início. O perfil de segurança de longa duração em recém-nascidos prematuros não foi estabelecida.

As reações adversas notificadas em mais do que um doente tratado com 0,4 mg de afibbercept foram descolamento da retina, hemorragia da retina, hemorragia conjuntival, hemorragia no local da injeção, aumento da pressão intraocular e edema palpebral.

As reações adversas estabelecidas para as indicações no adulto são consideradas aplicáveis para os recém-nascidos prematuros, contudo nem todas foram observadas no estudo de fase III.

### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

## **4.9 Sobredosagem**

Em ensaios clínicos utilizaram-se doses até 4 mg em intervalos mensais e ocorreram casos isolados de sobredosagens com 8 mg.

A sobredosagem com um maior volume de injeção pode aumentar a pressão intraocular. Por este motivo, em caso de sobredosagem, a pressão intraocular deve ser monitorizada e, se o médico assistente considerar necessário, deve ser iniciado o tratamento adequado (ver secção 6.6).

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Produtos oftalmológicos / Agentes antineovascularização  
Código ATC: S01LA05

O afibbercept é uma proteína de fusão recombinante constituída por porções de domínios extracelulares dos recetores 1 e 2 do VEGF humano fundidas com a porção Fc da IgG1 humana.

O afibbercept é produzido em células K1 do ovário de hamster chinês (CHO) por tecnologia de ADN recombinante.

O afibbercept atua como um recetor chamariz solúvel que se liga ao VEGF-A e ao PlGF com uma afinidade mais elevada do que os seus recetores naturais e, consequentemente, pode inibir a ligação e ativação destes recetores aparentados do VEGF.

### Mecanismo de ação

O fator de crescimento endotelial vascular-A (VEGF-A) e o fator de crescimento placentar (PlGF) são membros da família VEGF de fatores angiogénicos que podem atuar como potentes fatores mitogénicos, quimiotáticos e de permeabilidade vascular a nível das células endoteliais. O VEGF atua através de dois recetores da tirosina quinase, VEGFR-1 e VEGFR-2, presentes na superfície das células endoteliais. O PlGF liga-se apenas ao VEGFR-1, que também está presente na superfície dos leucócitos. A ativação excessiva destes recetores pelo VEGF-A pode resultar numa neovascularização patológica e permeabilidade vascular excessiva. O PlGF pode ser sinérgico com o VEGF-A nestes processos, sendo também conhecido por favorecer a infiltração leucocitária e a inflamação vascular.

## Efeitos farmacodinâmicos

### *DMI húmida*

A DMI húmida é caracterizada por neovascularização coroideia patológica (CNV). A exsudação de sangue e fluido da CNV pode causar espessamento ou edema retiniano e/ou hemorragia sub/intraretiniana, resultando na perda de acuidade visual.

Em doentes tratados com Eylea (uma injeção por mês durante três meses consecutivos, seguida de uma injeção a cada 2 meses), a espessura da retina central [CRT] diminuiu logo após o início do tratamento e o tamanho médio das lesões da CNV diminuiu, o que é consistente com os resultados observados com 0,5 mg de ranibizumab todos os meses.

No estudo VIEW1, observaram-se diminuições médias da CRT na tomografia de coerência ótica (OCT) (-130 e -129 micrões na semana 52 nos grupos de estudo de 2 mg de Eylea a cada dois meses e de 0,5 mg de ranibizumab todos os meses, respetivamente). No ponto de observação de 52 semanas no estudo VIEW2, observaram-se também diminuições médias da CRT na OCT (-149 e -139 micrões nos grupos de estudo de 2 mg de Eylea a cada dois meses e de 0,5 mg de ranibizumab todos os meses, respetivamente). De um modo geral, a diminuição do tamanho da CNV e a diminuição da CRT mantiveram-se no segundo ano dos estudos.

O estudo ALTAIR foi realizado em doentes japoneses não submetidos a tratamento para a DMI húmida, mostrando resultados semelhantes aos estudos VIEW utilizando 3 injeções iniciais mensais, de 2 mg de Eylea, seguidas por uma injeção após os 2 meses e continuando depois com o regime de “tratar e estender” (“*treat and extend*”) com intervalos de tratamento variáveis (ajustes de 2 ou 4 semanas) até um intervalo máximo de 16 semanas de acordo com os critérios pré-especificados. Na semana 52 observaram-se diminuições médias da espessura da retina central (CRT) na OCT de -134,4 a -126,1 micrões para o grupo de ajuste de 2 semanas e de 4 semanas, respetivamente. A proporção de doentes sem fluido na OCT na semana 52 foi de 68,3% e 69,1% no grupo de ajuste de 2 semanas e de 4 semanas, respetivamente. No segundo ano do estudo ALTAIR a redução na CRT foi geralmente mantida em ambos os braços do tratamento.

O estudo ARIES foi concebido para explorar a não inferioridade de 2 mg de Eylea com o regime posológico de “tratar e estender” (“*treat and extend*”) iniciado imediatamente após a administração de 3 injeções mensais iniciais e uma injeção adicional após 2 meses vs o regime posológico de “tratar e estender” (“*treat and extend*”) iniciado após um ano de tratamento. Para doentes requerendo uma posologia mais frequente que Q8, pelo menos uma vez no decorrer do estudo, a CRT permaneceu mais alta, mas a diminuição média na CRT desde o início até à semana 104 foi de -160,4 micrões, semelhante à dos doentes tratados em Q8 ou em intervalos menos frequentes.

### *Edema macular secundário a OVCR e ORVR*

Na OVCR e ORVR ocorre isquemia retiniana, originando um sinal para a libertação de VEGF que por sua vez destabiliza as ligações fortes e promove a proliferação de células endoteliais. O aumento da regulação de VEGF está associado à decomposição da barreira hematorretiniana, permeabilidade vascular aumentada, edema da retina e complicações de neovascularização.

Em doentes tratados com 6 injeções mensais consecutivas de Eylea 2 mg observou-se uma resposta morfológica consistente, rápida e robusta (tal como medido pelas melhorias na média da CRT). Na semana 24, a diminuição na CRT foi estatisticamente superior versus o controlo nos três estudos (COPERNICUS na OVCR: -457 vs -145 micrões; GALILEO na OVCR: -449 vs -169 micrões; VIBRANT na ORVR: - 280 vs - 128 micrões). Esta diminuição no valor inicial na CRT foi mantida até ao final de cada estudo, na semana 100 no COPERNICUS, na semana 76 no GALILEO e na semana 52 no VIBRANT.

### *Edema macular diabético*

O edema macular diabético é uma consequência da retinopatia diabética e é caracterizado por um aumento da permeabilidade vascular e lesão dos capilares retinianos, o que pode causar a perda da acuidade visual.

Em doentes tratados com Eylea, a maioria dos quais classificados como tendo diabetes do tipo II, observou-se uma resposta rápida e robusta da morfologia (CRT, nível EGRD).

Nos estudos VIVID<sup>DME</sup> e VISTA<sup>DME</sup>, foi observada nos doentes tratados com Eylea comparativamente ao controlo com laser, uma diminuição média superior, estatisticamente significativa na CRT desde o valor inicial até à semana 52 de -192,4 e -183,1 micrões nos grupos de Eylea 2Q8 e de -66,2 e -73,3 micrões nos grupos de controlo, respetivamente. Na semana 100, a diminuição manteve-se com -195,8 e -191,1 micrões nos grupos de Eylea 2Q8 e com -85,7 e -83,9 micrões nos grupos de controlo, nos estudos VIVID<sup>DME</sup> e VISTA<sup>DME</sup>, respetivamente.

Avaliou-se uma melhoria  $\geq 2$  etapas na Escala de Gravidade da Retinopatia Diabética (EGRD) de maneira pré-especificada nos estudos VIVID<sup>DME</sup> e VISTA<sup>DME</sup>. A pontuação EGRD foi classificável em 73,7% dos doentes no estudo VIVID<sup>DME</sup> e em 98,3% dos doentes no estudo VISTA<sup>DME</sup>. Na semana 52, 27,7% e 29,1% nos grupos de Eylea 2Q8 e 7,5% e 14,3% nos grupos de controlo tiveram uma melhoria  $\geq 2$  etapas na EGRD. Na semana 100, as percentagens respetivas foram de 32,6% e 37,1% nos grupos de Eylea 2Q8 e de 8,2% e 15,6% nos grupos de controlo.

O estudo VIOLET comparou três regimes posológicos de Eylea 2 mg para o tratamento da EMD após pelo menos um ano de tratamento em intervalos fixos, em que o tratamento foi iniciado com cinco doses mensais consecutivas seguida por uma dose a cada 2 meses. Nas semanas 52 e 100 do estudo, i.e.: segundo e terceiro ano de tratamento, as alterações médias do CRT foram clinicamente similares para “tratar e estender” (“*treat- and-extend*”) (2&TE), *pro re nata* (2PRN) e 2Q8, respetivamente, -2,1, 2,2 e -18,8 micrões na semana 52 e 2,3, -13,9 e -15,5 micrões na semana 100.

### *Neovascularização coroideia miópica*

A neovascularização coroideia miópica (NVC miópica) é uma causa frequente de perda de visão em adultos com miopia patológica. Desenvolve-se como um mecanismo de cicatrização de feridas consequente a ruturas da membrana de Bruch e representa o acontecimento que põe a visão em maior risco na miopia patológica.

Em doentes tratados com Eylea no estudo MYRROR (uma injeção administrada no início da terapêutica, com injeções adicionais administradas em caso de persistência ou recorrência da doença), observou-se diminuição da CRT logo após o início do tratamento a favor de Eylea na semana 24 (-79 micrões e -4 micrões no grupo de tratamento com Eylea 2 mg e no grupo de controlo, respetivamente), que se manteve até à semana 48. Além disso, o tamanho médio da lesão de NVC diminuiu.

## Eficácia e segurança clínicas

### *DMI húmida*

A segurança e eficácia de Eylea foram avaliadas em dois estudos aleatorizados, multicêntricos, com dupla ocultação, controlados com controlo ativo em doentes com DMI húmida (VIEW1 e VIEW2), com um total de 2.412 doentes tratados e avaliados quanto à eficácia (1.817 com Eylea). As idades dos doentes variaram entre 49 e 99 anos com uma média de 76 anos. Nestes estudos clínicos, aproximadamente 89% (1.616/1.817) dos doentes aleatorizados para tratamento com Eylea tinham uma idade igual ou superior a 65 anos e aproximadamente 63% (1.139/1.817) tinham uma idade igual ou superior a 75 anos. Em cada estudo, os doentes foram atribuídos de forma aleatória numa razão de 1:1:1:1 a 1 de 4 regimes posológicos:

- 1) Eylea administrado na dose de 2 mg a cada 8 semanas após 3 doses mensais iniciais (Eylea 2Q8);
- 2) Eylea administrado na dose de 2 mg a cada 4 semanas (Eylea 2Q4);
- 3) Eylea administrado na dose de 0,5 mg a cada 4 semanas (Eylea 0,5Q4); e
- 4) ranibizumab administrado na dose de 0,5 mg a cada 4 semanas (ranibizumab 0,5Q4).

No segundo ano dos estudos, os doentes continuaram a receber a posologia inicialmente aleatorizada mas num esquema posológico modificado, baseado na avaliação dos resultados visuais e anatómicos com um intervalo máximo de administração de doses de 12 semanas, definido pelo protocolo.

Em ambos os estudos, o objetivo de eficácia primário consistiu na proporção de doentes no conjunto segundo o protocolo que manteve a visão, ou seja, perda inferior a 15 letras da acuidade visual na semana 52 em relação ao valor inicial.

No estudo VIEW1, na semana 52, 95,1% dos doentes no grupo de Eylea 2Q8 manteve a visão em comparação com 94,4% dos doentes do grupo de ranibizumab 0,5Q4. No estudo VIEW2, na semana 52, 95,6% dos doentes no grupo de Eylea 2Q8 manteve a visão em comparação com 94,4% dos doentes do grupo de ranibizumab 0,5Q4. Em ambos os estudos, demonstrou-se a não inferioridade e a equivalência clínica do Eylea em relação ao grupo de ranibizumab 0,5Q4.

Os resultados detalhados da análise combinada de ambos os estudos são apresentados na Tabela 2 e Figura 1 seguintes.

**Tabela 2:** Resultados de eficácia na semana 52 (análise primária) e semana 96; dados combinados dos estudos VIEW1 e VIEW2<sup>B)</sup>

<b>Resultados de eficácia</b>	<b>Eylea 2Q8<sup>E)</sup></b> (Eylea na dose de 2 mg a cada 8 semanas após 3 doses mensais iniciais) <b>(N = 607)</b>		<b>Ranibizumab 0,5Q4</b> (ranibizumab na dose de 0,5 mg a cada 4 semanas) <b>(N = 595)</b>	
	Semana 52	Semana 96	Semana 52	Semana 96
Número médio de injeções a partir dos valores iniciais	7,6	11,2	12,3	16,5
Número médio de injeções da semana 52 à 96		4,2		4,7
Proporção de doentes com perda < 15 letras do valor inicial (PPS <sup>A)</sup> )	95,33% <sup>B)</sup>	92,42%	94,42% <sup>B)</sup>	91,60%
Diferença <sup>C)</sup> (IC 95%) <sup>D)</sup>	0,9% (-1,7; 3,5) <sup>F)</sup>	(0,8%) (-2,3; 3,8) <sup>F)</sup>		
Alteração média da BCVA medida pela pontuação de letras na tabela ETDRS <sup>A)</sup> em relação ao valor inicial	8,40	7,62	8,74	7,89
Alteração na diferença média pelos LS <sup>A)</sup> (letras na tabela ETDRS) <sup>C)</sup> (IC 95%) <sup>D)</sup>	-0,32 (-1,87; 1,23)	-0,25 (-1,98; 1,49)		
Proporção de doentes com ganho ≥ 15 letras em relação ao valor inicial	30,97%	33,44%	32,44%	31,60%
Diferença <sup>C)</sup> (IC 95%) <sup>D)</sup>	-1,5% (-6,8; 3,8)	1,8% (-3,5; 7,1)		

<sup>A)</sup> BCVA: *Best Corrected Visual Acuity* (Melhor Acuidade Visual Corrigida)

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

LS: Médias pelos mínimos quadrados obtidas por ANCOVA

PPS: *Per Protocol Set* (Conjunto Segundo o Protocolo)

<sup>B)</sup> *Full Analysis Set (FAS)* (Conjunto de todas as análises), *Last Observation Carried Forward (LOCF)* (Última observação transportada) de todas as análises com exceção da proporção de doentes com manutenção da acuidade visual na semana 52, correspondendo ao PPS

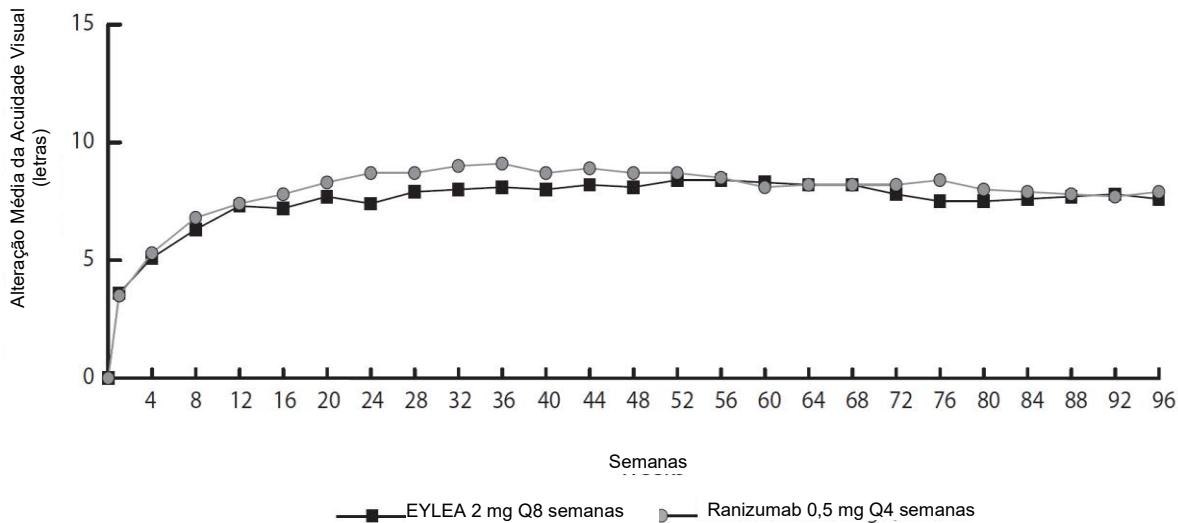
<sup>C)</sup> A diferença corresponde ao grupo de Eylea menos o valor do grupo de ranibizumab. Um valor positivo é a favor de Eylea.

<sup>D)</sup> Intervalo de confiança (IC) calculado por aproximação normal

<sup>E)</sup> Após início do tratamento com três doses mensais

<sup>F)</sup> Um intervalo de confiança totalmente situado acima de -10% indica uma não inferioridade de Eylea em relação ao ranibizumab

**Figura 1.** Alteração Média da Acuidade Visual desde os valores iniciais até à semana 96 dos dados combinados dos estudos View1 e View2



Na análise de dados combinados dos VIEW1 e VIEW2, Eylea demonstrou alterações clinicamente significativas do objetivo de eficácia secundário pré-especificado do Questionário da Função Visual do *National Eye Institute* (NEI VFQ-25) em relação aos valores iniciais e sem diferenças clinicamente significativas em relação ao ranibizumab. A magnitude destas alterações foi semelhante à que foi observada em estudos publicados, correspondendo a um ganho de 15 letras pela Melhor Acuidade Visual Corrigida (BCVA).

No segundo ano dos estudos, a eficácia foi geralmente mantida até à última avaliação na semana 96, e 2-4% dos doentes necessitaram de todas as injeções numa base mensal, e um terço dos doentes necessitaram de pelo menos uma injeção com um intervalo de tratamento de apenas um mês.

Diminuições da área média da CNV foram evidentes em todos os grupos de doses nos dois estudos.

Os resultados de eficácia em todos os subgrupos avaliáveis (ex.: idade, sexo, raça, acuidade visual inicial, tipo de lesão, tamanho das lesões) em cada estudo e na análise combinada foram consistentes com os resultados nas populações em geral.

ALTAIR foi um ensaio multicêntrico na semana 96, aleatorizado, aberto realizado em 247 doentes japoneses não submetidos a tratamento para a DMI húmida, desenhado para avaliar a eficácia e segurança do Eylea após dois intervalos de ajuste diferentes (2 semanas e 4 semanas) do regime posológico “tratar e estender” (“*treat- and-extend*”).

A todos os doentes foram administradas doses mensais de 2 mg de Eylea durante 3 meses, seguidas de uma injeção após mais dois meses de intervalo. Na semana 16, os doentes foram aleatorizados 1:1 em dois grupos de tratamento: 1) Eylea em “tratar e estender” (“*treat- and-extend*”) com ajuste de 2 semanas e 2) Eylea em “tratar e estender” (“*treat- and-extend*”) com ajuste de 4 semanas. O prolongamento ou diminuição do intervalo de tratamento foi decidido com base nos critérios visuais e/ou anatómicos definidos pelo protocolo com um intervalo máximo de tratamento de 16 semanas para ambos os grupos.

O objetivo de eficácia primário foi a alteração média na BCVA desde o valor inicial até à semana 52. O objetivo de eficácia secundário foi a proporção de doentes que não perdeu  $\geq 15$  letras e a proporção de doentes que ganhou pelo menos 15 letras de BCVA desde o valor inicial até à semana 52.

Na semana 52, os doentes no braço “tratar e estender” (“*treat- and-extend*”) com ajuste de 2 semanas ganharam uma média de 9,0 letras desde o valor inicial comparativamente a 8,4 letras do grupo de ajuste de 4 semanas [diferença média LS em letras (IC 95%): -0,4 (-3,8;3,0), ANCOVA]. A proporção de doentes que não perdeu  $\geq 15$  letras nos dois braços de tratamento foi semelhante (96,7% no grupo de ajuste de 2 semanas e de 95,9% no grupo de ajuste de 4 semanas). A proporção de doentes que ganhou  $\geq 15$  letras na semana 52 foi de 32,5% no grupo de ajuste de 2 semanas e de 30,9% no grupo de ajuste de 4 semanas. A proporção de doentes que prolongou o seu intervalo de tratamento para 12 semanas ou mais foi de 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 foi prolongado o intervalo de tratamento para 16 semanas em 40,7% dos doentes. Na última visita até à semana 52, 56,8% e 57,8% dos doentes no grupos de ajustamento de 2 e 4 semanas, respetivamente tiveram a sua injeção seguinte programada num intervalo de 12 semanas ou mais.

No segundo ano do estudo, a eficácia foi geralmente mantida até à semana 96 e incluindo a última avaliação, na semana 96, com um ganho médio desde o valor inicial de 7,6 letras no grupo de ajuste de 2 semanas e 6,1 letras no grupo de ajuste de 4 semanas. A proporção de doentes que prolongou o seu intervalo de tratamento para 12 semanas ou mais foi de 56,9% no grupo de ajuste de 2 semanas e 60,2% no grupo de ajuste de 4 semanas. Na última visita antes da semana 96, 64,9% e 61,2% dos doentes no grupo de ajuste de 2 semanas e 4 semanas, respetivamente, tiveram a sua injeção seguinte programada num intervalo de 12 ou mais semanas. Durante o segundo ano de tratamento dos doentes, ambos os grupos de ajuste de 2 semanas ou 4 semanas receberam uma média de 3,6 e 3,7 injeções, respetivamente. Durante o período de tratamento de 2 anos, os doentes receberam uma média de 10,4 injeções.

Os perfis de segurança ocular e sistémica foram semelhantes à segurança observada nos estudos de referência VIEW1 e VIEW2.

O estudo ARIES foi um estudo multicêntrico de 104 semanas, aleatorizado, aberto, com controlo ativo em 269 doentes não submetidos a tratamento para a DMI húmida, concebido para avaliar a não inferioridade em termos de eficácia bem como a segurança do regime posológico “tratar e estender” (“*treat- and-extend*”) iniciado após 3 doses mensais consecutivas seguidas pela extensão do intervalo de tratamento para 2 meses vs. um regime posológico “tratar e estender” (“*treat- and-extend*”) iniciado após o primeiro ano de tratamento.

O estudo ARIES também explorou, tendo por base a decisão de investigador, a percentagem de doentes que receberam tratamento mais frequente do que a cada 8 semanas. Dos 269 doentes, 62 doentes receberam uma posologia mais frequente, pelo menos uma vez durante o decorrer do estudo. Estes doentes permaneceram no estudo e receberam o tratamento de acordo com a melhor avaliação clínica do investigador, mas não mais frequente do que a cada 4 semanas, podendo os seus intervalos de tratamento serem estendidos novamente mais tarde. Após a decisão de tratar com maior frequência, o intervalo médio de tratamento foi de 6,1 semanas. O BCVA na semana 104 foi inferior em doentes que receberam tratamento mais intensivo, pelo menos uma vez durante o decorrer do estudo, comparativamente com os doentes que não receberam e a alteração média da BCVA desde o início até ao final do estudo foi de  $+2,3 \pm 15,6$  letras. De entre os doentes tratados com maior frequência, 85,5% mantiveram a visão, ou seja, perderam menos de 15 letras e 19,4% ganharam 15 letras ou mais. O perfil de segurança dos doentes tratados com maior frequência do que a cada 8 semanas foi comparável aos dados de segurança do VIEW 1 e VIEW 2.

#### *Edema macular secundário a OVCR*

A segurança e eficácia de Eylea foram avaliadas em dois estudos aleatorizados, multicêntricos, com dupla ocultação, controlados com simulação da administração do fármaco em doentes com edema macular secundário a OVCR (COPERNICUS e GALILEO) com um total de 358 doentes tratados e avaliados quanto à eficácia (217 com Eylea). As idades dos doentes variaram entre 22 e 89 anos com uma média de 64 anos. Nos estudos de OVCR, aproximadamente 52% (112/217) dos doentes aleatorizados para tratamento com Eylea tinham uma idade igual ou superior a 65 anos e

aproximadamente 18% (38/217) tinham uma idade igual ou superior a 75 anos. Em ambos os estudos, os doentes foram atribuídos de forma aleatória numa razão de 3:2 para 2 mg de Eylea administrados em intervalos de 4 semanas (2Q4) ou para o grupo de controlo sujeitos a simulação da administração do fármaco em intervalos de 4 semanas até um total de 6 injeções.

Após 6 injeções mensais consecutivas, os doentes eram tratados apenas se satisfizessem os critérios de repetição do tratamento pré-especificado, com exceção dos doentes do grupo de controlo do estudo GALILEO que continuaram a receber simulação da administração do fármaco (controlo para controlo) até à semana 52. A partir desta fase, todos os doentes eram tratados se os critérios pré-especificados fossem cumpridos.

Em ambos os estudos, o objetivo de eficácia primário consistiu na proporção de doentes que ganharam pelo menos 15 letras na BCVA na semana 24 em comparação com o valor inicial. A alteração da acuidade visual na semana 24 comparada com o valor inicial foi uma variável secundária da eficácia.

A diferença entre grupos de tratamento foi estatisticamente significativa, favorecendo o Eylea em ambos os estudos. A melhoria máxima da acuidade visual foi atingida no mês 3 com subsequente estabilização da acuidade visual e da CTR até ao mês 6. A diferença estatisticamente significativa manteve-se até à semana 52.

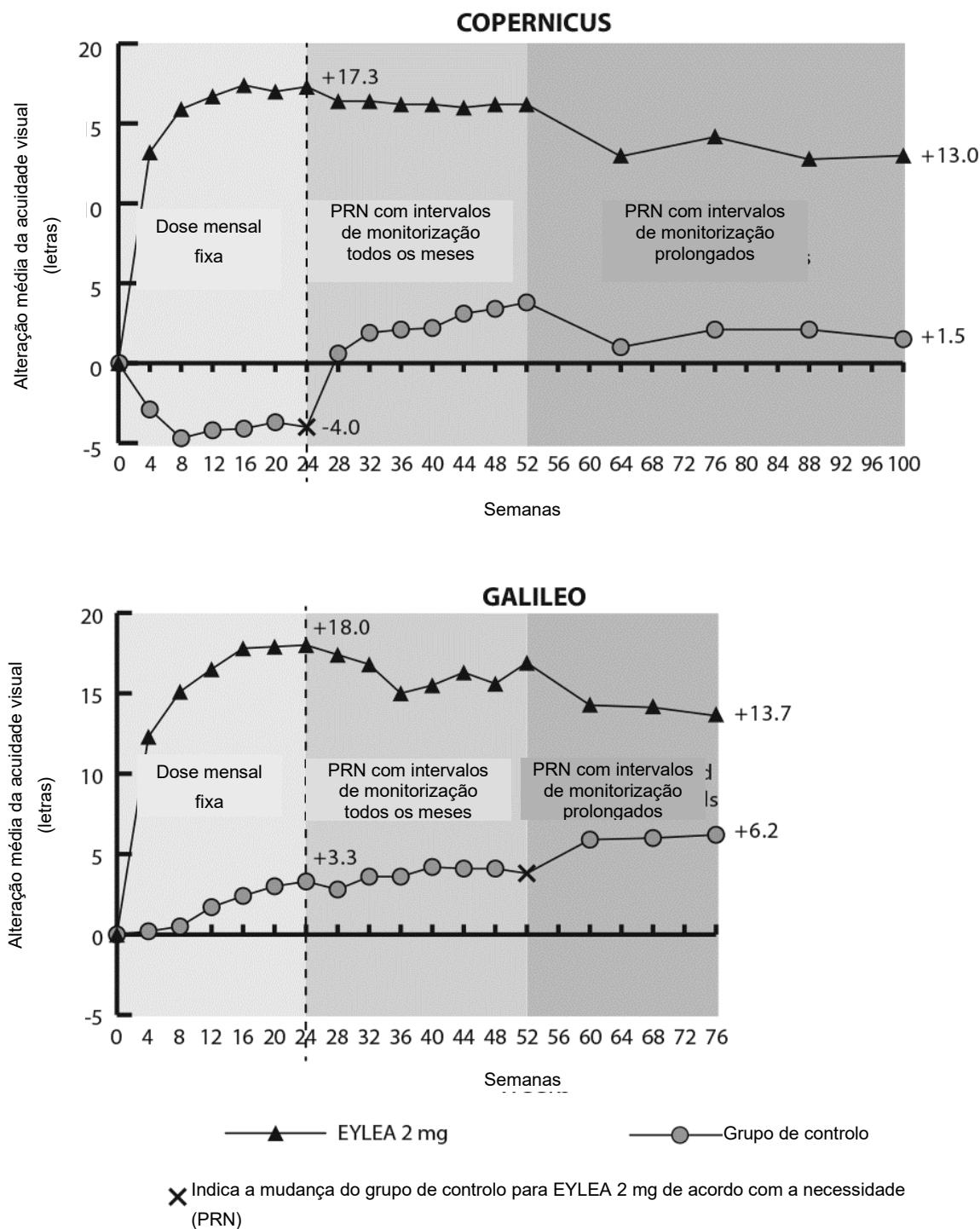
Os resultados detalhados da análise dos dois estudos são apresentados na Tabela 3 e Figura 2 seguintes.

**Tabela 3:** Resultados da eficácia na semana 24, semana 52 e semana 76/100 (Conjunto de Todas as Análises com a Última Observação Transportada [LOCF]<sup>C</sup>) nos estudos COPERNICUS e GALILEO

Resultados de eficácia	COPERNICUS						GALILEO					
	24 semanas		52 semanas		100 semanas		24 semanas		52 semanas		76 semanas	
	Eylea 2 mg Q4 (N = 114)	Controlo (N = 73)	Eylea 2 mg (N = 114)	Controlo <sup>E</sup> (N = 73)	Eylea <sup>F</sup> 2 mg (N = 114)	Controlo <sup>E,F</sup> (N = 73)	Eylea 2 mg Q4 (N = 103)	Controlo (N = 68)	Eylea 2 mg (N = 103)	Controlo (N = 68)	Eylea <sup>G</sup> 2 mg (N = 103)	Controlo <sup>G</sup> (N = 68)
Proporção de doentes com ganho ≥ 15 letras em relação ao valor inicial	56%	12%	55%	30%	49,1%	23,3%	60%	22%	60%	32%	57,3%	29,4%
Diferença ponderada <sup>A,B,E</sup> (IC 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		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 <sup>C</sup> medida pela pontuação de letras na tabela ETDRS <sup>C</sup> em relação ao valor inicial (DP)	17,3 (12,8)	-4,0 (18,0)	16,2 (17,4)	3,8 (17,1)	13,0 (17,7)	1,5 (17,7)	18,0 (12,2)	3,3 (14,1)	16,9 (14,8)	3,8 (18,1)	13,7 (17,8)	6,2 (17,7)
Diferença na média pelos mínimos quadrados (LS) <sup>A,C,D,E</sup> (IC 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		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 corresponde a Eylea 2 mg Q4 semanas menos controlo
- B) A diferença e o intervalo de confiança (IC) são calculados utilizando o teste de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) ajustado à região (América vs. resto do mundo para COPERNICUS e Europa vs. Ásia/Pacífico para GALILEO) e a categoria BCVA inicial ( $> 20/200$  e  $\leq 20/200$ )
- C) BCVA: *Best Corrected Visual Acuity* (Melhor Acuidade Visual Corrigida)  
ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (Estudo do Tratamento Precoce na Retinopatia Diabética)  
LOCF: Última Observação Transportada  
DP: Desvio padrão  
LS: Médias pelos mínimos quadrados obtidas por ANCOVA
- D) LS: Diferença média pelos mínimos quadrados e intervalo de confiança (IC) com base num modelo por ANCOVA, tendo como fatores: o grupo de tratamento, a região (América vs. resto do mundo para COPERNICUS e Europa vs. Ásia/Pacífico para GALILEO) e a categoria BCVA inicial ( $> 20/200$  e  $\leq 20/200$ )
- E) No estudo COPERNICUS, aos doentes do grupo de controlo podia ser administrado Eylea de acordo com a necessidade com uma frequência de 4 em 4 semanas durante a semana 24 até à semana 52; os doentes tinham visitas de 4 em 4 semanas.
- F) No estudo COPERNICUS, aos doentes do grupo de controlo e do grupo de Eylea 2 mg foi administrado Eylea 2 mg de acordo com a necessidade com uma frequência de 4 em 4 semanas com início na semana 52 até à semana 96; os doentes tinham visitas trimestrais obrigatórias, mas podem ter sido observados com uma frequência de 4 semanas se necessário.
- G) No estudo GALILEO, aos doentes do grupo de controlo e do grupo de Eylea 2 mg foi administrado Eylea 2 mg de acordo com a necessidade com uma frequência de 8 em 8 semanas com início na semana 52 até à semana 68; os doentes tinham visitas obrigatórias de 8 em 8 semanas.

**Figura 2:** Alteração média desde o Início até à Semana 76/100 na Acuidade Visual por Grupo de Tratamento nos Estudos COPERNICUS e GALILEO (Conjunto De Todas As Análises)



No GALILEO, 86,4% (n=89) no grupo Eylea e 79,4% (n=54) no grupo de simulação da administração do fármaco foram sujeitos a perfusão na OVCR, no início. Na semana 24 foi de 91,8% (n=89) no grupo Eylea e 85,5% (n=47) no grupo de simulação da administração do fármaco. Estas proporções foram mantidas na semana 76 com 84,3% (n=75) no grupo Eylea e 84,0% (n=42) no grupo de simulação da administração do fármaco.

No COPERNICUS, 67,5% (n=77) no grupo Eylea e 68,5% (n=50) no grupo de simulação da

administração do fármaco foram sujeitos a perfusão na OVRC, no início. Na semana 24 foi de 87,4% (n=90) no grupo Eylea e 58,6% (n=34) no grupo de simulação da administração do fármaco. Estas proporções foram mantidas na semana 100 com 76,8% (n=76) no grupo Eylea e 78% (n=39) no grupo de simulação de administração do fármaco. Os doentes no grupo de simulação da administração do fármaco foram elegíveis para serem administrados com Eylea a partir da semana 24.

Nos subgrupos de doentes sujeitos e não sujeitos a perfusão, o efeito benéfico do tratamento com Eylea na função visual foi semelhante nos valores iniciais. Os efeitos do tratamento noutros subgrupos avaliáveis (ex.: idade, sexo, raça, acuidade visual inicial, duração da OVCR) em cada estudo foi em geral consistente com os resultados nas populações em geral.

Na análise de dados combinados de GALILEO e COPERNICUS, Eylea demonstrou alterações clinicamente significativas do objetivo de eficácia secundário pré-especificado do Questionário da Função Visual do *National Eye Institute* (NEI VFQ-25) em relação aos valores iniciais. A magnitude destas alterações foi semelhante à que foi observada em estudos publicados, correspondendo a um ganho de 15 letras pela Melhor Acuidade Visual Corrigida (BCVA).

#### *Edema macular secundário a ORVR*

A segurança e eficácia de Eylea foram avaliadas num estudo aleatorizado, multicêntrico, com dupla simulação, controlado com comparador ativo em doentes com edema macular secundário a ORVR (VIBRANT) que incluiu Oclusão da Veia Hemi-Retiniana. Um total de 181 doentes foram tratados e avaliados quanto à eficácia (91 com Eylea). As idades dos doentes variaram entre 42 a 94 anos com uma média de 65 anos. No estudo da ORVR, aproximadamente 58% (53/91) dos doentes que foram aleatorizados para o tratamento com Eylea tinham idade igual ou superior a 65 anos e aproximadamente 23% (21/91) tinham idade igual ou superior a 75 anos. No estudo, os doentes foram atribuídos de forma aleatória numa razão de 1:1 para 2 mg de Eylea administrados de 8 em 8 semanas após 6 injeções mensais iniciais ou fotocoagulação laser administrada no início (grupo de controlo a laser). A partir da semana 12, pode administrar-se aos doentes do grupo de controlo a laser, fotocoagulação laser adicional (denominado tratamento a “laser de reforço”) com um intervalo mínimo de 12 semanas. Com base em critérios pré-especificados, a partir da semana 24, pode administrar-se aos doentes no grupo de laser, um tratamento de reforço com 2 mg de Eylea, administrado de 4 em 4 semanas durante 3 meses, seguido de 8 em 8 semanas.

No estudo VIBRANT, o objetivo de eficácia primário foi a proporção dos doentes que ganharam pelo menos 15 letras em BCVA na semana 24 comparativamente aos valores iniciais e o grupo Eylea foi superior ao controlo a laser.

No estudo VIBRANT, a alteração na acuidade visual na semana 24 comparativamente aos valores iniciais foi um objetivo de eficácia secundário e foi estatisticamente significativa a favor do Eylea. A evolução da melhoria visual foi rápida e a máxima melhoria foi atingida em 3 meses com manutenção do efeito até ao mês 12.

No grupo laser, a partir da semana 24 (controlo ativo/grupo Eylea 2mg), foi administrado tratamento de reforço com Eylea, a 67 doentes, que resultou numa melhoria da acuidade visual em cerca de 5 letras da semana 24 à 52.

Os resultados detalhados da análise do estudo VIBRANT são apresentados na Tabela 4 e Figura 3 seguintes.

**Tabela 4:** Resultados da eficácia na semana 24 e 52 (Conjunto de Todas as Análises com LOCF) no estudo VIBRANT

Resultados de eficácia	VIBRANT			
	24 Semanas		52 Semanas	
	Eylea 2mg Q4 (N = 91)	Controlo ativo (laser) (N = 90)	Eylea 2mg Q8 (N = 91) <sup>D)</sup>	Controlo ativo (laser)/Eylea 2mg <sup>E)</sup> (N = 90)
Proporção de doentes com ganho $\geq$ 15 letras em relação ao valor inicial (%)	52,7%	26,7%	57,1%	41,1%
Diferença ponderada <sup>A,B</sup> (%) (IC 95%) valor-p	26,6% (13,0; 40,1) p=0,0003		16,2% (2,0; 30,5) p=0,0296	
Alteração média da BCVA medida pela pontuação de letras na tabela ETDRS em relação ao valor inicial (DP)	17,0 (11,9)	6,9 (12,9)	17,1 (13,1)	12,2 (11,9)
Diferença na média pelos mínimos quadrados <sup>A,C)</sup> (IC 95%) valor-p	10,5 (7,1; 14,0) p<0,0001		5,2 (1,7; 8,7) p=0,0035 <sup>F)</sup>	

A) A diferença corresponde a Eylea 2 mg Q4 semanas menos Controlo Laser

B) A diferença e o intervalo de confiança (IC) 95% são calculados utilizando o esquema de ponderação de Mantel-Haenszel ajustado em função da região (América do Norte vs. Japão) e a categoria BCVA inicial ( $> 20/200$  e  $\leq 20/200$ )

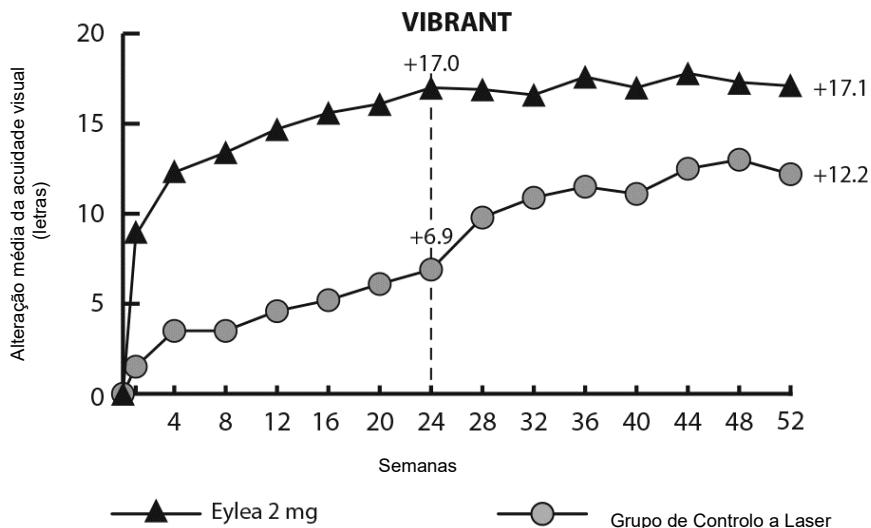
C) LS: Diferença média pelos mínimos quadrados e intervalo de confiança (IC) 95% com base num modelo por ANCOVA, com o grupo de tratamento, a categoria BCVA inicial ( $> 20/200$  e  $\leq 20/200$ ) e a região (América do Norte vs. Japão) como efeitos fixos e BCVA inicial como covariável

D) A partir da semana 24, o intervalo de tratamento, no grupo de tratamento do Eylea, foi prolongado para todos os indivíduos de 4 semanas para 8 semanas, até à semana 48

E) A partir da semana 24 os indivíduos do Grupo Laser podiam receber o tratamento de recurso com Eylea se tivessem pelo menos um critério pré-especificado de elegibilidade. No total, 67 indivíduos neste grupo receberam o tratamento de recurso com Eylea. Foi definido o regime fixo de tratamento de recurso de Eylea de três administrações de Eylea 2mg de 4 em 4 semanas seguido de injeções de 8 em 8 semanas

F) Valor-p nominal

**Figura 3:** Alteração Média da BCVA Medida pela Pontuação de Letras na Tabela ETDRS desde o Início até à Semana 52 no estudo VIBRANT



No início, a proporção de doentes sujeitos a perfusão no grupo Eylea e no grupo laser foi de 60% e 68%, respetivamente. Na semana 24, estas proporções foram de 80% e 67%, respetivamente. No grupo Eylea, a proporção dos doentes sujeitos a perfusão manteve-se até à semana 52. No grupo laser, quando os doentes foram elegíveis para o tratamento de recurso com Eylea, a partir da semana 24, a proporção de doentes sujeitos a perfusão aumentou para 78% na semana 52.

#### *Edema macular diabético*

A segurança e eficácia de Eylea foram avaliadas em dois estudos aleatorizados, multicêntricos, com dupla simulação, controlados com comparador ativo em doentes com EMD (VIVID<sup>DME</sup> e VISTA<sup>DME</sup>). Um total de 862 doentes, 576 com Eylea, foram tratados e avaliados quanto à eficácia. As idades dos doentes variaram entre 23 e 87 anos com uma média de 63 anos. Nos estudos de EMD, aproximadamente 47% (268/576) dos doentes aleatorizados para tratamento com Eylea tinham uma idade igual ou superior a 65 anos e aproximadamente 9% (52/576) tinham uma idade igual ou superior a 75 anos. A maioria dos doentes em ambos os estudos tinha diabetes Tipo II.

Em ambos os estudos, os doentes foram atribuídos de forma aleatória numa razão de 1:1:1 para 1 de 3 regimes posológicos:

- 1) Eylea administrado na dose de 2 mg de 8 em 8 semanas após 5 injeções mensais iniciais (Eylea 2Q8),
- 2) Eylea administrado na dose de 2 mg de 4 em 4 semanas (Eylea 2Q4), e
- 3) fotocoagulação macular com laser ( controlo com comparador ativo).

A partir da semana 24, os doentes que satisfizessem um limiar pré-especificado de perda de visão eram elegíveis para receber tratamento adicional: os doentes nos grupos de Eylea podiam receber laser e os doentes no grupo de controlo podiam receber Eylea.

Em ambos os estudos, o objetivo de eficácia primário consistiu na alteração média da BCVA na semana 52 e ambos os grupos de Eylea 2Q8 e Eylea 2Q4 demonstraram significado estatístico e foram superiores ao grupo de controlo. Este benefício manteve-se até à semana 100.

Os resultados detalhados da análise dos estudos VIVID<sup>DME</sup> e VISTA<sup>DME</sup> são apresentados na Tabela 5 e Figura 4 seguintes.

**Tabela 5:** Resultados da eficácia na semana 52 e na semana 100 (Conjunto de Todas as Análises com a Última Observação Transportada [LOCF]) nos estudos VIVID<sup>DME</sup> e VISTA<sup>DME</sup>

Resultados de eficácia	VIVID <sup>DME</sup>						VISTA <sup>DME</sup>					
	52 Semanas			100 Semanas			52 Semanas			100 Semanas		
	Eylea 2 mg Q8 <sup>A</sup> (N = 135)	Eylea 2 mg Q4 (N = 136)	Controlo ativo (laser) (N = 132)	Eylea 2 mg Q8 <sup>A</sup> (N = 135)	Eylea 2 mg Q4 (N = 136)	Controlo ativo (laser) (N = 132)	Eylea 2 mg Q8 <sup>A</sup> (N = 151)	Eylea 2 mg Q4 (N = 154)	Controlo ativo (laser) (N = 154)	Eylea 2 mg Q8 <sup>A</sup> (N = 151)	Eylea 2 mg Q4 (N = 154)	Controlo ativo (laser) (N = 154)
Alteração média da BCVA medida pela pontuação de letras na tabela ETDRS <sup>E</sup> em relação ao valor inicial	10,7	10,5	1,2	9,4	11,4	0,7	10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
Diferença na média pelos mínimos quadrados <sup>B,C,E</sup> (IC 97,5%)	9,1 (6,3; 11,8)	9,3 (6,5; 12,0)		8,2 (5,2; 11,3)	10,7 (7,6; 13,8)		10,45 (7,7; 13,2)	12,19 (9,4; 15,0)		10,1 (7,0; 13,3)	10,6 (7,1; 14,2)	
Proporção de doentes com ganho ≥ 15 letras em relação ao valor inicial	33%	32%	9%	31,1%	38,2%	12,1%	31%	42%	8%	33,1%	38,3%	13,0%
Diferença Ajustada <sup>D,C,E</sup> (IC 97,5%)	24% (13,5; 34,9)	23% (12,6; 33,9)		19,0% (8,0; 29,9)	26,1% (14,8; 37,5%)		23% (13,5; 33,1)	34% (24,1; 44,4)		20,1% (9,6; 30,6)	25,8% (15,1; 36,6)	

<sup>A</sup> Após início do tratamento com 5 injeções mensais

<sup>B</sup> A diferença média pelos mínimos quadrados e intervalo de confiança (IC) com base num modelo por ANCOVA, com base na medição inicial da BCVA como covariável e um fator para grupo de tratamento. Além disso, foi incluída a região (Europa/Austrália vs. Japão) como fator para VIVID<sup>DME</sup> e antecedentes de EM e/ou AVC como fator para VISTA<sup>DME</sup>

<sup>C</sup> A diferença é o grupo de Eylea menos o grupo de controlo ativo (laser)

<sup>D</sup> A diferença com o intervalo de confiança (IC) e o teste estatístico é calculada utilizando o esquema de ponderação de Mantel-Haenszel ajustado em função da região (Europa/Austrália vs. Japão) para VIVID<sup>DME</sup> e história clínica de EM ou AVC para VISTA<sup>DME</sup>

<sup>E</sup> BCVA: Best Corrected Visual Acuity (Melhor Acuidade Visual Corrigida)

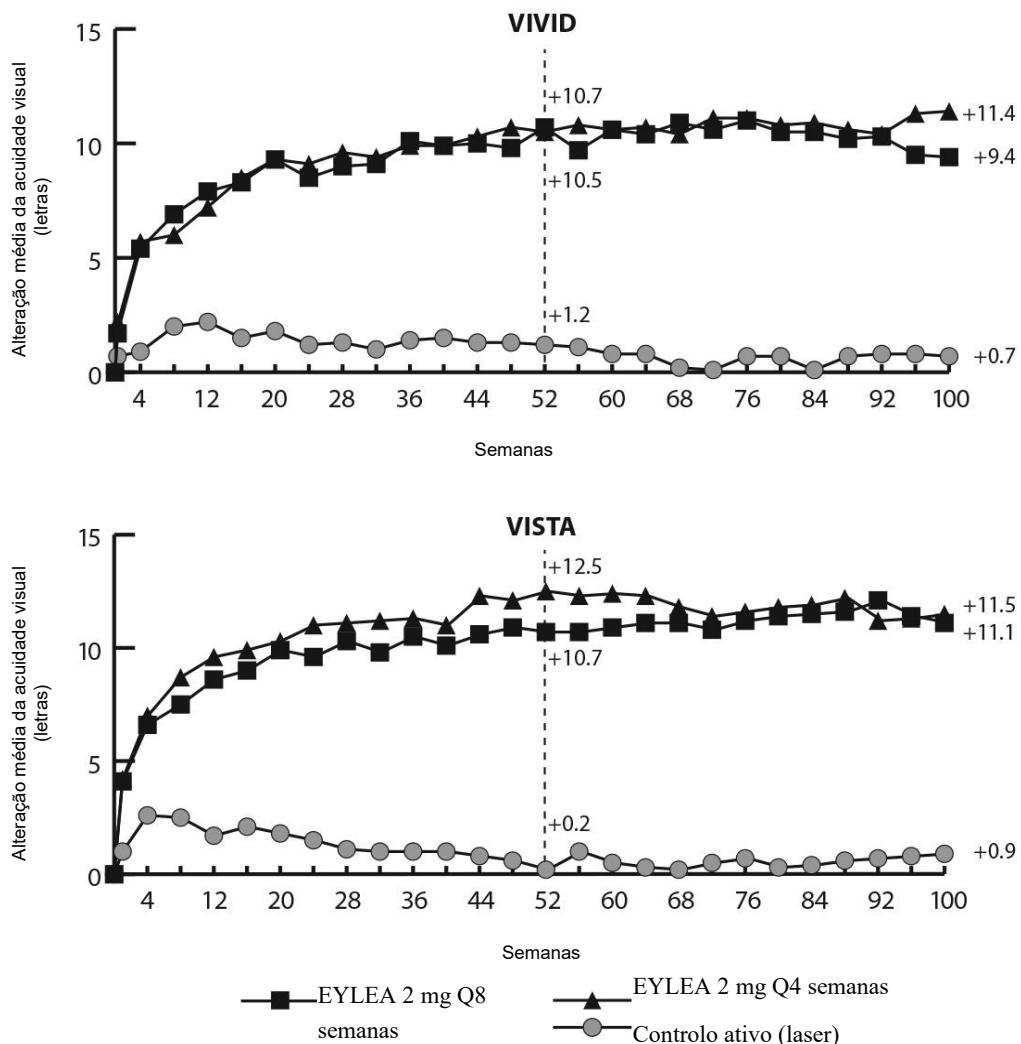
ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (Estudo do tratamento precoce na Retinopatia Diabética)

LOCF: Última observação transportada

LS: Médias pelos mínimos quadrados obtidas por ANCOVA

IC: Intervalo de confiança

**Figura 4:** Alteração Média da BCVA Medida pela Pontuação de Letras na Tabela ETDRS desde o Início até à Semana 100 nos Estudos VIVID<sup>DME</sup> e VISTA<sup>DME</sup>



Os efeitos do tratamento em subgrupos avaliáveis (ex.: idade, sexo, raça, HbA1c inicial, acuidade visual inicial, terapêutica anti-VEGF anterior) em cada estudo e na análise combinada foram geralmente consistentes com os resultados nas populações em geral.

Nos estudos VIVID<sup>DME</sup> e VISTA<sup>DME</sup>, 36 (9%) e 197 (43%) doentes receberam terapêutica anti-VEGF anterior, respetivamente, com um período sem tratamento de 3 meses ou mais longo. Os efeitos do tratamento no subgrupo de doentes que tinham sido anteriormente tratados com um inibidor do VEGF foram semelhantes aos observados em doentes sem exposição anterior a um inibidor do VEGF.

Os doentes com doença bilateral foram elegíveis para receberem tratamento anti-VEGF no outro olho se fosse determinado ser necessário pelo médico. No estudo VISTA<sup>DME</sup>, 217 (70,7%) dos doentes de Eylea receberam bilateralmente injeções de Eylea até à semana 100; no estudo VIVID<sup>DME</sup>, 97 (35,8%) dos doentes de Eylea receberam um tratamento anti-VEGF diferente no outro olho.

Um ensaio comparativo independente (Protocolo T DRCR.net - *Diabetic Retinopathy Clinical Research Network*) utilizou um regime posológico flexível baseado no rigor da OCT e nos critérios de repetição de tratamento da visão. No grupo de tratamento de afibercept (n=224) na semana 52, este regime de tratamento resultou na administração de uma média de 9,2 injeções aos doentes, o que é semelhante ao número de doses administradas no grupo Eylea 2Q8 no VIVID<sup>DME</sup> e VISTA<sup>DME</sup>, enquanto que a eficácia geral no grupo de tratamento de afibercept no Protocolo T foi comparável ao grupo Eylea 2Q8 no VIVID<sup>DME</sup> e VISTA<sup>DME</sup>. Foi observado no Protocolo T um ganho médio de 13,3

letras, com 42% dos doentes a ganhar pelo menos 15 letras na visão em relação ao valor inicial. As conclusões de segurança demonstraram que a incidência global de acontecimentos adversos oculares e não oculares (incluindo ATEs) foram comparáveis em todos os grupos de tratamento de cada um dos estudos e entre os estudos.

VIOLET, um estudo multicêntrico de 100 semanas, aleatorizado, aberto, com controlo ativo em doentes com EMD comparou três diferentes regimes posológicos de Eylea 2 mg para o tratamento da EMD após pelo menos um ano de tratamento em intervalos fixos, em que o tratamento foi iniciado com 5 doses consecutivas mensais seguida por uma dose a cada 2 meses. O estudo avaliou a não inferioridade de Eylea 2 mg doseado de acordo com o regime “tratar e estender” (“*treat- and-extend*”) (2T&E em que os intervalos de injeções foram mantidos com um mínimo de 8 semanas e gradualmente estendidos com base nos resultados anatómicos e clínicos) e Eylea 2 mg doseado como necessário (2PRN em que os doentes foram observados a cada 4 semanas e injetados quando necessário tendo por base os resultados anatómicos e clínicos), comparativamente ao Eylea 2 mg doseado a cada 8 semanas (2Q8) para o segundo e terceiro ano de tratamento.

O objetivo primário de eficácia (alteração da BCVA desde o início até à semana 52) foi de  $0,5 \pm 6,7$  letras no grupo 2T&E e  $1,7 \pm 6,8$  letras no grupo 2PRN comparativamente a  $0,4 \pm 6,7$  letras no grupo 2Q8, alcançando a não inferioridade estatística ( $p < 0,0001$  para ambas as comparações; margem de NI de 4 letras). As alterações da BCVA desde o início à 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 comparativamente a  $0,1 \pm 7,2$  letras no grupo 2Q8.

O número médio de injeções durante as 100 semanas foi de 12,3, 10,0 e 11,5 para o 2Q8fix, 2T&E e 2PRN, respetivamente.

Os perfis de segurança ocular e sistémico em todos os 3 grupos de tratamento foram similares aos observados nos estudos de referência VIVID e VISTA.

No grupo 2T&E, os incrementos e decrementos para os intervalos de injeção foram ao critério do investigador; foram recomendados no estudo incrementos de 2 semanas.

#### *Neovascularização coroideia miópica*

A segurança e eficácia de Eylea foram avaliadas num estudo aleatorizado, multicêntrico, com dupla ocultação, com controlo com simulação da administração do fármaco, em doentes asiáticos sem exposição anterior em doentes com NVC miópica. Um total de 121 doentes foram tratados e avaliados quanto à eficácia (90 com Eylea). As idades dos doentes variaram entre 27 e 83 anos com uma média de 58 anos. No estudo NVC miópica, aproximadamente 36% (33/91) dos doentes aleatorizados para o tratamento com Eylea tinham idade igual ou superior a 65 anos e aproximadamente 10% (9/91) tinham idade igual ou superior a 75 anos.

Os doentes foram atribuídos aleatoriamente numa razão de 3:1 a receberem 2 mg de Eylea por via intravítreia ou injeções de simulação da administração do fármaco administrados uma vez no início com injeções adicionais administradas todos os meses no caso de persistência ou recorrência da doença até à semana 24, altura em que foi avaliado o objetivo primário.-Na semana 24, os doentes que tinham sido inicialmente aleatorizados para simulação da administração do fármaco foram elegíveis a receberem a primeira dose de Eylea. Em seguida, os doentes dos dois grupos continuaram a ser elegíveis para injeções adicionais no caso de persistência ou recorrência da doença.

A diferença entre grupos de tratamento foi estatisticamente significativa a favor de Eylea no que respeita ao objetivo de eficácia primário (alteração na BCVA) e ao objetivo de eficácia secundário (proporção de doentes que ganharam pelo menos 15 letras na BCVA) na semana 24 em comparação com o valor inicial. As diferenças entre os dois objetivos mantiveram-se até à semana 48.

Os resultados detalhados da análise do estudo MIRROR são apresentados abaixo na Tabela 6 e Figura 5.

**Tabela 6:** Resultados da eficácia na semana 24 (análise primária) e na semana 48 no estudo MYRROR (Conjunto de Todas as Análises com a Última Observação Transportada [LOCF]<sup>A)</sup>

Resultados de eficácia	MYRROR			
	24 semanas		48 semanas	
	Eylea 2 mg (N = 90)	Controlo com simulação (N = 31)	Eylea 2 mg (N = 90)	Controlo com simulação/ Eylea 2 mg (N = 31)
Alteração média da BCVA <sup>B)</sup> medida pela tabela da pontuação de letras ETDRS em relação ao valor inicial (DP) <sup>B)</sup>	12,1 (8,3)	-2,0 (9,7)	13,5 (8,8)	3,9 (14,3)
Diferença na média pelos mínimos quadrados <sup>C,D,E)</sup> (IC 95%)	14,1 (10,8; 17,4)		9,5 (5,4; 13,7)	
Proporção de doentes com ganho ≥ 15 letras em relação ao valor inicial	38,9%	9,7%	50,0%	29,0%
Diferença ponderada <sup>D,F)</sup> (IC 95%)	29,2% (14,4; 44,0)		21,0% (1,9; 40,1)	

A) LOCF: Última observação transportada

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

ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (Estudo do tratamento precoce na Retinopatia Diabética)

DP: Desvio padrão

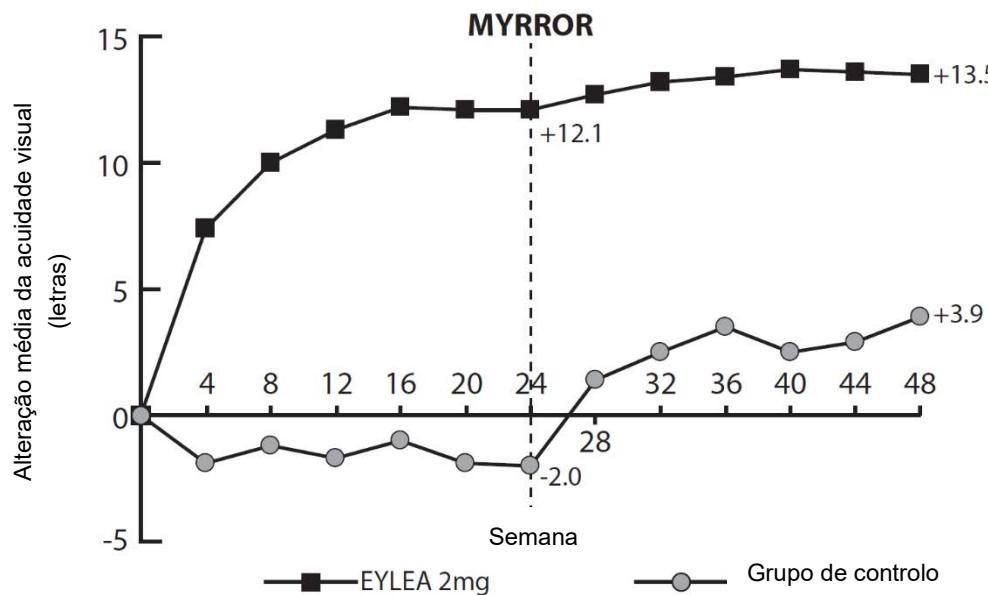
C) LS: Médias pelos mínimos quadrados obtidas por ANCOVA

D) IC: Intervalo de confiança

E) LS: Diferença média pelos mínimos quadrados e IC 95% com base num modelo por ANCOVA, com o grupo de tratamento e o país (designação dos países) como efeitos fixos e a BCVA inicial como covariante.

F) A diferença e o IC 95% são calculados utilizando o teste de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) ajustado ao país (designação dos países)

**Figura 5:** Alteração média desde o Início até à Semana 48 na Acuidade Visual por Grupo de Tratamento no estudo MYRROR (Conjunto de Todas as Análises, LOCF)



#### População pediátrica

##### *Retinopatia da prematuridade (ROP)*

A eficácia, segurança e tolerabilidade de Eylea 0,4 mg para o tratamento da ROP nos recém-nascidos prematuros foram avaliadas com base nos dados de 6 meses do estudo multicêntrico, aleatorizado, de 2 braços, de grupo paralelo aberto FIREFLYE, que foi desenhado para avaliar o Eylea 0,4 mg administrado como injeção intravítreo em comparação com a terapia a laser de fotocoagulação (laser). Os doentes elegíveis, não submetidos a tratamento da ROP, foram classificados, de acordo com a Classificação Internacional para a Retinopatia da Prematuridade, em que pelo menos um olho apresenta um dos seguintes aspectos:

- ROP Zona I Estágio 1+, 2+, 3 ou 3+, ou
- ROP Zona II Estágio 2+ ou 3+, ou
- ROP-PA (ROP posterior agressiva)

Os doentes elegíveis tinham uma idade gestacional máxima no nascimento de 32 semanas ou um peso máximo no nascimento de 1.500 g. Os doentes pesavam >800 g no dia do tratamento.

Os doentes foram aleatorizados numa razão 2:1 para receber Eylea 0,4 mg intravítreo ou terapia a laser. Os 113 doentes tratados no início do estudo (Eylea 0,4 mg n= 75; laser n=38) foram avaliados no que respeita à análise de eficácia primária.

O sucesso do tratamento foi definido como a ausência da ROP ativa e resultados estruturais não favoráveis em ambos os olhos nas 24 semanas após o início do tratamento em estudo. O critério de sucesso (não inferioridade da terapêutica com Eylea 0,4 mg em relação à terapêutica convencional a laser) não foi estatisticamente atingido, embora o sucesso do tratamento tenha sido ligeiro e numericamente superior com Eylea 0,4 mg (85,5%) em comparação com o laser (82,1%) nas 24 semanas. Contudo, os dados disponíveis de crianças com 2 anos de idade no estudo de extensão FIREFLYE NEXT (54 crianças: 36 no grupo Eylea 0,4 mg e 18 no grupo laser) tendem a confirmar a eficácia de longa duração do Eylea 0,4 mg.

A maioria dos doentes tratados com Eylea 0,4 mg recebeu uma única injeção por olho (78,7%) e foi tratada bilateralmente (94,7%). Nenhum doente recebeu mais do que 2 injeções por olho.

**Tabela 7: Resultados na semana 24 (FIREFLYE)**

	Sucesso do tratamento				
Tratamento	Probabilidade estimada de resposta <sup>1</sup>	IC 90% <sup>2</sup>	Comparação	Diferença no tratamento <sup>1</sup>	IC 90% <sup>2,3</sup>
Eylea 0,4 mg (N=75)	85,5%	(78,0%, 91,3%)	Eylea 0,4 mg vs laser	3,4%	(-8%, 16,2%)
Laser (N=38)	82,1%	(70,5%, 90,8%)			

Resultados baseados numa análise Bayesiana usando distribuições à priori não informativas.

<sup>1</sup> Mediana da distribuição posterior

<sup>2</sup> IC: Intervalo de confiança

<sup>3</sup> Critério de sucesso: Limite inferior de IC 90% acima de -5%

Durante as 24 semanas do estudo, uma proporção menor de doentes no grupo Eylea 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%).

Os resultados estruturais desfavoráveis foram notificados numa proporção semelhante de doentes no grupo Eylea 0,4 mg (6 doentes, 8%) em comparação com o laser (3 doentes, 7,9%).

### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Eylea em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento da DMI húmida, da OVCR, ORVR, do EMD e da NVC miópica (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica). Além disso, a Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Eylea nos seguintes subgrupos da população pediátrica com ROP: recém-nascidos de termo, lactentes, crianças e adolescentes.

### **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

Eylea é administrado diretamente no vítreo para exercer efeitos locais no olho.

#### Absorção / Distribuição

O afibercept é absorvido lentamente do olho para a circulação sistémica após administração intravítreo e é observado predominantemente na circulação sistémica sob a forma de um complexo estável, inativo com o VEGF; contudo, apenas o “afibercept livre” tem capacidade para se ligar ao VEGF endógeno.

Num subestudo farmacocinético em 6 doentes com DMI húmida neovascular com amostragens frequentes, as concentrações plasmáticas máximas de afibercept livre ( $C_{max}$  sistémica) foram baixas, com uma média de aproximadamente 0,02 microgramas/ml (variando entre 0 a 0,054) no período de 1 a 3 dias após uma injeção intravítreo de 2 mg, e foram indetectáveis duas semanas após a administração em quase todos os doentes. O afibercept não se acumula no plasma quando administrado por via intravítreo a cada 4 semanas.

A concentração plasmática máxima média de afibercept livre é aproximadamente 50 a 500 vezes menor do que a concentração de afibercept necessária para inibir a atividade biológica do VEGF sistémico em 50% em modelos animais, nos quais se observaram alterações da pressão arterial depois

dos níveis circulantes de afibercept livre terem atingido aproximadamente 10 microgramas/ml, voltando aos valores iniciais quando os níveis diminuíram para menos de aproximadamente 1 micrograma/ml. Num estudo com voluntários saudáveis, estimou-se que após a administração intravítreia de 2 mg a doentes, a concentração plasmática máxima média de afibercept livre é mais do que 100 vezes menor do que a concentração de afibercept necessária para diminuir para metade o nível máximo de VEGF sistémico ligado (2,91 microgramas/ml). Deste modo, os efeitos farmacodinâmicos sistémicos, como, por exemplo, alteração da pressão arterial, são improváveis.

Nos subestudos farmacocinéticos em doentes com OVCR, ORVR, EMD ou NVC miópica, as  $C_{max}$  médias de afibercept livre no plasma foram similares com valores no intervalo de 0,03 a 0,05 microgramas/ml e com valores individuais que não excedem 0,14 microgramas/ml. A partir daqui, geralmente num período de uma semana, as concentrações plasmáticas de afibercept livre diminuíram para valores inferiores ou próximos do limite inferior de quantificação; em todos os doentes, após 4 semanas, foram atingidas concentrações indetectáveis antes da próxima administração.

#### Eliminação

Como Eylea é uma terapêutica à base de proteínas, não foram realizados estudos do metabolismo.

O afibercept livre liga-se ao VEGF para formar um complexo inerte, estável. Tal como com outras proteínas grandes, é de prever que as formas livre e ligada de afibercept sejam eliminadas por catabolismo proteolítico.

#### Compromisso renal

Não foram realizados estudos especiais com Eylea em doentes com compromisso renal.

A análise farmacocinética de doentes no estudo VIEW2, dos quais 40% tinham compromisso renal (24% ligeiro, 15% moderado e 1% grave), não revelou quaisquer diferenças no que respeita às concentrações plasmáticas do fármaco ativo após administração intravítreia a cada 4 ou 8 semanas.

Observaram-se resultados semelhantes em doentes com OVCR no estudo GALILEO, em doentes com EMD no estudo VIVID<sup>DME</sup> e em doentes com NVC miópica no estudo MYRROR.

#### População pediátrica

As propriedades farmacocinéticas de afibercept foram avaliadas em recém-nascidos prematuros com ROP numa dose de 0,4 mg de afibercept (por olho). Após a injeção intravítreia, as concentrações de afibercept livre e ligado foram superiores às observadas em doentes adultos com DMI húmida que receberam 2 mg (num olho) mas inferiores, após a administração i.v., à dose máxima tolerada de 1 mg/kg em doentes adultos. As concentrações médias de afibercept livre diminuíram para aproximadamente 0,13 microgramas/ml na semana 4 após a administração. As concentrações plasmáticas de afibercept livre diminuíram para valores abaixo ou próximos do limite inferior de quantificação, em aproximadamente 8 semanas. As concentrações médias de afibercept ligado e ajustado aumentaram até 1,34 microgramas/ml na semana 4 e diminuíram posteriormente. Uma análise exploratória PK/PD não mostrou relação entre as concentrações sistémicas de afibercept e os efeitos farmacodinâmicos, tais como as alterações na pressão arterial.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Apenas se observaram efeitos em estudos não clínicos de toxicidade de dose repetida em níveis de exposição sistémica considerados suficientemente excessivos em relação ao nível máximo de exposição humana, após administração intravítreia na dose clínica prevista, pelo que se consideram pouco relevantes para a utilização clínica.

Observaram-se erosões e ulcerações do epitélio respiratório nos cornetos nasais, em macacos tratados com afibercept por administração intravítreia, em exposições sistémicas que excedem a exposição humana máxima. No Nível de Efeito Adverso Não Observado (NOAEL) de 0,5 mg/olho em macacos, a exposição sistémica para afibercept livre foi 42 e 56 vezes mais elevada com base na  $C_{max}$  e na

AUC, quando comparado aos valores correspondentes observados nos doentes adultos e 2 vezes superiores com base na C<sub>max</sub> quando comparada com os valores correspondentes observados nos recém-nascidos prematuros.

Não se estudaram os efeitos sobre o potencial mutagénico e carcinogénico de aflibercept.

Em estudos de desenvolvimento embriofetal em coelhos gestantes demonstrou-se um efeito do aflibercept no desenvolvimento intrauterino tanto com a administração intravenosa (3 a 60 mg/kg) como com a administração subcutânea (0,1 a 1 mg/kg). O NOAEL materno foi na dose de 3 mg/kg ou 1 mg/kg, respetivamente. Não se identificou um NOAEL no desenvolvimento. Na dose de 0,1 mg/kg, as exposições sistémicas baseadas na C<sub>max</sub> e na AUC cumulativa de aflibercept livre foram respetivamente de cerca de 17 e 10 vezes mais elevadas, em comparação com os valores correspondentes observados no ser humano após uma dose intravítreia de 2 mg.

Os efeitos sobre a fertilidade de machos e fêmeas foram avaliados como parte de um estudo de 6 meses em macacos com administração intravenosa de aflibercept em doses que variaram entre 3 e 30 mg/kg. Observaram-se ausência ou irregularidade das menstruações associadas a alterações dos níveis hormonais reprodutivos em fêmeas e alterações da morfologia e motilidade dos espermatozoides em todos os níveis de dose. Com base na C<sub>max</sub> e na AUC de aflibercept livre observadas com a dose intravenosa de 3 mg/kg, as exposições sistémicas foram respetivamente de cerca de 4.900 e 1.500 vezes mais elevadas, do que a exposição observada no ser humano após uma dose intravítreia de 2 mg. Todas as alterações foram reversíveis.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Polissorbato 20 (E 432)  
Fosfato de sódio di-hidrogenado, monohidratado (para ajuste do pH)  
Fosfato dissódico hidrogenado, heptahidratado (para ajuste do pH)  
Cloreto de sódio  
Sacarose  
Água para preparações injetáveis

### **6.2 Incompatibilidades**

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

### **6.3 Prazo de validade**

2 anos

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar no frigorífico (2°C a 8°C).  
Não congelar.  
Conservar na embalagem de origem a fim de proteger da luz.

O blister não aberto pode ser conservado fora do frigorífico abaixo de 25°C até 24 horas. Após abertura do blister, prossiga em condições assépticas.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Solução numa seringa pré-cheia (vidro tipo I) marcada com uma linha de dosagem, com uma rolha tipo êmbolo (borracha elastomérica) e um adaptador de fecho Luer com uma tampa na ponta da extremidade (borracha elastomérica). Cada seringa pré-cheia contém um volume extraível de pelo menos 0,09 ml. Embalagem com apresentação de 1 seringa pré-cheia.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

A seringa pré-cheia é apenas para administração única apenas num olho. A extração de doses múltiplas da seringa pré-cheia pode aumentar o risco de contaminação e a subsequente infecção. Não abra o blister da seringa pré-cheia estéril fora da sala de administração limpa. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

A seringa pré-cheia contém mais do que a dose recomendada de 2 mg de afibbercept (equivalente a 0,05 ml) para doentes adultos e 0,4 mg de afibbercept (equivalente a 0,01 ml) para recém-nascidos prematuros. Ver as seguintes secções “Utilização na população adulta” e “Utilização na população pediátrica”.

Antes da administração, a solução deve ser inspecionada visualmente para deteção de partículas estranhas e/ou descoloração ou qualquer alteração do aspeto físico. Na eventualidade de algum destes casos se observar, eliminate o medicamento.

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

### ***Instruções de utilização da seringa pré-cheia:***

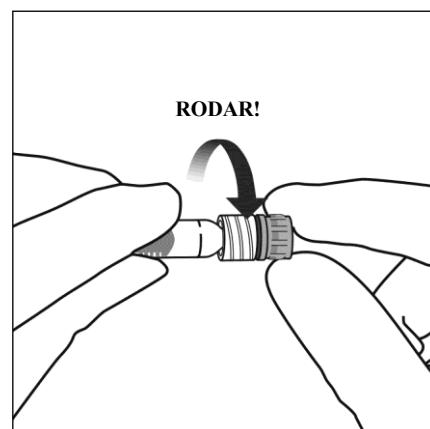
#### **Utilização na população pediátrica**

Para preparar a seringa pré-cheia para a administração em recém-nascidos prematuros, siga os passos 1 e 2 abaixo e depois siga as instruções de utilização incluídas na embalagem do dispositivo de dosagem pediátrico PICLEO.

#### **Utilização em população pediátrica**

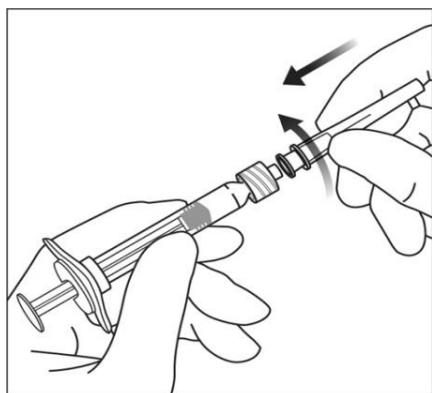
Para preparar a seringa pré-cheia para a administração em adultos, siga todos os passos seguintes.

1. Quando estiver pronto para administrar Eylea, abra a embalagem exterior e remova o blister esterilizado. Descole cuidadosamente para abrir o blister garantindo a esterilidade do seu conteúdo. Mantenha a seringa no tabuleiro estéril até estar pronto para a montagem.
2. Utilizando uma técnica asséptica, remova a seringa do blister esterilizado.
3. Para remover a tampa da seringa, segure na seringa com uma mão enquanto utiliza a outra mão para agarrar na tampa da seringa com o polegar e o indicador. Atenção: Deve rodar (não tirar) a tampa da seringa.

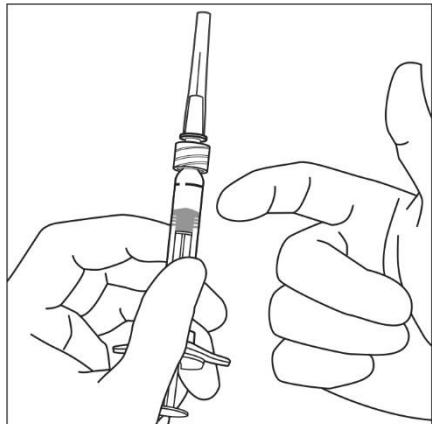


4. Para evitar comprometer a esterilidade do medicamento, não puxe pelo êmbolo.

- Utilizando uma técnica asséptica, rode com firmeza a agulha para injeção introduzindo-a na extremidade da seringa de fecho Luer.

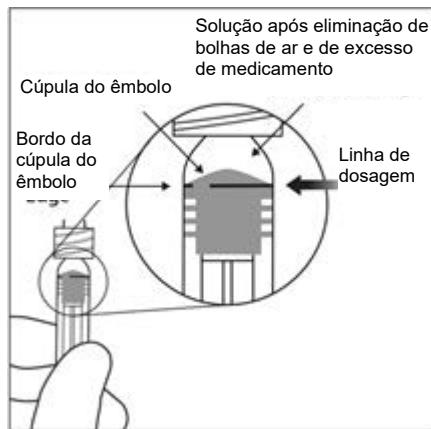
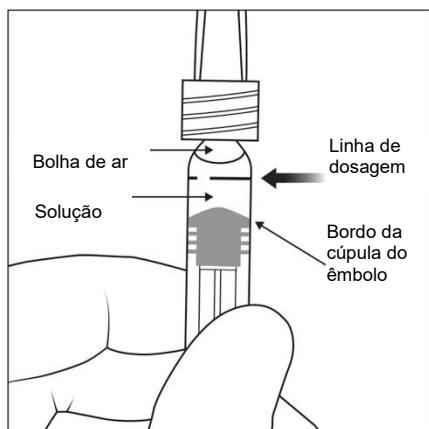


- Segurando na seringa com a agulha a apontar para cima, inspecione a seringa para verificar se existem bolhas. Se existirem bolhas, bata suavemente na seringa com o dedo até as bolhas subirem para o topo.



- O excesso de volume tem de ser eliminado antes da administração. Para eliminar todas as bolhas e expelir o excesso de medicamento, prima lentamente o êmbolo para alinhar a base da cúpula do êmbolo (não a extremidade da cúpula) com a linha de dosagem da seringa (equivalente a 0,05 ml i.e. 2 mg de aflibercept).

**Nota:** Este posicionamento exato do êmbolo é muito importante, porque o posicionamento incorreto do êmbolo pode levar a uma administração superior ou inferior à dose indicada.



- Injete enquanto pressiona cuidadosamente o êmbolo e com uma pressão constante. Não aplique uma pressão adicional quando o êmbolo atingir a parte de baixo da seringa. **Não administre qualquer solução residual observada na seringa.**
- A seringa pré-cheia é apenas para utilização única. A extração de doses múltiplas de uma seringa pré-cheia pode aumentar o risco de contaminação e infecção subsequente.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

**7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Alemanha

**8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/12/797/001

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 22 novembro 2012

Data da última renovação: 13 julho 2017

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Eylea 40 mg/ml solução injetável num frasco para injetáveis.

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

1 ml de solução injetável contém 40 mg de afibbercept\*.

Um frasco contém um volume extraível de pelo menos 0,1 ml, equivalente a pelo menos 4 mg de afibbercept. Isto proporciona uma quantidade utilizável para administração de uma dose única de 0,05 ml contendo 2 mg de afibbercept.

\*Proteína de fusão constituída por porções dos domínios extracelulares dos recetores 1 e 2 do VEGF (Fator de Crescimento Endotelial Vascular) humano fundidas com a porção Fc da IgG1 humana e produzida em células K1 do ovário de hamster chinês (CHO) por tecnologia de ADN recombinante.

### Excipiente com efeito conhecido

Cada ml de solução injetável contém 0,3 mg de polissorbato 20 (E432).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Solução injetável (injeção)

A solução é límpida, incolor a amarelo pálido e iso-osmótica.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Eylea é indicado em adultos para o tratamento de

- degenerescência macular relacionada com a idade (DMI) neovascular (húmida) (ver secção 5.1),
- perda da visão devida a edema macular secundário a oclusão da veia retiniana (Oclusão de Ramo da Veia Retiniana (ORVR) ou Oclusão da Veia Central da Retina (OVCR)) (ver secção 5.1),
- perda da visão devida a edema macular diabético (EMD) (ver secção 5.1),
- perda da visão devida a neovascularização coroideia associada à miopia patológica (NVCM) (ver secção 5.1).

### **4.2 Posologia e modo de administração**

Eylea é apenas para injeção intravítreos.

Eylea deve ser administrado apenas por um médico qualificado, com experiência na administração de injeções intravítreas.

## Posologia

### *DMI húmida*

A dose recomendada para Eylea é de 2 mg de afibercept, equivalente a 0,05 ml.

O tratamento com Eylea é iniciado com uma injeção por mês durante três doses consecutivas. O intervalo de tratamento é depois prolongado para dois meses.

Com base na avaliação médica dos resultados visuais e/ou anatómicos, o intervalo entre tratamentos pode ser mantido por dois meses ou ser prolongado, utilizando um regime posológico “tratar e estender” (“*treat and extend*”), em que os intervalos das injeções são aumentados em incrementos de 2 ou 4 semanas, a fim de manter os resultados visuais e/ou anatómicos estáveis.

Caso os resultados visuais e/ou anatómicos se deteriorem, o intervalo de tratamento deve ser reduzido em conformidade.

Não há necessidade de monitorização entre as injeções. Com base na avaliação médica, o esquema de monitorização de visitas pode ser mais frequente do que as visitas para injeções.

Não foram estudados intervalos de tratamento superiores a quatro meses ou inferiores a 4 semanas entre as injeções (ver secção 5.1).

### *Edema macular secundário a OVR (Oclusão de Ramo da Veia Retiniana (ORVR) ou Oclusão da Veia Central da Retina (OVCR))*

A dose recomendada para Eylea é de 2 mg de afibercept, equivalente a 0,05 ml.

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

Se os resultados visuais e anatómicos indicarem que o doente não está a beneficiar com a continuação do tratamento, Eylea deve ser interrompido.

O tratamento mensal continua até a acuidade visual máxima ser atingida e/ou não existam sinais de atividade de doença. Poderão ser necessárias três ou mais injeções mensais consecutivas.

O tratamento pode posteriormente continuar com um regime de “tratar e estender” (“*treat and extend*”) aumentando gradualmente os intervalos de tratamento a fim de manter os resultados visuais e/ou anatómicos estáveis. Contudo existem dados insuficientes para concluir sobre a duração destes intervalos. Caso os resultados visuais e/ou anatómicos se deteriorem, o intervalo de tratamento deve ser reduzido em conformidade.

O esquema de monitorização e tratamento deve ser determinado pelo médico assistente com base na resposta individual do doente.

A monitorização da atividade da doença pode incluir exame clínico, avaliação funcional ou técnicas de imagem (ex.: tomografia de coerência ótica ou angiografia fluoresceína).

### *Edema macular diabético*

A dose recomendada para Eylea é de 2 mg de afibercept, equivalente a 0,05 ml.

O tratamento com Eylea é iniciado com uma injeção por mês durante cinco doses consecutivas, seguido de uma injeção a cada dois meses.

Com base na avaliação do médico quanto aos resultados visuais e/ou anatómicos, o intervalo entre tratamentos pode ser mantido em 2 meses ou individualizado, tal como com um regime posológico

“tratar e estender” (“*treat and extend*”), em que os intervalos de tratamento são normalmente aumentados em incrementos de 2 semanas a fim de manter os resultados visuais e/ou anatómicos estáveis. Existem dados limitados para intervalos de tratamentos superiores a 4 meses. Caso os resultados visuais e/ou anatómicos se deteriorem, o intervalo de tratamento deve ser reduzido em conformidade. Não foram estudados intervalos de tratamento inferiores a 4 semanas (ver secção 5.1).

O esquema de monitorização deve ser determinado pelo médico assistente.

Se os resultados visuais e anatómicos indicarem que o doente não está a beneficiar com a continuação do tratamento, Eylea deve ser interrompido.

#### *Neovascularização coroideia miópica*

A dose recomendada para Eylea é de uma única injeção intravítreia de 2 mg de afibercept, equivalente a 0,05 ml.

Poderão ser administradas doses adicionais se os resultados visuais e anatómicos indicarem que a doença persiste. As recorrências devem ser tratadas como nova manifestação da doença.

O esquema de monitorização deve ser determinado pelo médico assistente.

O intervalo entre duas doses não deve ser inferior a um mês.

#### Populações especiais

##### *Compromisso hepático e/ou renal*

Não foram realizados estudos específicos com Eylea em doentes com compromisso hepático e/ou renal.

Os dados disponíveis não sugerem a necessidade de ajustes posológicos com Eylea nestes doentes (ver secção 5.2).

##### *População idosa*

Não são necessárias considerações especiais. A experiência é limitada em doentes com idade superior a 75 anos com EMD.

##### *População pediátrica*

A segurança e a eficácia de Eylea em crianças e adolescentes não foram estabelecidas. Não existe utilização relevante de Eylea na população pediátrica para as indicações de DMI húmida, OVCR, ORVR, EMD e NVC miópica.

#### Modo de administração

As injeções intravítreas devem ser efetuadas de acordo com os padrões médicos e normas de orientação aplicáveis por um médico qualificado, com experiência na administração de injeções intravítreas. Em geral, terá de se assegurar a anestesia e assepsia adequadas, incluindo um microbicida tópico de largo espectro (ex.: povidona iodada aplicada na pele periocular, pálpebra e superfície ocular). Recomendam-se desinfecção cirúrgica das mãos, luvas estéreis, um campo cirúrgico estéril e um espéculo estéril para a pálpebra (ou equivalente).

A agulha da injeção deve ser inserida 3,5-4,0 mm posteriores ao limbo dentro da cavidade do corpo vítreo, evitando o meridiano horizontal e procurando o centro do globo. O volume de injeção de 0,05 ml é então administrado; para injeções posteriores deve usar-se um local escleral diferente.

Imediatamente após a injeção intravítreia, os doentes devem ser monitorizados para deteção da elevação da pressão intraocular. A monitorização apropriada pode consistir num controlo da perfusão da cabeça do nervo óptico ou tonometria. Se necessário, deverá estar disponível equipamento estéril para paracentese.

Após a injeção intravítreia, os doentes devem ser informados de que devem comunicar sem demora quaisquer sintomas sugestivos de endoftalmite (ex.: dor ocular, vermelhidão ocular, fotofobia, visão turva).

Cada frasco para injetáveis deve ser utilizado apenas para o tratamento de um olho. A extração de doses múltiplas de um único frasco para injetáveis pode aumentar o risco de contaminação e infecção subsequente.

O frasco para injetáveis contém mais do que a dose recomendada de 2 mg de afibercept (equivalente a 0,05 ml de solução injetável). O volume extraível do frasco para injetáveis é a quantidade que pode ser retirada do frasco para injetáveis e não é para ser utilizado no total. Para o frasco para injetáveis de Eylea, o volume extraível é de pelo menos 0,1 ml. **O excesso de volume tem de ser eliminado antes de injetar a dose recomendada** (ver secção 6.6).

Injetar a totalidade do volume do frasco para injetáveis poderá resultar em sobredosagem. Para eliminar as bolhas de ar juntamente com o medicamento em excesso, prima lentamente o êmbolo para alinhar o bordo plano do êmbolo com a linha que marca 0,05 ml na seringa (equivalente a 0,05 ml, i.e., 2 mg de afibercept) (ver secções 4.9 e 6.6).

Após a injeção, o medicamento não utilizado deve ser eliminado.

Manuseamento do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

#### 4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa afibercept ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Infecção ocular ou periocular ativa ou suspeita.

Inflamação intraocular ativa grave.

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

##### Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

##### Reações relacionadas com a injeção intravítreia

As injeções intravítreas, incluindo as injeções com Eylea, foram associadas com endoftalmite, inflamação intraocular, descolamento regmatogénico da retina, rasgaduras da retina e catarata traumática iatrogénica (ver secção 4.8). Ao administrar Eylea têm de ser sempre utilizadas técnicas de injeção asséticas apropriadas. Para além disso, os doentes devem ser monitorizados durante a semana seguinte à injeção de forma a permitir o tratamento precoce caso ocorra uma infecção. Os doentes devem ser instruídos a comunicar imediatamente quaisquer sintomas sugestivos de endoftalmite ou qualquer dos efeitos acima mencionados.

O frasco para injetáveis contém mais do que a dose recomendada de 2 mg de afibercept (equivalente a 0,05 ml). O excesso de volume tem de ser eliminado antes da administração (ver secções 4.2 e 6.6). Observaram-se aumentos da pressão intraocular num período de 60 minutos após injeção intravítreia, incluindo injeções com Eylea (ver secção 4.8). São necessárias precauções especiais em doentes com glaucoma mal controlado (não administrar Eylea enquanto a pressão intraocular for  $\geq 30$  mmHg). Em todos os casos, a pressão intraocular e a perfusão da cabeça do nervo ótico devem ser monitorizadas e tratadas de forma apropriada.

#### Imunogenicidade

Como esta é uma proteína terapêutica, existe um potencial para imunogenicidade com Eylea (ver secção 4.8). Os doentes devem ser informados de que devem comunicar quaisquer sinais ou sintomas de inflamação intraocular, ex.: dor, fotofobia ou vermelhidão que possam ser um sinal clínico atribuível à hipersensibilidade.

#### Efeitos sistémicos

Foram notificados, após a injeção intravítreia de inibidores do VEGF, acontecimentos adversos sistémicos incluindo hemorragias não oculares e acontecimentos tromboembólicos arteriais e existe um risco teórico de que estes podem estar relacionados com a inibição do VEGF. Os dados sobre segurança no tratamento de doentes com OVCR, ORVR, EMD ou NVC miópica com antecedentes de acidente vascular cerebral, de crises isquémicas transitórias ou de enfarte do miocárdio nos últimos 6 meses, são limitados. Devem tomar-se precauções durante o tratamento destes doentes.

#### Outras

Tal como com outros tratamentos intravítreos anti-VEGF da DMI, da OVCR, da ORVR, do EMD e da NVC miópica, o seguinte também se aplica:

- A segurança e eficácia da terapêutica com Eylea administrado concomitantemente em ambos os olhos não foram estudadas de forma sistemática (ver secção 5.1). Se o tratamento bilateral é realizado ao mesmo tempo pode levar a um aumento da exposição sistémica, que pode aumentar o risco de acontecimentos adversos sistémicos.
- Utilização concomitante de outro anti-VEGF (fator de crescimento endotelial vascular) Não existem dados disponíveis sobre a utilização concomitante de Eylea com outros medicamentos anti-VEGF (sistémico ou ocular).
- Os fatores de risco associados ao desenvolvimento de uma rasgadura do epitélio pigmentado da retina após terapêutica anti-VEGF para a DMI húmida incluem um grande e/ou elevado descolamento do epitélio pigmentado da retina. Quando se inicia a terapêutica com Eylea, devem tomar-se precauções em doentes com estes fatores de risco de rasgadura do epitélio pigmentado da retina.
- O tratamento deve ser suspenso em doentes com descolamento regmatogénico da retina ou com buracos maculares de fase 3 ou 4.
- No caso de descolamento da retina, a dose deve ser suspensa e o tratamento não deve ser reiniciado até o descolamento ter sido tratado adequadamente.
- A dose deve ser suspensa e o tratamento não deve ser reiniciado antes do próximo tratamento previsto em caso de:
  - uma redução na acuidade visual corrigida (BCVA) de  $\geq 30$  letras em comparação com a última avaliação da acuidade visual;
  - uma hemorragia subretiniana envolvendo o centro da fóvea, ou, se a dimensão da hemorragia for  $\geq 50\%$  da área total da lesão.
- A dose deve ser suspensa em caso de uma cirurgia intraocular realizada nos 28 dias anteriores ou planeada para os próximos 28 dias.
- Eylea não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que o potencial benefício justifique o potencial risco para o feto (ver secção 4.6).
- As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e durante pelo menos 3 meses após a última injeção intravítreia de afibercept (ver secção 4.6).

- A experiência é limitada no tratamento de doentes com OVCR e ORVR isquémicas. Não é recomendado o tratamento, em doentes que apresentem sinais clínicos da perda da função visual isquémica irreversível.

#### Populações com dados limitados

Existe apenas experiência limitada no tratamento de indivíduos com EMD devido a diabetes tipo I ou em doentes diabéticos com uma HbA1c (hemoglobina glicosilada) superior a 12% ou com retinopatia diabética proliferativa.

Eylea não foi estudado em doentes com infecções sistémicas ativas ou em doentes com afecções oculares concomitantes tais como descolamento da retina ou buracos maculares. Também não existe experiência do tratamento com Eylea em doentes diabéticos com hipertensão não controlada. O médico deve ter em consideração esta falta de informação durante o tratamento destes doentes.

Na NVC miópica não existe experiência com Eylea no tratamento de doentes não asiáticos, de doentes que foram submetidos anteriormente a tratamento para a NVC miópica e de doentes com lesões extrafoveais.

#### Informação sobre excipientes

Este medicamento contém

- menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por unidade de dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”
- 0,015 mg de polissorbato 20 em cada dose de 0,05 ml o que é equivalente a 0,3 mg/ml. Os polissorbitos podem provocar reacções alérgicas.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não foram realizados estudos de interação.

A utilização adjuvante de terapêutica fotodinâmica (TFD) com verteporfina e Eylea não foi estudada, por este motivo o perfil de segurança não está estabelecido.

### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

#### Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e durante pelo menos 3 meses após a última injeção intravítreo de afibercept (ver secção 4.4).

#### Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de afibercept em mulheres grávidas.

Os estudos em animais revelaram toxicidade embriofetal (ver secção 5.3).

Embora a exposição sistémica após administração ocular seja muito baixa, Eylea não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que o potencial benefício para a doente justifique o potencial risco para o feto.

#### Amamentação

Com base em dados humanos muito limitados, o afibercept pode ser excretado no leite humano em níveis baixos. O afibercept é uma grande molécula de proteína e é expetável que a quantidade de medicamento absorvida pelo lactente seja mínima. Os efeitos de afibercept num recém-nascido/lactente em amamentação são desconhecidos.

Como medida de precaução, a amamentação não é recomendada durante a utilização do Eylea.

## Fertilidade

Os resultados de estudos em animais com exposição sistémica elevada indicam que o afibercept pode alterar a fertilidade em machos e fêmeas (ver secção 5.3). Estes efeitos não são de prever após administração ocular com exposição sistémica muito baixa.

## **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos da injeção com Eylea sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos devido às possíveis perturbações visuais temporárias associadas à injeção ou ao exame ocular. Os doentes não devem conduzir ou utilizar máquinas até a sua função visual ter recuperado suficientemente.

## **4.8 Efeitos indesejáveis**

### Resumo do perfil de segurança

Um total de 3.102 doentes constituiu a população de segurança nos oito estudos de fase III. Entre estes, 2.501 doentes foram tratados com a dose recomendada de 2 mg.

Ocorreram reações adversas oculares graves no olho do estudo relacionadas com o procedimento de injeção em menos de 1 em 1.900 injeções intravítreas com Eylea e incluíram cegueira, endoftalmite, descolamento da retina, catarata traumática, catarata, hemorragia do vítreo, descolamento do vítreo e aumento da pressão intraocular (ver secção 4.4).

As reações adversas observadas com mais frequência (em pelo menos 5% dos doentes tratados com Eylea) foram hemorragia conjuntival (25%), hemorragia da retina (11%), acuidade visual reduzida (11%), dor ocular (10%), catarata (8%), aumento da pressão intraocular (8%), descolamento do vítreo (7%) e flocos vítreos (7%).

### Lista tabelada de reações adversas

Os dados de segurança a seguir descritos incluem todas as reações adversas obtidas nos oito estudos de fase III nas indicações DMI húmida, OVCR, ORVR, EMD e NVC miópica com uma possibilidade razoável de causalidade com o procedimento de injeção ou com o medicamento.

As reações adversas estão indicadas por classes de sistemas de órgãos e frequência utilizando a seguinte convenção:

Muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ), desconhecidos (não podem ser calculados a partir dos dados disponíveis).

As reações adversas medicamentosas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

**Tabela 1:** Todas as reações adversas medicamentosas emergentes do tratamento notificadas em doentes nos estudos de fase III (dados agrupados dos estudos de fase III para as indicações DMI húmida, OVCR, ORVR, EMD e NVC miópica) ou durante a vigilância pós-comercialização

Classe de Sistemas de Órgãos	Frequência	Reação adversa
Doenças do sistema imunitário	Pouco frequentes	Hipersensibilidade***
Afeções oculares	Muito frequentes	Acuidade visual reduzida, Hemorragia da retina, Hemorragia conjuntival, Dor ocular
	Frequentes	Rasgadura do epitélio pigmentado da retina*, Descolamento do epitélio pigmentado da retina, Degenerescência retiniana, Hemorragia do vítreo, Catarata, Catarata cortical, Catarata nuclear, Catarata subcapsular, Erosão da córnea, Abrasão da córnea, Aumento da pressão intraocular, Visão turva, Flocos vítreos, Descolamento do vítreo, Dor no local de injeção, Sensação de corpo estranho nos olhos, Aumento da lacrimação, Edema palpebral, Hemorragia no local de injeção, Queratite puntiforme, Hiperemia conjuntival, Hiperemia ocular
	Pouco frequentes	Endoftalmite**, Descolamento da retina, Rasgadura da retina, Irite, Uveite, Iridociclite, Opacidades do cristalino, Deficiência do epitélio da córnea, Irritação no local da injeção, Sensação anormal no olho, Irritação palpebral, Flare da câmara anterior, Edema da córnea
	Raros	Cegueira, Catarata traumática, Vitrite, Hipópio
	Desconhecidos	Esclerite ****

\* Situações conhecidas por estarem associadas à DMI húmida. Observadas apenas nos estudos da DMI húmida.

\*\* Endoftalmite de cultura positiva e de cultura negativa.

\*\*\* Durante o período pós-comercialização, as notificações de hipersensibilidade incluíram erupção cutânea, prurido, urticária e casos isolados de reações anafiláticas/anafilactoides graves.

\*\*\*\* Da notificação pós-comercialização.

#### *Descrição de reações adversas selecionadas*

Nos estudos na DMI húmida de fase III, verificou-se um aumento da incidência da hemorragia conjuntival em doentes aos quais foram administrados agentes antitrombóticos. Este aumento da incidência foi comparável entre os doentes tratados com ranibizumab e Eylea.

Os acontecimentos tromboembólicos arteriais (ATEs) são acontecimentos adversos potencialmente relacionados com a inibição sistémica do VEGF. Existe um risco teórico de acontecimentos tromboembólicos arteriais, incluindo acidente vascular cerebral e enfarte do miocárdio, após a utilização intravítreia de inibidores do VEGF.

Nos ensaios clínicos de Eylea, em doentes com DMI, EMD, OVCR e NVC miópica, foi observada uma taxa de incidência de acontecimentos tromboembólicos arteriais baixa. Entre as indicações não foram observadas diferenças notáveis entre os grupos tratados com afibercept e os respetivos grupos do comparador.

Tal como com todas as proteínas terapêuticas, existe um potencial para imunogenicidade com Eylea.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

#### 4.9 Sobredosagem

Em ensaios clínicos utilizaram-se doses até 4 mg em intervalos mensais e ocorreram casos isolados de sobredosagens com 8 mg.

A sobredosagem com um maior volume de injeção pode aumentar a pressão intraocular. Por este motivo, em caso de sobredosagem, a pressão intraocular deve ser monitorizada e, se o médico assistente considerar necessário, deve ser iniciado o tratamento adequado (ver secção 6.6).

### 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Produtos oftalmológicos / Agentes antineovascularização  
Código ATC: S01LA05

O afibbercept é uma proteína de fusão recombinante constituída por porções de domínios extracelulares dos recetores 1 e 2 do VEGF humano fundidas com a porção Fc da IgG1 humana.

O afibbercept é produzido em células K1 do ovário de hamster chinês (CHO) por tecnologia de ADN recombinante.

O afibbercept atua como um recetor chamariz solúvel que se liga ao VEGF-A e ao PIgf com uma afinidade mais elevada do que os seus recetores naturais e, consequentemente, pode inibir a ligação e ativação destes recetores aparentados do VEGF.

##### Mecanismo de ação

O fator de crescimento endotelial vascular-A (VEGF-A) e o fator de crescimento placentar (PIgf) são membros da família VEGF de fatores angiogénicos que podem atuar como potentes fatores mitogénicos, quimiotáticos e de permeabilidade vascular a nível das células endoteliais. O VEGF atua através de dois recetores da tirosina quinase, VEGFR-1 e VEGFR-2, presentes na superfície das células endoteliais. O PIgf liga-se apenas ao VEGFR-1, que também está presente na superfície dos leucócitos. A ativação excessiva destes recetores pelo VEGF-A pode resultar numa neovascularização patológica e permeabilidade vascular excessiva. O PIgf pode ser sinérgico com o VEGF-A nestes processos, sendo também conhecido por favorecer a infiltração leucocitária e a inflamação vascular.

##### Efeitos farmacodinâmicos

###### *DMI húmida*

A DMI húmida é caracterizada por neovascularização coroideia patológica (CNV). A exsudação de sangue e fluido da CNV pode causar espessamento ou edema retiniano e/ou hemorragia sub/intrarretiniana, resultando na perda de acuidade visual.

Em doentes tratados com Eylea (uma injeção por mês durante três meses consecutivos, seguida de uma injeção a cada 2 meses), a espessura da retina central [CRT] diminui logo após o início do tratamento e o tamanho médio das lesões da CNV diminuiu, o que é consistente com os resultados observados com 0,5 mg de ranibizumab todos os meses.

No estudo VIEW1, observaram-se diminuições médias da CRT na tomografia de coerência ótica (OCT) (-130 e -129 mícrones na semana 52 nos grupos de estudo de 2 mg de Eylea a cada dois meses e de 0,5 mg de ranibizumab todos os meses, respetivamente). No ponto de observação de 52 semanas no estudo VIEW2, observaram-se também diminuições médias da CRT na OCT (-149 e -139 mícrones nos grupos de estudo de 2 mg de Eylea a cada dois meses e de 0,5 mg de ranibizumab todos os meses, respetivamente). De um modo geral, a diminuição do tamanho da CNV e a diminuição da CRT mantiveram-se no segundo ano dos estudos.

O estudo ALTAIR foi realizado em doentes japoneses não submetidos a tratamento para a DMI húmida, mostrando resultados semelhantes aos estudos VIEW utilizando 3 injeções iniciais mensais, de 2 mg de Eylea, seguidas por uma injeção após os 2 meses e continuando depois com o regime de “tratar e estender” (“*treat and extend*”) com intervalos de tratamento variáveis (ajustes de 2 ou 4 semanas) até um intervalo máximo de 16 semanas de acordo com os critérios pré-especificados. Na semana 52 observaram-se diminuições médias da espessura da retina central (CRT) na OCT de -134,4 a -126,1 mícrones para o grupo de ajuste de 2 semanas e de 4 semanas, respetivamente. A proporção de doentes sem fluído na OCT na semana 52 foi de 68,3% e 69,1% no grupo de ajuste de 2 semanas e de 4 semanas, respetivamente. No segundo ano do estudo ALTAIR a redução na CRT foi geralmente mantida em ambos os braços do tratamento.

O estudo ARIES foi concebido para explorar a não inferioridade de 2 mg de Eylea com o regime posológico de “tratar e estender” (“*treat and extend*”) iniciado imediatamente após a administração de 3 injeções mensais iniciais e uma injeção adicional após 2 meses vs o regime posológico de “tratar e estender” (“*treat and extend*”) iniciado após um ano de tratamento. Para doentes requerendo uma posologia mais frequente que Q8, pelo menos uma vez no decorrer do estudo, a CRT permaneceu mais alta, mas a diminuição média na CRT desde o início até à semana 104 foi de -160,4 mícrones, semelhante à dos doentes tratados em Q8 ou em intervalos menos frequentes.

#### *Edema macular secundário a OVCR e ORVR*

Na OVCR e ORVR ocorre isquemia retiniana, originando um sinal para a libertação de VEGF que por sua vez destabiliza as ligações fortes e promove a proliferação de células endoteliais. O aumento da regulação de VEGF está associado à decomposição da barreira hematorretiniana, permeabilidade vascular aumentada, edema da retina e complicações de neovascularização.

Em doentes tratados com 6 injeções mensais consecutivas de Eylea 2 mg observou-se uma resposta morfológica consistente, rápida e robusta (tal como medido pelas melhorias na média da CRT). Na semana 24, a diminuição na CRT foi estatisticamente superior versus o controlo nos três estudos (COPERNICUS na OVCR: -457 vs -145 mícrones; GALILEO na OVCR: -449 vs -169 mícrones; VIBRANT na ORVR: - 280 vs – 128 mícrones). Esta diminuição no valor inicial na CRT foi mantida até ao final de cada estudo, na semana 100 no COPERNICUS, na semana 76 no GALILEO e na semana 52 no VIBRANT.

#### *Edema macular diabético*

O edema macular diabético é uma consequência da retinopatia diabética e é caracterizado por um aumento da permeabilidade vascular e lesão dos capilares retinianos, o que pode causar a perda da acuidade visual.

Em doentes tratados com Eylea, a maioria dos quais classificados como tendo diabetes do tipo II, observou-se uma resposta rápida e robusta da morfologia (CRT, nível EGRD).

Nos estudos VIVID<sup>DME</sup> e VISTA<sup>DME</sup>, foi observada nos doentes tratados com Eylea comparativamente ao controlo com laser, uma diminuição média superior, estatisticamente significativa na CRT desde o valor inicial até à semana 52 de -192,4 e -183,1 mícrones nos grupos de Eylea 2Q8 e de -66,2 e -73,3 mícrones nos grupos de controlo, respetivamente. Na semana 100, a diminuição manteve-se

com -195,8 e -191,1 mícrones nos grupos de Eylea 2Q8 e com -85,7 e -83,9 mícrones nos grupos de controlo, nos estudos VIVID<sup>DME</sup> e VISTA<sup>DME</sup>, respetivamente.

Avaliou-se uma melhoria ≥ 2 etapas na Escala de Gravidade da Retinopatia Diabética (EGRD) de maneira pré-especificada nos estudos VIVID<sup>DME</sup> e VISTA<sup>DME</sup>. A pontuação EGRD foi classificável em 73,7% dos doentes no estudo VIVID<sup>DME</sup> e em 98,3% dos doentes no estudo VISTA<sup>DME</sup>. Na semana 52, 27,7% e 29,1% nos grupos de Eylea 2Q8 e 7,5% e 14,3% nos grupos de controlo tiveram uma melhoria ≥ 2 etapas na EGRD. Na semana 100, as percentagens respetivas foram de 32,6% e 37,1% nos grupos de Eylea 2Q8 e de 8,2% e 15,6% nos grupos de controlo.

O estudo VIOLET comparou três regimes posológicos de Eylea 2 mg para o tratamento da EMD após pelo menos um ano de tratamento em intervalos fixos, em que o tratamento foi iniciado com cinco doses mensais consecutivas seguida por uma dose a cada 2 meses. Nas semanas 52 e 100 do estudo, i.e.: segundo e terceiro ano de tratamento, as alterações médias do CRT foram clinicamente similares para “tratar e estender” (“*treat- and-extend*”) (2&TE), *pro re nata* (2PRN) e 2Q8, respetivamente, -2,1, 2,2 e -18,8 mícrones na semana 52 e 2,3, -13,9 e -15,5 mícrones na semana 100.

#### *Neovascularização coroideia miópica*

A neovascularização coroideia miópica (NVC miópica) é uma causa frequente de perda de visão em adultos com miopia patológica. Desenvolve-se como um mecanismo de cicatrização de feridas consequente a ruturas da membrana de Bruch e representa o acontecimento que põe a visão em maior risco na miopia patológica.

Em doentes tratados com Eylea no estudo MYRROR (uma injeção administrada no início da terapêutica, com injeções adicionais administradas em caso de persistência ou recorrência da doença), observou-se diminuição da CRT logo após o início do tratamento a favor de Eylea na semana 24 (-79 mícrones e -4 mícrones no grupo de tratamento com Eylea 2 mg e no grupo de controlo, respetivamente), que se manteve até à semana 48. Além disso, o tamanho médio da lesão de NVC diminuiu.

#### Eficácia e segurança clínicas

##### *DMI húmida*

A segurança e eficácia de Eylea foram avaliadas em dois estudos aleatorizados, multicêntricos, com dupla ocultação, controlados com controlo ativo em doentes com DMI húmida (VIEW1 e VIEW2), com um total de 2.412 doentes tratados e avaliados quanto à eficácia (1.817 com Eylea). As idades dos doentes variaram entre 49 e 99 anos com uma média de 76 anos. Nestes estudos clínicos, aproximadamente 89% (1.616/1.817) dos doentes aleatorizados para tratamento com Eylea tinham uma idade igual ou superior a 65 anos e aproximadamente 63% (1.139/1.817) tinham uma idade igual ou superior a 75 anos. Em cada estudo, os doentes foram atribuídos de forma aleatória numa razão de 1:1:1:1 a 1 de 4 regimes posológicos:

- 1) Eylea administrado na dose de 2 mg a cada 8 semanas após 3 doses mensais iniciais (Eylea 2Q8);
- 2) Eylea administrado na dose de 2 mg a cada 4 semanas (Eylea 2Q4);
- 3) Eylea administrado na dose de 0,5 mg a cada 4 semanas (Eylea 0,5Q4); e
- 4) ranibizumab administrado na dose de 0,5 mg a cada 4 semanas (ranibizumab 0,5Q4).

No segundo ano dos estudos, os doentes continuaram a receber a posologia inicialmente aleatorizada mas num esquema posológico modificado, baseado na avaliação dos resultados visuais e anátomicos com um intervalo máximo de administração de doses de 12 semanas, definido pelo protocolo.

Em ambos os estudos, o objetivo de eficácia primário consistiu na proporção de doentes no conjunto segundo o protocolo que manteve a visão, ou seja, perda inferior a 15 letras da acuidade visual na

semana 52 em relação ao valor inicial.

No estudo VIEW1, na semana 52, 95,1% dos doentes no grupo de Eylea 2Q8 manteve a visão em comparação com 94,4% dos doentes do grupo de ranibizumab 0,5Q4. No estudo VIEW2, na semana 52, 95,6% dos doentes no grupo de Eylea 2Q8 manteve a visão em comparação com 94,4% dos doentes do grupo de ranibizumab 0,5Q4. Em ambos os estudos, demonstrou-se a não inferioridade e a equivalência clínica do Eylea em relação ao grupo de ranibizumab 0,5Q4.

Os resultados detalhados da análise combinada de ambos os estudos são apresentados na Tabela 2 e Figura 1 seguintes.

**Tabela 2:** Resultados de eficácia na semana 52 (análise primária) e semana 96; dados combinados dos estudos VIEW1 e VIEW2<sup>B)</sup>

<b>Resultados de eficácia</b>	<b>Eylea 2Q8<sup>E)</sup></b> (Eylea na dose de 2 mg a cada 8 semanas após 3 doses mensais iniciais) <b>(N = 607)</b>		<b>Ranibizumab 0,5Q4</b> (ranibizumab na dose de 0,5 mg a cada 4 semanas) <b>(N = 595)</b>	
	Semana 52	Semana 96	Semana 52	Semana 96
Número médio de injeções a partir dos valores iniciais	7,6	11,2	12,3	16,5
Número médio de injeções da semana 52 à 96		4,2		4,7
Proporção de doentes com perda < 15 letras do valor inicial (PPS <sup>A)</sup> )	95,33% <sup>B)</sup>	92,42%	94,42% <sup>B)</sup>	91,60%
Diferença <sup>C)</sup> (IC 95%) <sup>D)</sup>	0,9% (-1,7; 3,5) <sup>F)</sup>	(0,8%) (-2,3; 3,8) <sup>F)</sup>		
Alteração média da BCVA medida pela pontuação de letras na tabela ETDRS <sup>A)</sup> em relação ao valor inicial	8,40	7,62	8,74	7,89
Alteração na diferença média pelos LS <sup>A)</sup> (letras na tabela ETDRS) <sup>C)</sup> (IC 95%) <sup>D)</sup>	-0,32 (-1,87; 1,23)	-0,25 (-1,98; 1,49)		
Proporção de doentes com ganho ≥ 15 letras em relação ao valor inicial	30,97%	33,44%	32,44%	31,60%
Diferença <sup>C)</sup> (IC 95%) <sup>D)</sup>	-1,5% (-6,8; 3,8)	1,8% (-3,5; 7,1)		

<sup>A)</sup> BCVA: *Best Corrected Visual Acuity* (Melhor Acuidade Visual Corrigida)

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

LS: Médias pelos mínimos quadrados obtidas por ANCOVA

PPS: *Per Protocol Set* (Conjunto Segundo o Protocolo)

<sup>B)</sup> *Full Analysis Set (FAS)* (Conjunto de todas as análises), *Last Observation Carried Forward (LOCF)* (Última observação transportada) de todas as análises com exceção da proporção de doentes com manutenção da acuidade visual na semana 52, correspondendo ao PPS

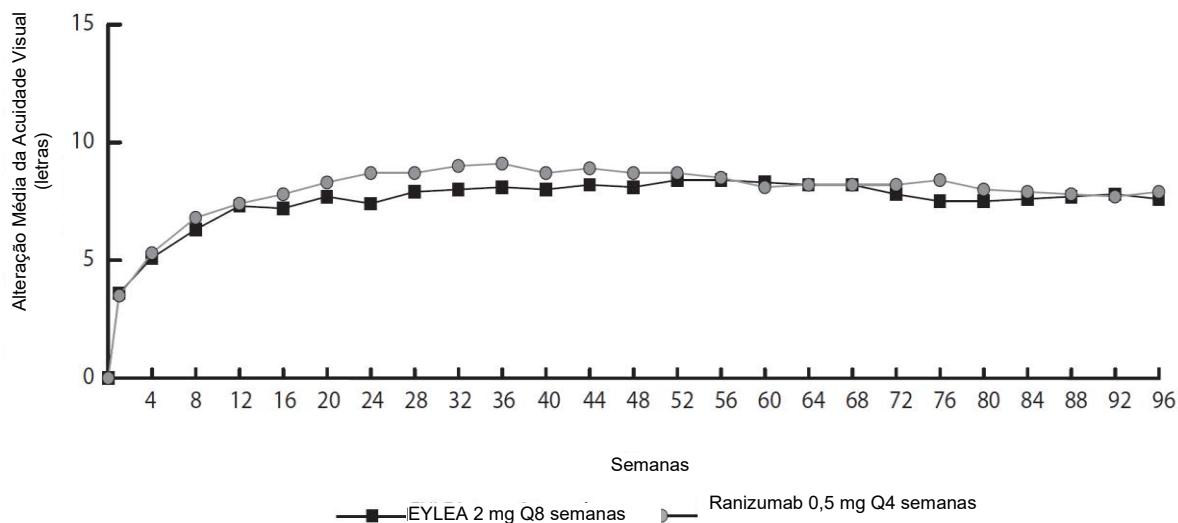
<sup>C)</sup> A diferença corresponde ao grupo de Eylea menos o valor do grupo de ranibizumab. Um valor positivo é a favor de Eylea.

<sup>D)</sup> Intervalo de confiança (IC) calculado por aproximação normal

<sup>E)</sup> Após início do tratamento com três doses mensais

<sup>F)</sup> Um intervalo de confiança totalmente situado acima de -10% indica uma não inferioridade de Eylea em relação ao ranibizumab

**Figura 1.** Alteração Média da Acuidade Visual desde os valores iniciais até à semana 96 dos dados combinados dos estudos View1 e View2



Na análise de dados combinados dos VIEW1 e VIEW2, Eylea demonstrou alterações clinicamente significativas do objetivo de eficácia secundário pré-especificado do Questionário da Função Visual do *National Eye Institute* (NEI VFQ-25) em relação aos valores iniciais e sem diferenças clinicamente significativas em relação ao ranibizumab. A magnitude destas alterações foi semelhante à que foi observada em estudos publicados, correspondendo a um ganho de 15 letras pela Melhor Acuidade Visual Corrigida (BCVA).

No segundo ano dos estudos, a eficácia foi geralmente mantida até à última avaliação na semana 96, e 2-4% dos doentes necessitaram de todas as injeções numa base mensal, e um terço dos doentes necessitou de pelo menos uma injeção com um intervalo de tratamento de apenas um mês.

Diminuições da área média da CNV foram evidentes em todos os grupos de doses nos dois estudos.

Os resultados de eficácia em todos os subgrupos avaliáveis (ex.: idade, sexo, raça, acuidade visual inicial, tipo de lesão, tamanho das lesões) em cada estudo e na análise combinada foram consistentes com os resultados nas populações em geral.

ALTAIR foi um ensaio multicêntrico na semana 96, aleatorizado, aberto realizado em 247 doentes japoneses não submetidos a tratamento para a DMI húmida, desenhado para avaliar a eficácia e segurança do Eylea após dois intervalos de ajuste diferentes (2 semanas e 4 semanas) do regime posológico “tratar e estender” (“*treat- and-extend*”).

A todos os doentes foram administradas doses mensais de 2 mg de Eylea durante 3 meses, seguidas de uma injeção após mais dois meses de intervalo. Na semana 16, os doentes foram aleatorizados 1:1 em dois grupos de tratamento: 1) Eylea em “tratar e estender” (“*treat- and-extend*”) com ajuste de 2 semanas e 2) Eylea em “tratar e estender” (“*treat- and-extend*”) com ajuste de 4 semanas. O prolongamento ou diminuição do intervalo de tratamento foi decidido com base nos critérios visuais e/ou anatómicos definidos pelo protocolo com um intervalo máximo de tratamento de 16 semanas para ambos os grupos.

O objetivo de eficácia primário foi a alteração média na BCVA desde o valor inicial até à semana 52. O objetivo de eficácia secundário foi a proporção de doentes que não perdeu  $\geq 15$  letras e a proporção de doentes que ganhou pelo menos 15 letras de BCVA desde o valor inicial até à semana 52.

Na semana 52, os doentes no braço “tratar e estender” (“*treat- and-extend*”) com ajuste de 2 semanas ganharam uma média de 9,0 letras desde o valor inicial comparativamente a 8,4 letras do grupo de

ajuste de 4 semanas [diferença média LS em letras (IC 95%): -0,4 (-3,8;3,0), ANCOVA]. A proporção de doentes que não perdeu  $\geq$  15 letras nos dois braços de tratamento foi semelhante (96,7% no grupo de ajuste de 2 semanas e de 95,9% no grupo de ajuste de 4 semanas). A proporção de doentes que ganhou  $\geq$  15 letras na semana 52 foi de 32,5% no grupo de ajuste de 2 semanas e de 30,9% no grupo de ajuste de 4 semanas. A proporção de doentes que prolongou o seu intervalo de tratamento para 12 semanas ou mais foi de 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 foi prolongado o intervalo de tratamento para 16 semanas em 40,7% dos doentes. Na última visita até à semana 52, 56,8% e 57,8% dos doentes no grupos de ajustamento de 2 e 4 semanas, respetivamente tiveram a sua injeção seguinte programada num intervalo de 12 semanas ou mais.

No segundo ano do estudo, a eficácia foi geralmente mantida até à semana 96 e incluindo a última avaliação, na semana 96, com um ganho médio desde o valor inicial de 7,6 letras no grupo de ajuste de 2 semanas e 6,1 letras no grupo de ajuste de 4 semanas. A proporção de doentes que prolongou o seu intervalo de tratamento para 12 semanas ou mais foi de 56,9% no grupo de ajuste de 2 semanas e 60,2% no grupo de ajuste de 4 semanas. Na última visita antes da semana 96, 64,9% e 61,2% dos doentes no grupo de ajuste de 2 semanas e 4 semanas, respetivamente, tiveram a sua injeção seguinte programada num intervalo de 12 ou mais semanas. Durante o segundo ano de tratamento dos doentes, ambos os grupos de ajuste de 2 semanas ou 4 semanas receberam uma média de 3,6 e 3,7 injeções, respetivamente. Durante o período de tratamento de 2 anos, os doentes receberam uma média de 10,4 injeções.

Os perfis de segurança ocular e sistémica foram semelhantes à segurança observada nos estudos de referência VIEW1 e VIEW2.

O estudo ARIES foi um estudo multicêntrico de 104 semanas, aleatorizado, aberto, com controlo ativo em 269 doentes não submetidos a tratamento para a DMI húmida, concebido para avaliar a não inferioridade em termos de eficácia bem como a segurança do regime posológico “tratar e estender” (“*treat- and-extend*”) iniciado após 3 doses mensais consecutivas seguidas pela extensão do intervalo de tratamento para 2 meses vs. um regime posológico “tratar e estender” (“*treat- and-extend*”) iniciado após o primeiro ano de tratamento.

O estudo ARIES também explorou, tendo por base a decisão de investigador, a percentagem de doentes que receberam tratamento mais frequente do que a cada 8 semanas. Dos 269 doentes, 62 doentes receberam uma posologia mais frequente, pelo menos uma vez durante o decorrer do estudo. Estes doentes permaneceram no estudo e receberam o tratamento de acordo com a melhor avaliação clínica do investigador, mas não mais frequente do que a cada 4 semanas, podendo os seus intervalos de tratamento serem estendidos novamente mais tarde. Após a decisão de tratar com maior frequência, o intervalo médio de tratamento foi de 6,1 semanas. O BCVA na semana 104 foi inferior em doentes que receberam tratamento mais intensivo, pelo menos uma vez durante o decorrer do estudo, comparativamente com os doentes que não receberam e a alteração média da BCVA desde o início até ao final do estudo foi de  $+2,3 \pm 15,6$  letras. De entre os doentes tratados com maior frequência, 85,5% mantiveram a visão, ou seja, perderam menos de 15 letras e 19,4% ganharam 15 letras ou mais. O perfil de segurança dos doentes tratados com maior frequência do que a cada 8 semanas foi comparável aos dados de segurança do VIEW 1 e VIEW 2.

### *Edema macular secundário a OVCR*

A segurança e eficácia de Eylea foram avaliadas em dois estudos aleatorizados, multicéntricos, com dupla ocultação, controlados com simulação da administração do fármaco em doentes com edema macular secundário a OVCR (COPERNICUS e GALILEO) com um total de 358 doentes tratados e avaliados quanto à eficácia (217 com Eylea). As idades dos doentes variaram entre 22 e 89 anos com uma média de 64 anos. Nos estudos de OVCR, aproximadamente 52% (112/217) dos doentes aleatorizados para tratamento com Eylea tinham uma idade igual ou superior a 65 anos e aproximadamente 18% (38/217) tinham uma idade igual ou superior a 75 anos. Em ambos os estudos, os doentes foram atribuídos de forma aleatória numa razão de 3:2 para 2 mg de Eylea administrados em intervalos de 4 semanas (2Q4) ou para o grupo de controlo sujeitos a simulação da administração do fármaco em intervalos de 4 semanas até um total de 6 injeções.

Após 6 injeções mensais consecutivas, os doentes eram tratados apenas se satisfizessem os critérios de repetição do tratamento pré-especificado, com exceção dos doentes do grupo de controlo do estudo GALILEO que continuaram a receber simulação da administração do fármaco (controlo para controlo) até à semana 52. A partir desta fase, todos os doentes eram tratados se os critérios pré-especificados fossem cumpridos.

Em ambos os estudos, o objetivo de eficácia primário consistiu na proporção de doentes que ganharam pelo menos 15 letras na BCVA na semana 24 em comparação com o valor inicial. A alteração da acuidade visual na semana 24 comparada com o valor inicial foi uma variável secundária da eficácia.

A diferença entre grupos de tratamento foi estatisticamente significativa, favorecendo o Eylea em ambos os estudos. A melhoria máxima da acuidade visual foi atingida no mês 3 com subsequente estabilização da acuidade visual e da CTR até ao mês 6. A diferença estatisticamente significativa manteve-se até à semana 52.

Os resultados detalhados da análise dos dois estudos são apresentados na Tabela 3 e Figura 2 seguintes.

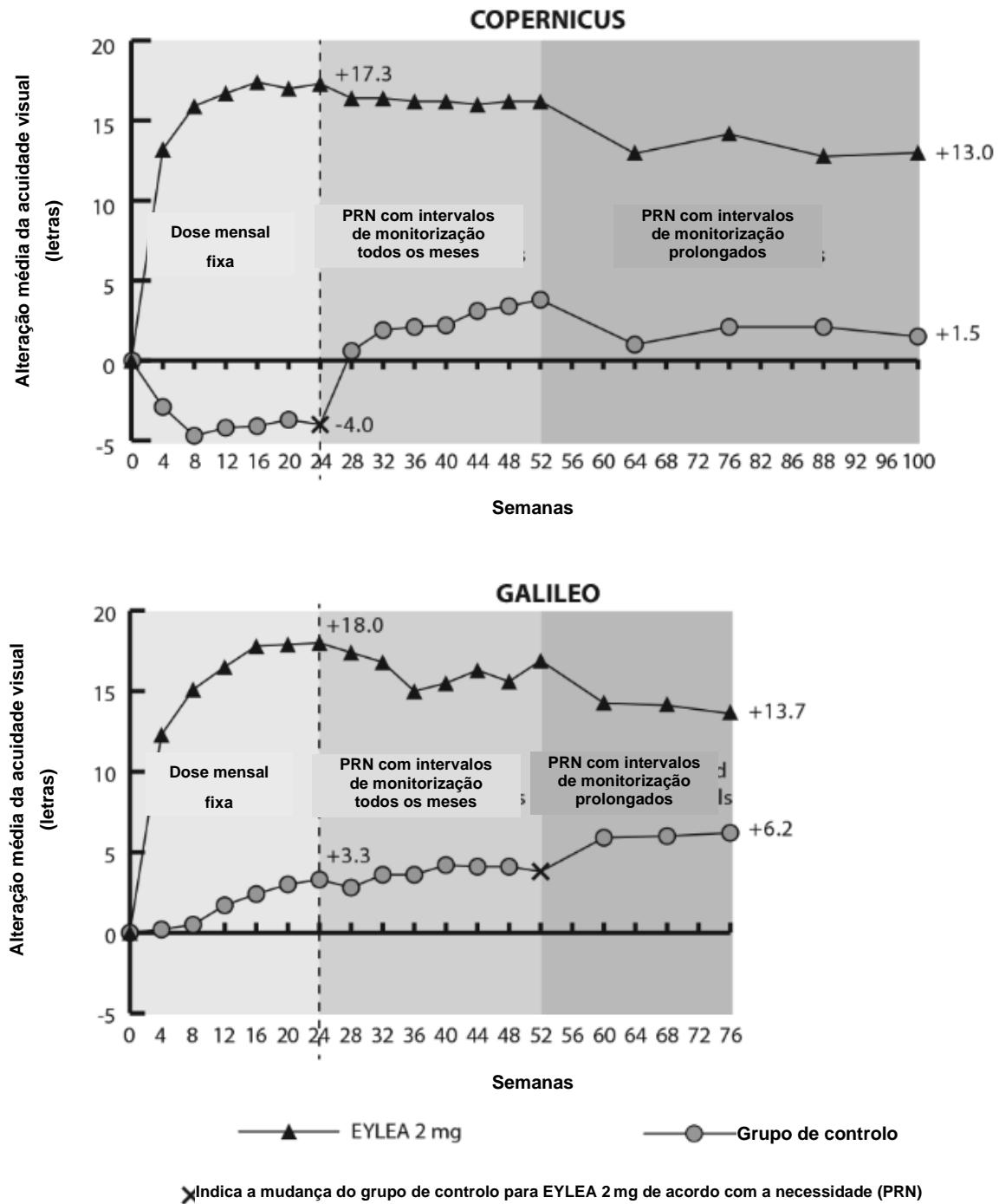
**Tabela 3:** Resultados da eficácia na semana 24, semana 52 e semana 76/100 (Conjunto de Todas as Análises com a Última Observação Transportada [LOCF]<sup>C)</sup> nos estudos COPERNICUS e GALILEO

Resultados de eficácia	COPERNICUS						GALILEO					
	24 semanas		52 semanas		100 semanas		24 semanas		52 semanas		76 semanas	
	Eylea 2 mg Q4 (N = 114)	Controlo (N = 73)	Eylea 2 mg (N = 114)	Controlo <sup>E)</sup> (N = 73)	Eylea <sup>F)</sup> 2 mg (N = 114)	Controlo <sup>E,F)</sup> (N = 73)	Eylea 2 mg Q4 (N = 103)	Controlo (N = 68)	Eylea 2 mg (N = 103)	Controlo (N = 68)	Eylea <sup>G)</sup> 2 mg (N = 103)	Controlo <sup>G)</sup> (N = 68)
Proporção de doentes com ganho $\geq 15$ letras em relação ao valor inicial	56%	12%	55%	30%	49,1%	23,3%	60%	22%	60%	32%	57,3%	29,4%
Diferença ponderada <sup>A,B,E)</sup> (IC 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		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 <sup>C)</sup> medida pela pontuação de letras na tabela ETDRS <sup>C)</sup> em relação ao valor inicial (DP)	17,3 (12,8)	-4,0 (18,0)	16,2 (17,4)	3,8 (17,1)	13,0 (17,7)	1,5 (17,7)	18,0 (12,2)	3,3 (14,1)	16,9 (14,8)	3,8 (18,1)	13,7 (17,8)	6,2 (17,7)
Diferença na média pelos mínimos quadrados (LS) <sup>A,C,D,E)</sup> (IC 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		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	

<sup>A)</sup> A diferença corresponde a Eylea 2 mg Q4 semanas menos controlo

- B) A diferença e o intervalo de confiança (IC) são calculados utilizando o teste de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) ajustado à região (América vs. resto do mundo para COPERNICUS e Europa vs. Ásia/Pacífico para GALILEO) e a categoria BCVA inicial ( $> 20/200$  e  $\leq 20/200$ )
- c) BCVA: *Best Corrected Visual Acuity* (Melhor Acuidade Visual Corrigida)  
ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (Estudo do Tratamento Precoce na Retinopatia Diabética)  
LOCF: Última Observação Transportada  
DP: Desvio padrão  
LS: Médias pelos mínimos quadrados obtidas por ANCOVA
- D) LS: Diferença média pelos mínimos quadrados e intervalo de confiança (IC) com base num modelo por ANCOVA, tendo como fatores: o grupo de tratamento, a região (América vs. resto do mundo para COPERNICUS e Europa vs. Ásia/Pacífico para GALILEO) e a categoria BCVA inicial ( $> 20/200$  e  $\leq 20/200$ )
- E) No estudo COPERNICUS, aos doentes do grupo de controlo podia ser administrado Eylea de acordo com a necessidade com uma frequência de 4 em 4 semanas durante a semana 24 até à semana 52; os doentes tinham visitas de 4 em 4 semanas.
- F) No estudo COPERNICUS, aos doentes do grupo de controlo e do grupo de Eylea 2 mg foi administrado Eylea 2 mg de acordo com a necessidade com uma frequência de 4 em 4 semanas com início na semana 52 até à semana 96; os doentes tinham visitas trimestrais obrigatórias, mas podem ter sido observados com uma frequência de 4 semanas se necessário.
- G) No estudo GALILEO, aos doentes do grupo de controlo e do grupo de Eylea 2 mg foi administrado Eylea 2 mg de acordo com a necessidade com uma frequência de 8 em 8 semanas com início na semana 52 até à semana 68; os doentes tinham visitas obrigatórias de 8 em 8 semanas.

**Figura 2:** Alteração média desde o Início até à Semana 76/100 na Acuidade Visual por Grupo de Tratamento nos Estudos COPERNICUS e GALILEO (Conjunto De Todas As Análises)



No GALILEO, 86,4% (n=89) no grupo Eylea e 79,4% (n=54) no grupo de simulação da administração do fármaco foram sujeitos a perfusão na OVCR, no início. Na semana 24 foi de 91,8% (n=89) no grupo Eylea e 85,5% (n=47) no grupo de simulação da administração do fármaco. Estas proporções foram mantidas na semana 76 com 84,3% (n=75) no grupo Eylea e 84,0% (n=42) no grupo de simulação da administração do fármaco.

No COPERNICUS, 67,5% (n=77) no grupo Eylea e 68,5% (n=50) no grupo de simulação da administração do fármaco foram sujeitos a perfusão na OVRC, no início. Na semana 24 foi de 87,4% (n=90) no grupo Eylea e 58,6% (n=34) no grupo de simulação da administração do fármaco. Estas

proporções foram mantidas na semana 100 com 76,8% (n=76) no grupo Eylea e 78% (n=39) no grupo de simulação de administração do fármaco. Os doentes no grupo de simulação da administração do fármaco foram elegíveis para serem administrados com Eylea a partir da semana 24.

Nos subgrupos de doentes sujeitos e não sujeitos a perfusão, o efeito benéfico do tratamento com Eylea na função visual foi semelhante nos valores iniciais. Os efeitos do tratamento noutros subgrupos avaliáveis (ex.: idade, sexo, raça, acuidade visual inicial, duração da OVCR) em cada estudo foi em geral consistente com os resultados nas populações em geral.

Na análise de dados combinados de GALILEO e COPERNICUS, Eylea demonstrou alterações clinicamente significativas do objetivo de eficácia secundário pré-especificado do Questionário da Função Visual do *National Eye Institute* (NEI VFQ-25) em relação aos valores iniciais. A magnitude destas alterações foi semelhante à que foi observada em estudos publicados, correspondendo a um ganho de 15 letras pela Melhor Acuidade Visual Corrigida (BCVA).

#### *Edema macular secundário a ORVR*

A segurança e eficácia de Eylea foram avaliadas num estudo aleatorizado, multicêntrico, com dupla simulação, controlado com comparador ativo em doentes com edema macular secundário a ORVR (VIBRANT) que incluiu Oclusão da Veia Hemi-Retiniana. Um total de 181 doentes foram tratados e avaliados quanto à eficácia (91 com Eylea). As idades dos doentes variaram entre 42 a 94 anos com uma média de 65 anos. No estudo da ORVR, aproximadamente 58% (53/91) dos doentes que foram aleatorizados para o tratamento com Eylea tinham idade igual ou superior a 65 anos e aproximadamente 23% (21/91) tinham idade igual ou superior a 75 anos. No estudo, os doentes foram atribuídos de forma aleatória numa razão de 1:1 para 2 mg de Eylea administrados de 8 em 8 semanas após 6 injeções mensais iniciais ou fotocoagulação laser administrada no início (grupo de controlo a laser). A partir da semana 12, pode administrar-se aos doentes do grupo de controlo a laser, fotocoagulação laser adicional (denominado tratamento a “laser de reforço”) com um intervalo mínimo de 12 semanas. Com base em critérios pré-especificados, a partir da semana 24, pode administrar-se aos doentes no grupo de laser, um tratamento de reforço com 2 mg de Eylea, administrado de 4 em 4 semanas durante 3 meses, seguido de 8 em 8 semanas.

No estudo VIBRANT, o objetivo de eficácia primário foi a proporção dos doentes que ganharam pelo menos 15 letras em BCVA na semana 24 comparativamente aos valores iniciais e o grupo Eylea foi superior ao controlo a laser.

No estudo VIBRANT, a alteração na acuidade visual na semana 24 comparativamente aos valores iniciais foi um objetivo de eficácia secundário e foi estatisticamente significativa a favor do Eylea. A evolução da melhoria visual foi rápida e a máxima melhoria foi atingida em 3 meses com manutenção do efeito até ao mês 12.

No grupo laser, a partir da semana 24 (controlo ativo/grupo Eylea 2mg), foi administrado tratamento de reforço com Eylea, a 67 doentes, que resultou numa melhoria da acuidade visual em cerca de 5 letras da semana 24 à 52.

Os resultados detalhados da análise do estudo VIBRANT são apresentados na Tabela 4 e Figura 3 seguintes.

**Tabela 4:** Resultados da eficácia na semana 24 e 52 (Conjunto de Todas as Análises com LOCF) no estudo VIBRANT

Resultados de eficácia	VIBRANT			
	24 Semanas		52 Semanas	
	Eylea 2mg Q4 (N = 91)	Controlo ativo (laser) (N = 90)	Eylea 2mg Q8 (N = 91) <sup>D)</sup>	Controlo ativo (laser)/Eylea 2mg <sup>E)</sup> (N = 90)
Proporção de doentes com ganho ≥ 15 letras em relação ao valor inicial (%)	52,7%	26,7%	57,1%	41,1%
Diferença ponderada <sup>A,B</sup> (%) (IC 95%) valor-p	26,6% (13,0; 40,1) p=0,0003		16,2% (2,0; 30,5) p=0,0296	
Alteração média da BCVA medida pela pontuação de letras na tabela ETDRS em relação ao valor inicial (DP)	17,0 (11,9)	6,9 (12,9)	17,1 (13,1)	12,2 (11,9)
Diferença na média pelos mínimos quadrados <sup>A,C</sup> (IC 95%) valor-p	10,5 (7,1; 14,0) p<0,0001		5,2 (1,7; 8,7) p=0,0035 <sup>F)</sup>	

<sup>A)</sup> A diferença corresponde a Eylea 2 mg Q4 semanas menos Controlo Laser

<sup>B)</sup> A diferença e o intervalo de confiança (IC) 95% são calculados utilizando o esquema de ponderação de Mantel-Haenszel ajustado em função da região (América do Norte vs. Japão) e a categoria BCVA inicial ( $> 20/200$  e  $\leq 20/200$ )

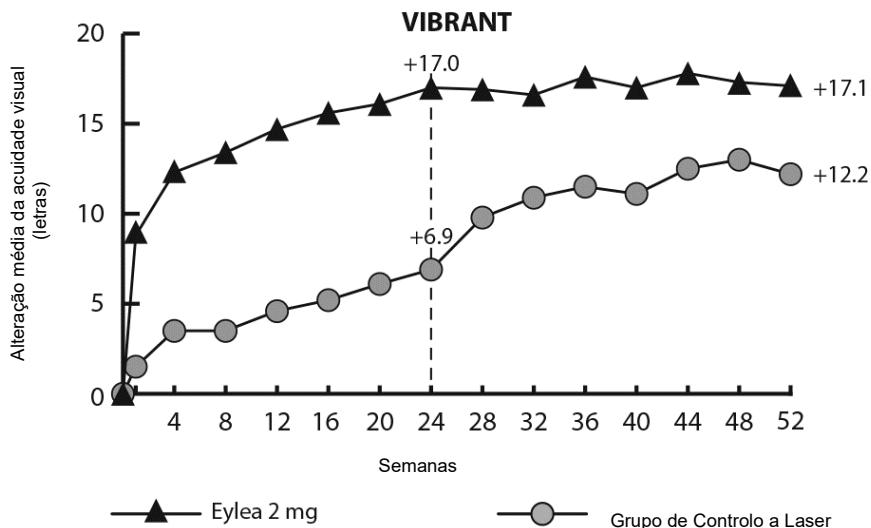
<sup>C)</sup> LS: Diferença média pelos mínimos quadrados e intervalo de confiança (IC) 95% com base num modelo por ANCOVA, com o grupo de tratamento, a categoria BCVA inicial ( $> 20/200$  e  $\leq 20/200$ ) e a região (América do Norte vs. Japão) como efeitos fixos e BCVA inicial como covariável

<sup>D)</sup> A partir da semana 24, o intervalo de tratamento, no grupo de tratamento do Eylea, foi prolongado para todos os indivíduos de 4 semanas para 8 semanas, até à semana 48

<sup>E)</sup> A partir da semana 24 os indivíduos do Grupo Laser podiam receber o tratamento de recurso com Eylea se tivessem pelo menos um critério pré-especificado de elegibilidade. No total, 67 indivíduos neste grupo receberam o tratamento de recurso com Eylea. Foi definido o regime fixo de tratamento de recurso de Eylea de três administrações de Eylea 2mg de 4 em 4 semanas seguido de injeções de 8 em 8 semanas

<sup>F)</sup> Valor-p nominal

**Figura 3:** Alteração Média da BCVA Medida pela Pontuação de Letras na Tabela ETDRS desde o Início até à Semana 52 no estudo VIBRANT



No início, a proporção de doentes sujeitos a perfusão no grupo Eylea e no grupo laser foi de 60% e 68%, respetivamente. Na semana 24, estas proporções foram de 80% e 67%, respetivamente. No grupo Eylea, a proporção dos doentes sujeitos a perfusão manteve-se até à semana 52. No grupo laser, quando os doentes foram elegíveis para o tratamento de recurso com Eylea, a partir da semana 24, a proporção de doentes sujeitos a perfusão aumentou para 78% na semana 52.

#### *Edema macular diabético*

A segurança e eficácia de Eylea foram avaliadas em dois estudos aleatorizados, multicêntricos, com dupla simulação, controlados com comparador ativo em doentes com EMD (VIVID<sup>DME</sup> e VISTA<sup>DME</sup>). Um total de 862 doentes, 576 com Eylea, foram tratados e avaliados quanto à eficácia. As idades dos doentes variaram entre 23 e 87 anos com uma média de 63 anos. Nos estudos de EMD, aproximadamente 47% (268/576) dos doentes aleatorizados para tratamento com Eylea tinham uma idade igual ou superior a 65 anos e aproximadamente 9% (52/576) tinham uma idade igual ou superior a 75 anos. A maioria dos doentes em ambos os estudos tinha diabetes Tipo II.

Em ambos os estudos, os doentes foram atribuídos de forma aleatória numa razão de 1:1:1 para 1 de 3 regimes posológicos:

- 1) Eylea administrado na dose de 2 mg de 8 em 8 semanas após 5 injeções mensais iniciais (Eylea 2Q8),
- 2) Eylea administrado na dose de 2 mg de 4 em 4 semanas (Eylea 2Q4), e
- 3) fotocoagulação macular com laser ( controlo com comparador ativo).

A partir da semana 24, os doentes que satisfizessem um limiar pré-especificado de perda de visão eram elegíveis para receber tratamento adicional: os doentes nos grupos de Eylea podiam receber laser e os doentes no grupo de controlo podiam receber Eylea.

Em ambos os estudos, o objetivo de eficácia primário consistiu na alteração média da BCVA na semana 52 e ambos os grupos de Eylea 2Q8 e Eylea 2Q4 demonstraram significado estatístico e foram superiores ao grupo de controlo. Este benefício manteve-se até à semana 100.

Os resultados detalhados da análise dos estudos VIVID<sup>DME</sup> e VISTA<sup>DME</sup> são apresentados na Tabela 5 e Figura 4 seguintes.

**Tabela 5:** Resultados da eficácia na semana 52 e na semana 100 (Conjunto de Todas as Análises com a Última Observação Transportada [LOCF]) nos estudos VIVID<sup>DME</sup> e VISTA<sup>DME</sup>

Resultados de eficácia	VIVID <sup>DME</sup>						VISTA <sup>DME</sup>					
	52 Semanas			100 Semanas			52 Semanas			100 Semanas		
	Eylea 2 mg Q8 <sup>A</sup> (N = 135)	Eylea 2 mg Q4 (N = 136)	Controlo ativo (laser) (N = 132)	Eylea 2 mg Q8 <sup>A</sup> (N = 135)	Eylea 2 mg Q4 (N = 136)	Controlo ativo (laser) (N = 132)	Eylea 2 mg Q8 <sup>A</sup> (N = 151)	Eylea 2 mg Q4 (N = 154)	Controlo ativo (laser) (N = 154)	Eylea 2 mg Q8 <sup>A</sup> (N = 151)	Eylea 2 mg Q4 (N = 154)	Controlo ativo (laser) (N = 154)
Alteração média da BCVA medida pela pontuação de letras na tabela ETDRS <sup>E</sup> em relação ao valor inicial	10,7	10,5	1,2	9,4	11,4	0,7	10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
Diferença na média pelos mínimos quadrados <sup>B,C,E</sup> (IC 97,5%)	9,1 (6,3; 11,8)	9,3 (6,5; 12,0)		8,2 (5,2; 11,3)	10,7 (7,6; 13,8)		10,45 (7,7; 13,2)	12,19 (9,4; 15,0)		10,1 (7,0; 13,3)	10,6 (7,1; 14,2)	
Proporção de doentes com ganho ≥ 15 letras em relação ao valor inicial	33%	32%	9%	31,1%	38,2%	12,1%	31%	42%	8%	33,1%	38,3%	13,0%
Diferença Ajustada <sup>D,C,E</sup> (IC 97,5%)	24% (13,5; 34,9)	23% (12,6; 33,9)		19,0% (8,0; 29,9)	26,1% (14,8; 37,5%)		23% (13,5; 33,1)	34% (24,1; 44,4)		20,1% (9,6; 30,6)	25,8% (15,1; 36,6)	

<sup>A</sup> Após início do tratamento com 5 injeções mensais

<sup>B</sup> A diferença média pelos mínimos quadrados e intervalo de confiança (IC) com base num modelo por ANCOVA, com base na medição inicial da BCVA como covariável e um fator para grupo de tratamento. Além disso, foi incluída a região (Europa/Austrália vs. Japão) como fator para VIVID<sup>DME</sup> e antecedentes de EM e/ou AVC como fator para VISTA<sup>DME</sup>

<sup>C</sup> A diferença é o grupo de Eylea menos o grupo de controlo ativo (laser)

<sup>D</sup> A diferença com o intervalo de confiança (IC) e o teste estatístico é calculada utilizando o esquema de ponderação de Mantel-Haenszel ajustado em função da região (Europa/Austrália vs. Japão) para VIVID<sup>DME</sup> e história clínica de EM ou AVC para VISTA<sup>DME</sup>

<sup>E</sup> BCVA: *Best Corrected Visual Acuity* (Melhor Acuidade Visual Corrigida)

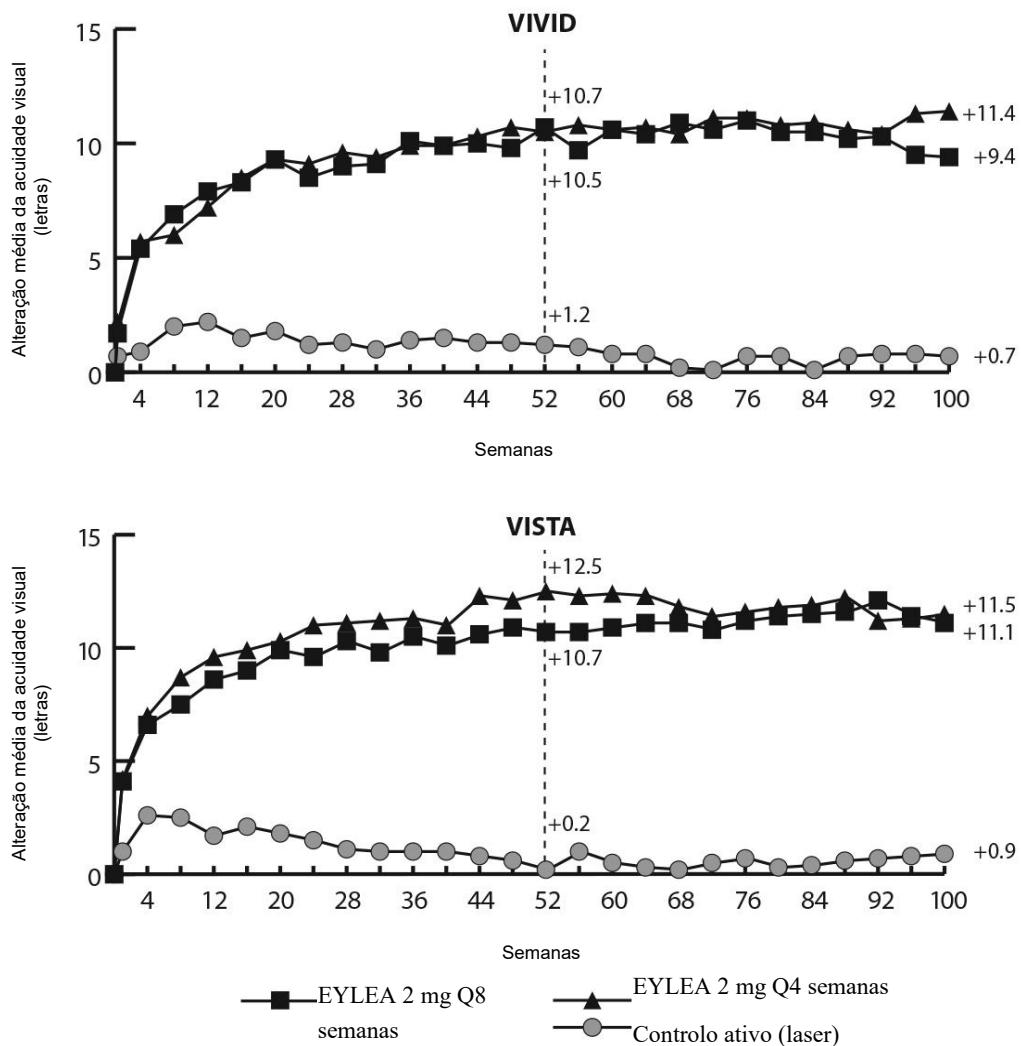
ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (Estudo do tratamento precoce na Retinopatia Diabética)

LOCF: Última observação transportada

LS: Médias pelos mínimos quadrados obtidas por ANCOVA

IC: Intervalo de confiança

**Figura 4:** Alteração Média da BCVA Medida pela Pontuação de Letras na Tabela ETDRS desde o Início até à Semana 100 nos Estudos VIVID<sup>DME</sup> e VISTA<sup>DME</sup>



Os efeitos do tratamento em subgrupos avaliáveis (ex.: idade, sexo, raça, HbA1c inicial, acuidade visual inicial, terapêutica anti-VEGF anterior) em cada estudo e na análise combinada foram geralmente consistentes com os resultados nas populações em geral.

Nos estudos VIVID<sup>DME</sup> e VISTA<sup>DME</sup>, 36 (9%) e 197 (43%) doentes receberam terapêutica anti-VEGF anterior, respetivamente, com um período sem tratamento de 3 meses ou mais longo. Os efeitos do tratamento no subgrupo de doentes que tinham sido anteriormente tratados com um inibidor do VEGF foram semelhantes aos observados em doentes sem exposição anterior a um inibidor do VEGF.

Os doentes com doença bilateral foram elegíveis para receberem tratamento anti-VEGF no outro olho se fosse determinado ser necessário pelo médico. No estudo VISTA<sup>DME</sup>, 217 (70,7%) dos doentes de Eylea receberam bilateralmente injeções de Eylea até à semana 100; no estudo VIVID<sup>DME</sup>, 97 (35,8%) dos doentes de Eylea receberam um tratamento anti-VEGF diferente no outro olho.

Um ensaio comparativo independente (Protocolo T DRCR.net - *Diabetic Retinopathy Clinical Research Network*) utilizou um regime posológico flexível baseado no rigor da OCT e nos critérios de repetição de tratamento da visão. No grupo de tratamento de afibercept (n=224) na semana 52, este regime de tratamento resultou na administração de uma média de 9,2 injeções aos doentes, o que é semelhante ao número de doses administradas no grupo Eylea 2Q8 no VIVID<sup>DME</sup> e VISTA<sup>DME</sup>, enquanto que a eficácia geral no grupo de tratamento de afibercept no Protocolo T foi comparável ao grupo Eylea 2Q8 no VIVID<sup>DME</sup> e VISTA<sup>DME</sup>. Foi observado no Protocolo T um ganho médio de 13,3

letras, com 42% dos doentes a ganhar pelo menos 15 letras na visão em relação ao valor inicial. Os resultados de segurança demonstraram que as incidências globais dos acontecimentos adversos oculares e não oculares (incluindo ATEs) foram comparáveis em todos os grupos de tratamento em cada um dos estudos e entre os estudos.

VIOLET, um estudo multicêntrico de 100 semanas, aleatorizado, aberto, com controlo ativo em doentes com EMD comparou três diferentes regimes posológicos de Eylea 2 mg para o tratamento da EMD após pelo menos um ano de tratamento em intervalos fixos, em que o tratamento foi iniciado com 5 doses consecutivas mensais seguida por uma dose a cada 2 meses. O estudo avaliou a não inferioridade de Eylea 2 mg doseado de acordo com o regime “tratar e estender” (“*treat- and-extend*”) (2T&E em que os intervalos de injeções foram mantidos com um mínimo de 8 semanas e gradualmente estendidos com base nos resultados anatómicos e clínicos) e Eylea 2 mg doseado como necessário (2PRN em que os doentes foram observados a cada 4 semanas e injetados quando necessário tendo por base os resultados anatómicos e clínicos), comparativamente ao Eylea 2 mg doseado a cada 8 semanas (2Q8) para o segundo e terceiro ano de tratamento.

O objetivo primário de eficácia (alteração da BCVA desde o início até à semana 52) foi de  $0,5 \pm 6,7$  letras no grupo 2T&E e  $1,7 \pm 6,8$  letras no grupo 2PRN comparativamente a  $0,4 \pm 6,7$  letras no grupo 2Q8, alcançando a não inferioridade estatística ( $p < 0,0001$  para ambas as comparações; margem de NI de 4 letras). As alterações da BCVA desde o início à 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 comparativamente a  $0,1 \pm 7,2$  letras no grupo 2Q8.

O número médio de injeções durante as 100 semanas foi de 12,3, 10,0 e 11,5 para o 2Q8fix, 2T&E e 2PRN, respetivamente.

Os perfis de segurança ocular e sistémico em todos os 3 grupos de tratamento foram similares aos observados nos estudos de referência VIVID e VISTA.

No grupo 2T&E, os incrementos e decrementos para os intervalos de injeção foram ao critério do investigador; foram recomendados no estudo incrementos de 2 semanas.

#### *Neovascularização coroideia miópica*

A segurança e eficácia de Eylea foram avaliadas num estudo aleatorizado, multicêntrico, com dupla ocultação, com controlo com simulação da administração do fármaco, em doentes asiáticos sem exposição anterior em doentes com NVC miópica. Um total de 121 doentes foram tratados e avaliados quanto à eficácia (90 com Eylea). As idades dos doentes variaram entre 27 e 83 anos com uma média de 58 anos. No estudo NVC miópica, aproximadamente 36% (33/91) dos doentes aleatorizados para o tratamento com Eylea tinham idade igual ou superior a 65 anos e aproximadamente 10% (9/91) tinham idade igual ou superior a 75 anos.

Os doentes foram atribuídos aleatoriamente numa razão de 3:1 a receberem 2 mg de Eylea por via intravítreia ou injeções de simulação da administração do fármaco administrados uma vez no início com injeções adicionais administradas todos os meses no caso de persistência ou recorrência da doença até à semana 24, altura em que foi avaliado o objetivo primário. Na semana 24, os doentes que tinham sido inicialmente aleatorizados para simulação da administração do fármaco foram elegíveis a receberem a primeira dose de Eylea. Em seguida, os doentes dos dois grupos continuaram a ser elegíveis para injeções adicionais no caso de persistência ou recorrência da doença.

A diferença entre grupos de tratamento foi estatisticamente significativa a favor de Eylea no que respeita ao objetivo de eficácia primário (alteração na BCVA) e ao objetivo de eficácia secundário (proporção de doentes que ganharam pelo menos 15 letras na BCVA) na semana 24 em comparação com o valor inicial. As diferenças entre os dois objetivos mantiveram-se até à semana 48.

Os resultados detalhados da análise do estudo MIRROR são apresentados abaixo na Tabela 6 e Figura 5.

**Tabela 6:** Resultados da eficácia na semana 24 (análise primária) e na semana 48 no estudo MYRROR (Conjunto de Todas as Análises com a Última Observação Transportada [LOCF]<sup>A</sup>)

Resultados de eficácia	MYRROR			
	24 semanas		48 semanas	
	Eylea 2 mg (N = 90)	Controlo com simulação (N = 31)	Eylea 2 mg (N = 90)	Controlo com simulação Eylea 2 mg (N = 31)
Alteração média da BCVA <sup>B</sup> medida pela tabela da pontuação de letras ETDRS em relação ao valor inicial (DP) <sup>B</sup>	12,1 (8,3)	-2,0 (9,7)	13,5 (8,8)	3,9 (14,3)
Diferença na média pelos mínimos quadrados <sup>C,D,E</sup> (IC 95%)	14,1 (10,8; 17,4)		9,5 (5,4; 13,7)	
Proporção de doentes com ganho ≥ 15 letras em relação ao valor inicial	38,9%	9,7%	50,0%	29,0%
Diferença ponderada <sup>D,F</sup> (IC 95%)	29,2% (14,4; 44,0)		21,0% (1,9; 40,1)	

A) LOCF: Última observação transportada

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

ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (Estudo do tratamento precoce na Retinopatia Diabética)

DP: Desvio padrão

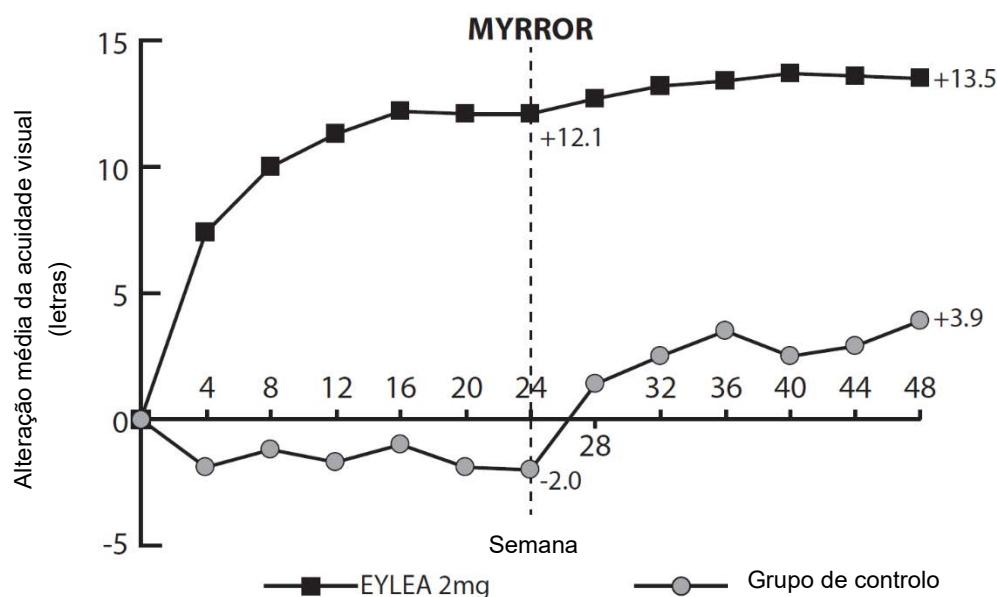
C) LS: Médias pelos mínimos quadrados obtidas por ANCOVA

D) IC: Intervalo de confiança

E) LS: Diferença média pelos mínimos quadrados e IC 95% com base num modelo por ANCOVA, com o grupo de tratamento e o país (designação dos países) como efeitos fixos e a BCVA inicial como covariante.

F) A diferença e o IC 95% são calculados utilizando o teste de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) ajustado ao país (designação dos países)

**Figura 5:** Alteração média desde o Início até à Semana 48 na Acuidade Visual por Grupo de Tratamento no estudo MYRROR (Conjunto de Todas as Análises, LOCF)



## População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Eylea em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento da DMI húmida, da OVCR, ORVR, do EMD e da NVC miópica (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

Eylea é administrado diretamente no vítreo para exercer efeitos locais no olho.

### Absorção / Distribuição

O aflibercept é absorvido lentamente do olho para a circulação sistémica após administração intravítreo e é observado predominantemente na circulação sistémica sob a forma de um complexo estável, inativo com o VEGF; contudo, apenas o “aflibercept livre” tem capacidade para se ligar ao VEGF endógeno.

Num subestudo farmacocinético em 6 doentes com DMI húmida neovascular com amostragens frequentes, as concentrações plasmáticas máximas de aflibercept livre ( $C_{max}$  sistémica) foram baixas, com uma média de aproximadamente 0,02 microgramas/ml (variando entre 0 a 0,054) no período de 1 a 3 dias após uma injeção intravítreo de 2 mg, e foram indetectáveis duas semanas após a administração em quase todos os doentes. O aflibercept não se acumula no plasma quando administrado por via intravítreo a cada 4 semanas.

A concentração plasmática máxima média de aflibercept livre é aproximadamente 50 a 500 vezes menor do que a concentração de aflibercept necessária para inibir a atividade biológica do VEGF sistémico em 50% em modelos animais, nos quais se observaram alterações da pressão arterial depois dos níveis circulantes de aflibercept livre terem atingido aproximadamente 10 microgramas/ml, voltando aos valores iniciais quando os níveis diminuíram para menos de aproximadamente 1 micrograma/ml. Num estudo com voluntários saudáveis, estimou-se que após a administração intravítreo de 2 mg a doentes, a concentração plasmática máxima média de aflibercept livre é mais do que 100 vezes menor do que a concentração de aflibercept necessária para diminuir para metade o nível máximo de VEGF sistémico ligado (2,91 microgramas/ml). Desta modo, os efeitos farmacodinâmicos sistémicos, como, por exemplo, alteração da pressão arterial, são improváveis.

Nos subestudos farmacocinéticos em doentes com OVCR, ORVR, EMD ou NVC miópica, as  $C_{max}$  médias de aflibercept livre no plasma foram similares com valores no intervalo de 0,03 a 0,05 microgramas/ml e com valores individuais que não excedem 0,14 microgramas/ml. A partir daqui, geralmente num período de uma semana, as concentrações plasmáticas de aflibercept livre diminuíram para valores inferiores ou próximos do limite inferior de quantificação; em todos os doentes, após 4 semanas, foram atingidas concentrações indetectáveis antes da próxima administração.

### Eliminação

Como Eylea é uma terapêutica à base de proteínas, não foram realizados estudos do metabolismo.

O aflibercept livre liga-se ao VEGF para formar um complexo inerte, estável. Tal como com outras proteínas grandes, é de prever que as formas livre e ligada de aflibercept sejam eliminadas por catabolismo proteolítico.

### Compromisso renal

Não foram realizados estudos especiais com Eylea em doentes com compromisso renal.

A análise farmacocinética de doentes no estudo VIEW2, dos quais 40% tinham compromisso renal (24% ligeiro, 15% moderado e 1% grave), não revelou quaisquer diferenças no que respeita às concentrações plasmáticas do fármaco ativo após administração intravítreo a cada 4 ou 8 semanas.

Observaram-se resultados semelhantes em doentes com OVCR no estudo GALILEO, em doentes com EMD no estudo VIVID<sup>DME</sup> e em doentes com NVC miópica no estudo MYRROR.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Apenas se observaram efeitos em estudos não clínicos de toxicidade de dose repetida em níveis de exposição sistémica considerados suficientemente excessivos em relação ao nível máximo de exposição humana, após administração intravítreia na dose clínica prevista, pelo que se consideram pouco relevantes para a utilização clínica.

Observaram-se erosões e ulcerações do epitélio respiratório nos cornetos nasais, em macacos tratados com aflibercept por administração intravítreia, em exposições sistémicas que excedem a exposição humana máxima. A exposição sistémica baseada na C<sub>max</sub> e na AUC de aflibercept livre foram de cerca de 200 e 700 vezes mais elevadas, respetivamente, em comparação com os valores correspondentes observados no ser humano após uma dose intravítreia de 2 mg. No Nível de Efeito Adverso Não Observado (NOAEL) de 0,5 mg/olho em macacos, a exposição sistémica foi 42 e 56 vezes mais elevada com base na C<sub>max</sub> e na AUC, respetivamente.

Não se estudaram os efeitos sobre o potencial mutagénico e carcinogénico de aflibercept.

Em estudos de desenvolvimento embriofetal em coelhos gestantes demonstrou-se um efeito do aflibercept no desenvolvimento intrauterino tanto com a administração intravenosa (3 a 60 mg/kg) como com a administração subcutânea (0,1 a 1 mg/kg). O NOAEL materno foi na dose de 3 mg/kg ou 1 mg/kg, respetivamente. Não se identificou um NOAEL no desenvolvimento. Na dose de 0,1 mg/kg, as exposições sistémicas baseadas na C<sub>max</sub> e na AUC cumulativa de aflibercept livre foram respetivamente de cerca de 17 e 10 vezes mais elevadas, em comparação com os valores correspondentes observados no ser humano após uma dose intravítreia de 2 mg.

Os efeitos sobre a fertilidade de machos e fêmeas foram avaliados como parte de um estudo de 6 meses em macacos com administração intravenosa de aflibercept em doses que variaram entre 3 e 30 mg/kg. Observaram-se ausência ou irregularidade das menstruações associadas a alterações dos níveis hormonais reprodutivos em fêmeas e alterações da morfologia e motilidade dos espermatozoides em todos os níveis de dose. Com base na C<sub>max</sub> e na AUC de aflibercept livre observadas com a dose intravenosa de 3 mg/kg, as exposições sistémicas foram respetivamente de cerca de 4.900 e 1.500 vezes mais elevadas, do que a exposição observada no ser humano após uma dose intravítreia de 2 mg. Todas as alterações foram reversíveis.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Polissorbato 20 (E 432)  
Fosfato de sódio di-hidrogenado, monohidratado (para ajuste do pH)  
Fosfato dissódico hidrogenado, heptahidratado (para ajuste do pH)  
Cloreto de sódio  
Sacarose  
Água para preparações injetáveis

### **6.2 Incompatibilidades**

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

### **6.3 Prazo de validade**

2 anos

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar no frigorífico (2°C a 8°C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem a fim de proteger da luz.

O frasco para injetáveis não aberto pode ser conservado fora do frigorífico abaixo de 25°C até 24 horas. Após abertura do frasco para injetáveis, prossiga em condições assépticas.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Solução num frasco para injetáveis (vidro tipo I) com uma rolha (borracha elastomérica), e uma agulha de 18 G com filtro. Cada frasco para injetáveis contém um volume extraível de pelo menos 0,1 ml. Embalagem com apresentação de 1 frasco para injetáveis + 1 agulha com filtro.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

O frasco para injetáveis é apenas para administração única apenas num olho.

O frasco para injetáveis contém mais do que a dose recomendada de 2 mg de afibercept (equivalente a 0,05 ml). O excesso de volume tem de ser eliminado antes da administração.

Antes da administração, a solução deve ser inspecionada visualmente para deteção de partículas estranhas e/ou descoloração ou qualquer alteração do aspeto físico. Na eventualidade de algum destes casos se observar, eliminate o medicamento.

### **Agulha com filtro:**

Agulha com Filtro Blunt (Fill), não são para injeção cutânea.

Não autoclave a Agulha com Filtro Blunt (Fill).

A agulha com filtro é não pirogénica. Não a utilize se a embalagem individual estiver danificada.

Elimine a Agulha com Filtro Blunt (Fill) utilizada num recipiente aprovado para objetos cortantes.

Atenção: A reutilização da agulha com filtro pode causar infecções ou outras doenças/lesões

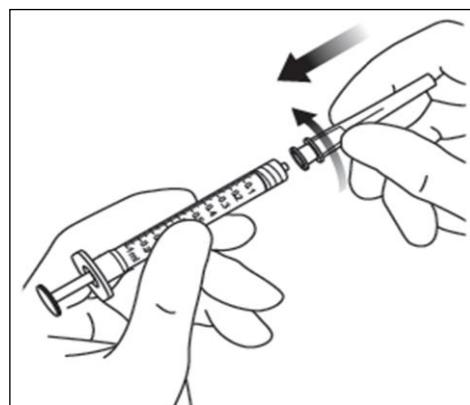
Para a injeção intravítreia deve ser utilizada uma agulha de injeção de calibre 30 G x ½ polegada.

### ***Instruções de utilização do frasco para injetáveis:***

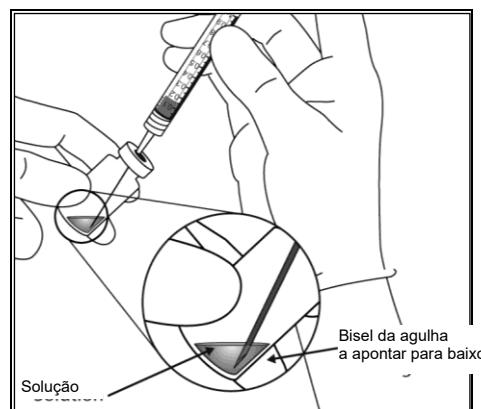
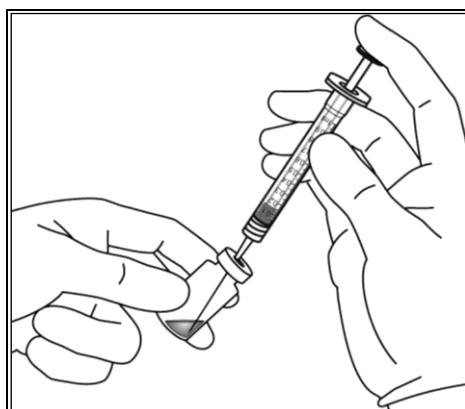
1. Retire a tampa de plástico e desinfete a parte exterior da rolha de borracha do frasco para injetáveis.



2. Prenda a agulha de 18 G com um filtro de 5 mícrones fornecida na embalagem, a uma seringa de fecho Luer estéril de 1 ml.

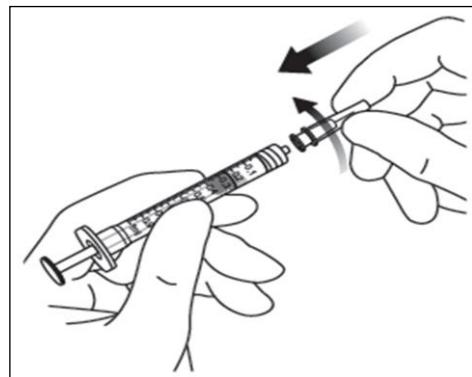


3. Introduza a agulha com filtro no centro da rolha do frasco para injetáveis até a agulha estar completamente inserida no interior do frasco para injetáveis e a extremidade tocar no fundo ou no rebordo inferior do frasco para injetáveis.
4. Utilizando uma técnica asséptica, extraia todo o conteúdo do frasco para injetáveis de Eylea para a seringa, mantendo o frasco para injetáveis numa posição vertical, ligeiramente inclinado para facilitar a extração completa. Para impedir a entrada de ar, assegure que o bisel da agulha com filtro está submerso no líquido. Continue a inclinar o frasco para injetáveis durante a extração, mantendo o bisel da agulha com filtro submerso no líquido.

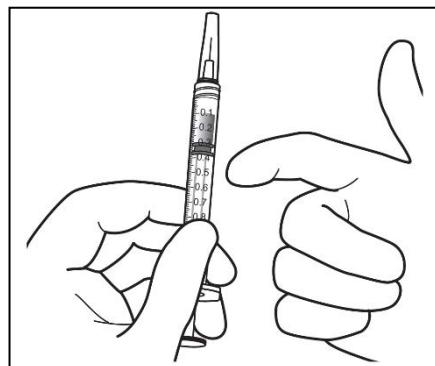


5. Certifique-se de que a haste do êmbolo está suficientemente puxada para trás quando esvaziar o frasco para injetáveis a fim de esvaziar completamente a agulha com filtro.
6. Retire a agulha com filtro e elimine-a de maneira adequada.  
Nota: A agulha com filtro não é utilizada para a injeção intravítreia.

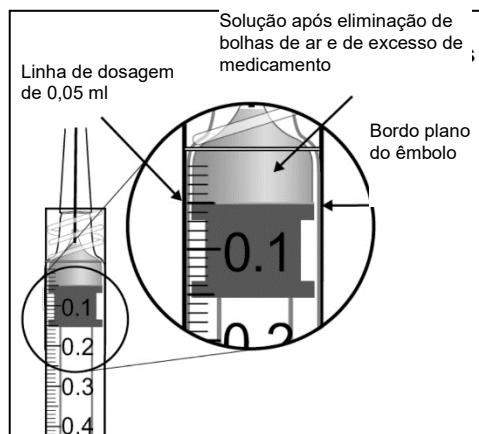
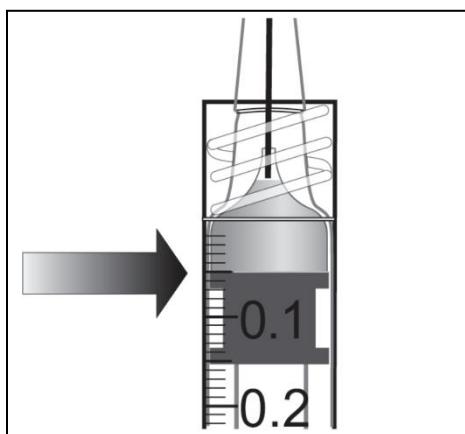
7. Utilizando uma técnica asséptica, rode com firmeza a agulha para injeção de 30 G x ½ polegada para a introduzir na extremidade da seringa de fecho Luer.



8. Segurando na seringa com a agulha a apontar para cima, inspecione a seringa para verificar se existem bolhas. Se existirem bolhas, bata suavemente na seringa com o dedo até as bolhas subirem para o topo.



9. Para eliminar todas as bolhas e expelir o excesso de medicamento, prima lentamente o êmbolo de modo a que o bordo plano do êmbolo fique alinhado com a linha que marca 0,05 ml na seringa.



10. O frasco para injetáveis é apenas para utilização única. A extração de doses múltiplas de um único frasco para injetáveis pode aumentar o risco de contaminação e infecção subsequente. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Alemanha

## 8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/12/797/002

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 22 novembro 2012

Data da última renovação: 13 julho 2017

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Eylea 114,3 mg/ml solução injetável  
Eylea 114,3 mg/ml solução injetável em seringa pré-cheia

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

1 ml de solução injetável contém 114,3 mg de afibbercept\*.

### Eylea 114,3 mg/ml solução injetável

Cada frasco para injetáveis contém 30,1 mg de afibbercept em 0,263 ml de solução. Isto proporciona uma quantidade utilizável para administração de uma dose única de 0,07 ml contendo 8 mg de afibbercept.

### Eylea 114,3 mg/ml solução injetável em seringa pré-cheia

Cada seringa pré-cheia contém 21 mg de afibbercept em 0,184 ml de solução. Isto proporciona uma quantidade utilizável para administração de uma dose única de 0,07 ml contendo 8 mg de afibbercept.

\* O afibbercept é uma proteína de fusão constituída por porções dos domínios extracelulares dos receptores 1 e 2 do VEGF (fator de crescimento endotelial vascular) humano fundidas com a porção Fc da IgG1 humana e produzida em células K1 do ovário de hamster Chinês (CHO) por tecnologia de ADN recombinante.

### Excipiente com efeito conhecido

Cada ml de solução injetável contém 0,3 mg de polissorbato 20 (E432).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Solução injetável (injeção)

Solução límpida a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo pálido, iso-osmótica, pH 5,8.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Eylea é indicado em adultos para o tratamento de

- degenerescência macular relacionada com a idade (DMI) neovascular (húmida) (ver secção 5.1);
- perda da visão devida a edema macular diabético (EMD) (ver secção 5.1).

## **4.2 Posologia e modo de administração**

Eylea tem de ser administrado apenas por um médico qualificado, com experiência em injeções intravítreas.

### Posologia

A dose recomendada é de 8 mg de afibercept, equivalente a 0,07 ml de solução. A posologia é a mesma para as indicações DMI e EMD. A dose de 8 mg requer a utilização de Eylea 114,3 mg/ml.

Para os doentes que iniciam tratamento, Eylea é administrado com 1 injeção por mês durante 3 doses consecutivas. Os intervalos entre injeções podem então ser prolongados até 4 meses com base na avaliação médica visual e/ou resultados anatómicos. Posteriormente, os intervalos de tratamento podem ser prolongados até 6 meses, por exemplo, tal como com o regime posológico “tratar e estender” (“*treat and extend*”), mantendo os resultados visuais e/ou anatómicos estáveis (ver secção 5.1).

No caso de doentes que tenham sido previamente tratados com Eylea 40 mg/ml ou outros medicamentos anti-VEGF e que estejam a mudar para Eylea 114,3 mg/ml, o regime de tratamento pode ser diferente do utilizado em doentes sem tratamento prévio. Os intervalos de tratamento devem ser determinados com base nos resultados visuais e/ou anatómicos (ver secção 5.1).

- Em doentes com resultados visuais e anatómicos estáveis, os intervalos de tratamento anteriores podem ser mantidos ou prolongados após a primeira injeção de Eylea 114,3 mg/ml, tal como com um regime posológico “tratar e estender” (“*treat and extend*”).
- Em doentes com resultados visuais e/ou anatómicos abaixo do ideal, o tratamento com Eylea 114,3 mg/ml pode começar com uma injeção por mês até três doses consecutivas, seguida de um ajuste dos intervalos de injeção, tal como com um regime posológico “tratar e estender” (“*treat and extend*”).

Se os resultados visuais e/ou anatómicos se agravarem, devem encurtar-se os intervalos de tratamento com base na avaliação médica. O intervalo mais curto entre 2 injeções é de 2 meses na fase de manutenção.

Não foram estudadas doses mensais de Eylea 8 mg para mais de 3 doses consecutivas.

A frequência das consultas de monitorização deve basear-se no estado do doente e ficar ao critério do médico. Para os casos em que o tratamento deve ser suspenso, ver secção 4.4.

### Populações especiais

#### *Compromisso renal ou hepático*

Não foram realizados estudos específicos em doentes com compromisso renal ou hepático. Os dados disponíveis não sugerem a necessidade de ajustes posológicos com Eylea nestes doentes (ver secção 5.2).

#### *Idosos*

Os dados disponíveis não sugerem a necessidade de ajustes posológicos com Eylea nestes doentes.

#### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de Eylea 114,3 mg/ml em crianças e adolescentes com menos dos 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existe uma utilização relevante de Eylea 114,3 mg/ml na população pediátrica nas indicações DMI e EMD.

## Modo de administração

Eylea é indicado apenas para injeção intravítreia.

As injeções intravítreas têm de ser efetuadas de acordo com os padrões médicos e normas de orientação aplicáveis por um médico qualificado, com experiência na administração de injeções intravítreas. Em geral, terá de se assegurar a anestesia e assépsia adequadas, incluindo um microbicida tópico de largo espetro (p. ex., povidona iodada aplicada na pele periocular, pálpebra e superfície ocular). Recomendam-se desinfecção cirúrgica das mãos, luvas estéreis, um campo cirúrgico estéril e um espéculo estéril para a pálpebra (ou equivalente).

A agulha da injeção deve ser inserida 3,5 a 4,0 mm posteriores ao limbo dentro da cavidade do corpo vítreo, evitando o meridiano horizontal e procurando o centro do globo. O volume de injeção de 0,07 ml é então administrado. Para injeções posteriores deve usar-se um local escleral diferente.

Imediatamente após a injeção intravítreia, os doentes devem ser monitorizados para deteção de elevação da pressão intraocular. A monitorização apropriada pode consistir num controlo da perfusão da cabeça do nervo óptico ou tonometria. Se necessário, deverá estar disponível equipamento estéril para paracentese.

Após a injeção intravítreia, os doentes devem ser informados de que devem comunicar sem demora quaisquer sintomas sugestivos de endoftalmite (p. ex., dor ocular, vermelhidão ocular, fotofobia, visão turva).

Cada frasco para injetáveis ou seringa pré-cheia deve ser utilizado apenas para o tratamento de um olho.

Após a injeção, eliminar qualquer medicamento não utilizado ou resíduos de acordo com as exigências locais.

Para instruções acerca do manuseamento do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

### **4.3 Contraindicações**

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Infeção ocular ou periocular.
- Inflamação intraocular ativa grave.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

#### Reações relacionadas com a injeção intravítreia

As injeções intravítreas, incluindo as injeções com Eylea, foram associadas com endoftalmite, inflamação intraocular, descolamento regmatogénico da retina, rasgaduras da retina e catarata traumática (ver secção 4.8). Ao administrar Eylea têm de ser sempre utilizadas técnicas de injeção asséticas apropriadas. Os doentes devem ser instruídos a comunicar imediatamente quaisquer sintomas sugestivos de endoftalmite ou qualquer um dos acontecimentos acima mencionados sem atraso e devem ser tratados adequadamente.

## Aumento da pressão intraocular

Observaram-se aumentos transitórios da pressão intraocular num período de 60 minutos após a administração de uma injeção intravítreia, incluindo injeções com Eylea (ver secção 4.8). Por conseguinte, a pressão intraocular e a perfusão da cabeça do nervo ótico têm de ser monitorizadas e tratadas de forma apropriada. São necessárias precauções especiais em doentes com glaucoma mal controlado (não administrar Eylea enquanto a pressão intraocular for  $\geq 30$  mmHg).

## Imunogenicidade

Como esta é uma proteína terapêutica, existe um potencial para imunogenicidade com afibbercept (ver secção 5.1). Os doentes devem ser informados de que devem comunicar quaisquer sinais ou sintomas de inflamação intraocular, p. ex., dor, fotofobia ou vermelhidão que possam ser um sinal clínico atribuível à hipersensibilidade.

## Efeitos sistémicos

Foram notificados, após a injeção intravítreia de inibidores do VEGF, acontecimentos adversos sistémicos incluindo hemorragias não oculares e acontecimentos tromboembólicos arteriais e existe um risco teórico de que estes podem estar relacionados com a inibição do VEGF (ver secção 4.8). Os dados sobre segurança no tratamento de doentes com DMI e EMD com antecedentes de acidente vascular cerebral, de ataques isquémicos transitórios ou de enfarte do miocárdio nos últimos 6 meses, são limitados. Deve proceder-se com cautela durante o tratamento destes doentes.

## Tratamento bilateral

A segurança e a eficácia do tratamento bilateral com Eylea 114,3 mg/ml em cada olho não foram estudadas (ver secção 5.1). Se o tratamento bilateral for realizado ao mesmo tempo pode levar a um aumento da exposição sistémica, que poderá aumentar o risco de efeitos indesejáveis sistémicos.

## Utilização concomitante de outro anti-VEGF

Existem dados limitados disponíveis sobre a utilização concomitante de Eylea com outros medicamentos anti-VEGF (sistémicos ou oculares).

## Interrupção do tratamento

O tratamento deve ser interrompido em caso de:

- redução na melhor acuidade visual corrigida (BCVA)  $\geq 30$  letras em comparação com a última avaliação da acuidade visual
- descolamento regmatogéneo da retina ou buracos maculares de estádio 3 ou 4
- rasgadura da retina
- hemorragia subretiniana envolvendo o centro da fóvea ou, se a dimensão da hemorragia for  $\geq 50\%$  da área total da lesão
- cirurgia intraocular realizada nos 28 dias anteriores ou planeada para os próximos 28 dias.

## Rasgadura do epitélio pigmentar da retina

Os fatores de risco associados ao desenvolvimento de uma rasgadura do epitélio pigmentar da retina após terapêutica anti-VEGF para a DMI incluem um grande e/ou elevado descolamento do epitélio pigmentar da retina. Quando se inicia a terapêutica com afibbercept, devem tomar-se precauções em doentes com estes fatores de risco de rasgadura do epitélio pigmentar da retina.

### Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e durante pelo menos 4 meses após a última injeção intravítreia de Eylea 114,3 mg/ml (ver secção 4.6).

### Populações com dados limitados

Existe apenas experiência limitada no tratamento com Eylea em doentes diabéticos com uma HbA1c superior a 12% ou com retinopatia diabética proliferativa.

Eylea não foi estudado em doentes com infecções sistémicas ativas ou em doentes com afecções oculares concomitantes, tais como descolamento da retina ou buracos maculares. Também não existe experiência no tratamento com Eylea em doentes diabéticos com hipertensão não controlada. O médico deve ter em consideração esta falta de informação durante o tratamento destes doentes.

### Informação sobre excipientes

Este medicamento contém 0,021 mg de polissorbato 20 em cada dose de 0,07 ml o que é equivalente a 0,3 mg/ml. Os polissorbitos podem provocar reacções alérgicas.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não foram realizados estudos de interação.

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e durante, pelo menos, 4 meses após a última injeção intravítreia com Eylea 114,3 mg/ml.

### Gravidez

Existem dados limitados sobre a utilização de afibercept em mulheres grávidas.

Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Eylea 114,3 mg/ml não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que o potencial benefício para a doente justifique o potencial risco para o feto.

### Amamentação

Com base em dados humanos muito limitados, o afibercept poderá ser excretado no leite humano em níveis baixos. O afibercept é uma molécula proteica de grande dimensão e prevê-se que a quantidade de medicamento absorvida pelo lactente seja mínima. Desconhece-se o efeito do afibercept num recém-nascido/lactente amamentado.

Como medida de precaução, não se recomenda a amamentação durante a utilização de Eylea 114,3 mg/ml.

### Fertilidade

Não existem dados sobre a fertilidade em humanos. Os resultados de estudos em animais com exposição sistémica elevada indicam que o afibercept pode alterar a fertilidade masculina e feminina (ver secção 5.3).

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos da injeção com Eylea sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos devido à possível perturbação visual temporária associada à injeção ou ao exame ocular. Os doentes não devem conduzir ou utilizar máquinas até a sua função visual ter recuperado suficientemente.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

##### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas graves foram catarata (8,2%), hemorragia da retina (3,6%), aumento da pressão intraocular (2,8%), hemorragia do vítreo (1,2%), catarata subcapsular (0,9%), catarata nuclear (0,6%), descolamento da retina (0,6%) e rasgadura da retina (0,5%).

As reações adversas observadas com mais frequência em doentes tratados com Eylea 114,3 mg/ml foram catarata (8,2%), acuidade visual reduzida (4,4%), flocos vítreos (4,0%), hemorragia conjuntival (3,8%), descolamento do vítreo (3,7%), hemorragia da retina (3,6%), aumento da pressão intraocular (2,84%) e dor ocular (2,0%).

O perfil de segurança observado nos 3 estudos clínicos foi semelhante entre os doentes tratados com Eylea 114,3 mg/ml (N=1217) e Eylea 40 mg/ml (N=556) e em doentes com DMI e EMD.

##### Lista tabelada de reações adversas

Um total de 1217 doentes tratados com Eylea 114,3 mg/ml até 96 semanas constituiu a população de segurança nos 3 estudos clínicos de fase II/III (CANDELA, PULSAR, PHOTON).

Os dados de segurança a seguir descritos incluem todas as reações adversas com uma possibilidade razoável de causalidade com o procedimento de injeção ou com o medicamento comunicadas.

As reações adversas estão indicadas por classes de sistemas de órgãos e frequência utilizando a seguinte convenção: Muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1000, < 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1000$ ), desconhecidos (não podem ser calculados a partir dos dados disponíveis).

As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

**Tabela 1: Todas as reações adversas emergentes do tratamento notificadas em doentes com DMI ou EMD tratados com Eylea 114,3 mg/ml nos estudos de fase II/III ou durante a vigilância pós-comercialização**

Classe de Sistemas de Órgãos	Frequência	Reação adversa
Doenças do sistema imunitário	Frequentes	Hipersensibilidade*
Afeções oculares	Frequentes	Catarata, Aumento da pressão intraocular, Flocos vítreos, Descolamento do vítreo, Hemorragia do vítreo, Hemorragia da retina, Acuidade visual reduzida, Dor ocular, Hemorragia conjuntival, Queratite puntiforme, Abrasão da córnea
	Pouco frequentes	Descolamento da retina, Rasgadura da retina, Rasgadura do epitélio pigmentar da retina, Descolamento do epitélio pigmentar da retina, Uveíte, Irite, Iridociclite, Vitrite, Catarata cortical, Catarata nuclear, Catarata subcapsular, Erosão da córnea, Visão turva, Dor no local de injeção, Sensação de corpo estranho nos olhos, Aumento da lacrimação, Hemorragia no local de injeção, Hiperemia conjuntival, Edema palpebral, Hiperemia ocular, Irritação no local da injeção
	Raros	Edema da córnea, Opacidades do cristalino, Degenerescência retiniana, Irritação da palpebral
	Desconhecidos	Esclerite **

\* As notificações de hipersensibilidade incluíram erupção cutânea, prurido e urticária.

\*\* Da notificação pós-comercialização.

As seguintes reações adversas de Eylea 40 mg/ml também são consideradas expectáveis com Eylea 114,3 mg/ml: sensação anormal no olho, deficiência do epitélio da córnea, *flare* na câmara anterior, endoftalmite, cegueira, catarata traumática, hipópio e reações anafiláticas/anafilactoides graves.

#### Descrição de reações adversas selecionadas

##### *Reações adversas relacionadas com a classe do medicamento*

Os acontecimentos tromboembólicos arteriais (ATEs) são reações adversas potencialmente relacionadas com a inibição sistémica do VEGF. Existe um risco teórico de ATEs, incluindo acidente vascular cerebral e enfarte do miocárdio, após a utilização intravítreo de inibidores do VEGF. Nos estudos clínicos de afibercept, em doentes com DMI e EMD, foi observada uma taxa de incidência de ATEs baixa. Entre as indicações não foram observadas diferenças notáveis entre os grupos tratados com Eylea 114,3 mg/ml e os grupos do comparador tratados com Eylea 40 mg/ml.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

#### **4.9 Sobredosagem**

A sobredosagem com um maior volume de injeção pode aumentar a pressão intraocular. Por este motivo, em caso de sobredosagem, a pressão intraocular deve ser monitorizada e, se o médico assistente considerar necessário, deve ser iniciado um tratamento adequado (ver secções 4.4 e 6.6).

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Produtos oftalmológicos / Agentes antineovascularização, código ATC: S01LA05

O afibercept é uma proteína de fusão recombinante constituída por porções de domínios extracelulares dos receptores 1 e 2 do VEGF humano fundidas com a porção Fc da IgG1 humana.

O afibercept é produzido em células K1 do ovário de hamster Chinês (CHO) por tecnologia de ADN recombinante.

#### Mecanismo de ação

O fator de crescimento endotelial vascular-A (VEGF-A) e o fator de crescimento placentar (PlGF) são membros da família VEGF de fatores angiogénicos que podem atuar como potentes fatores mitogénicos, quimiotáticos e de permeabilidade vascular a nível das células endoteliais. O VEGF atua através de dois receptores da tirosina quinase, VEGFR-1 e VEGFR-2, presentes na superfície das células endoteliais. O PlGF liga-se apenas ao VEGFR-1, que também está presente na superfície dos leucócitos. A ativação excessiva destes receptores pelo VEGF-A pode resultar numa neovascularização patológica e permeabilidade vascular excessiva. O PlGF pode atuar de forma independente e ativar o VEGFR-1 para promover uma resposta inflamatória dentro da retina, e é conhecido estar aumentado em estados patológicos, tais como DMI, retinopatia diabética (RD), EMD e oclusão da veia retiniana (OVR).

#### Efeitos farmacodinâmicos

O afibercept atua como um receptor chamariz solúvel que se liga ao VEGF-A e ao PlGF com uma afinidade mais elevada do que os seus receptores naturais e, consequentemente, pode inibir a ligação e ativação destes receptores aparentados do VEGF.

Em estudos em animais, o afibercept pode prevenir a neovascularização patológica e a fuga venosa em diversos modelos diferentes com patologias oculares.

#### DMI

A DMI é caracterizada por neovascularização coroideia patológica (CNV). A exsudação de sangue e fluido da CNV pode causar edema retiniano e/ou hemorragia sub/intraretiniana, resultando na perda de acuidade visual.

Os efeitos farmacodinâmicos do afibercept 114,3 mg/ml administrado a cada 12 (8Q12) e a cada 16 (8Q16) semanas são descritos em comparação com afibercept 40 mg/ml administrado a cada 8 semanas (2Q8) para a indicação DMI. Estes efeitos são mostrados como a alteração no tamanho da NVC desde o início até a semana 12; alteração na área total da lesão desde o início até as semanas 48, 60 e 90; e alteração na espessura central da retina (CRT) desde o início.

No grupo agregado de doentes tratados com 8Q12 ou 8Q16, as reduções no tamanho da NVC (média LS, com base no modelo misto para medições repetidas [MMRM]) na semana 12 foi de -1,63 mm<sup>2</sup> comparativamente a -1,17 mm<sup>2</sup> para os doentes tratados com 2Q8.

Os efeitos farmacodinâmicos foram geralmente mantidos até à semana 156.

**Tabela 2: Parâmetro farmacodinâmico (conjunto de análise completa) no estudo PULSAR**

Resultados de eficácia	Semana	Eylea 8Q12 (N = 335)	Eylea 8Q16 (N = 338)	Eylea 2Q8 (N = 336)
<b>Alteração na área total da lesão desde o início [mm<sup>2</sup>]</b>				
Média LS <sup>A</sup>	12	-0,55	-0,30	
Média aritmética (DP) observada	48	-0,4 (2,9)	-0,2 (3,1)	0,1 (3,6)
Média LS (EP) <sup>A</sup>		-0,46 (0,19)	-0,35 (0,20)	0,09 (0,22)
Diferença nas médias LS (IC 95%) <sup>A,B</sup>		-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 LS (EP) <sup>A</sup>		-0,48 (0,20)	-0,54 (0,21)	-0,24 (0,20)
Diferença nas médias da LS (IC 95%) <sup>A,B</sup>		-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 LS (EP) <sup>A</sup>		-0,43 (0,20)	-0,42 (0,20)	-0,18 (0,20)
Diferença nas médias LS (IC 95%) <sup>A,B</sup>		-0,25 (-0,72, 0,21)	-0,24 (-0,71; 0,22)	

<sup>A</sup> Média LS, IC e valor p com base num modelo MMRM com a medição no início do estudo como covariável, grupo de tratamento como fator, consulta e variáveis de estratificação utilizadas para a aleatorização (região geográfica, BCVA categórica no início do estudo) como fatores fixos, bem como termos para a interação entre a medição no início do estudo e a consulta e para a interação entre o tratamento e a consulta.

<sup>B</sup> A diferença absoluta corresponde aos grupos Eylea 8Q12 ou 8Q16 menos os grupos 2Q8, respetivamente.

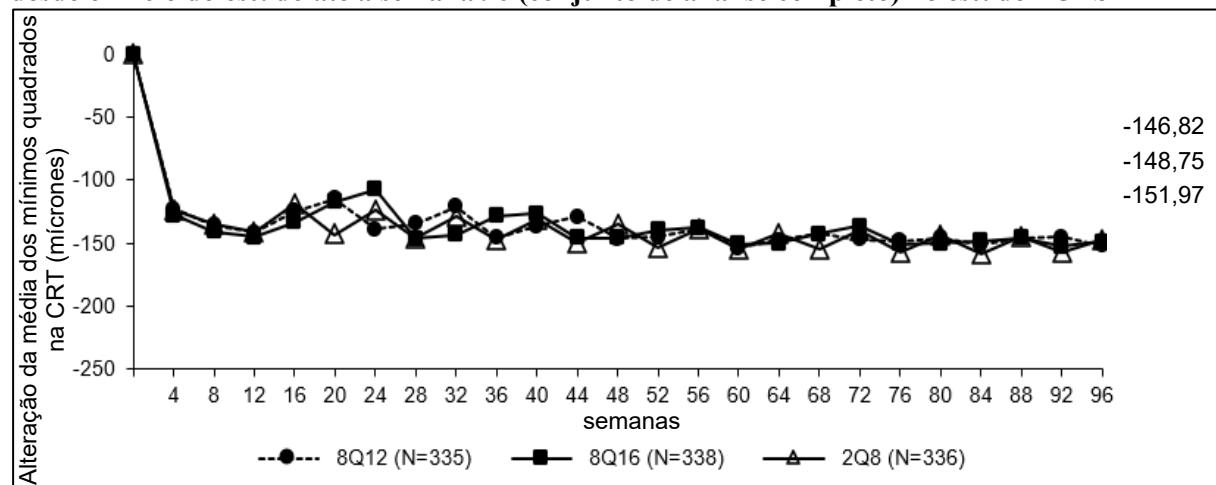
IC: Intervalo de confiança

LS: Mínimos quadrados

DP: Desvio padrão

EP: Erro padrão

**Figura 1: Alteração da média dos mínimos quadrados (LS) na espessura central da retina (CRT) desde o início do estudo até à semana 96 (conjunto de análise completa) no estudo PULSAR**



#### EMD

O edema macular diabético é caracterizado por um aumento da permeabilidade vascular e lesão dos capilares retinianos, o que pode causar a perda da acuidade visual.

Os efeitos farmacodinâmicos do afibercept 114,3 mg/ml administrado a cada 12 (8Q12) e a cada 16 (8Q16) semanas são descritos em comparação com afibercept 40 mg/ml administrado a cada 8 semanas (2Q8) para a indicação EMD. Estes resultados são mostrados como a alteração da área do derrame desde o início até as semanas 48, 60 e 96.

Os efeitos farmacodinâmicos foram geralmente mantidos até à semana 156.

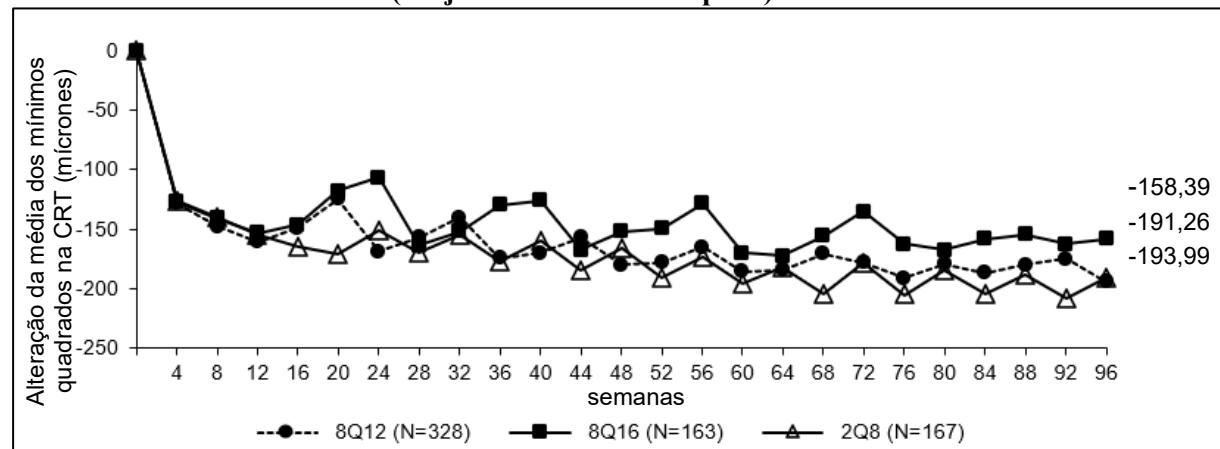
**Tabela 3: Parâmetro farmacodinâmico (conjunto de análise completo) no estudo PHOTON**

Resultados da eficácia	Semana	Eylea 8Q12 (N = 328)	Eylea 8Q16 (N = 163)	Eylea 2Q8 (N = 167)
<b>Alteração na área<sup>A</sup> do derrame desde o início do estudo [mm<sup>2</sup>]</b>				
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 com base na medição por angiografia com fluoresceína

DP: Desvio padrão

**Figura 2: Alteração da média dos mínimos quadrados (LS) na espessura central da retina (CRT) desde o início até à semana 96 (conjunto de análise completo) no estudo PHOTON**



### Imunogenicidade

Após a administração de Eylea 114,3 mg/ml até 96 semanas foram detetados anticorpos emergentes do tratamento com Eylea 114,3 mg/ml em 2,5% a 4,4% dos doentes tratados com DMI e EMD. Não foi observada evidência do impacto de anticorpos anti-fármaco na farmacocinética, eficácia ou segurança.

### Eficácia e segurança clínicas

#### *DMI*

##### *Objetivos do estudo*

A segurança e eficácia de Eylea 114,3 mg/ml foram avaliadas num estudo multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação e controlado com substância ativa (PULSAR) em doentes nunca sujeitos a tratamento para a DMI.

O objetivo primário foi determinar se o tratamento com Eylea 114,3 mg/ml administrado em intervalos de 12 (8Q12) ou 16 (8Q16) semanas proporciona uma alteração não inferior na melhor acuidade visual corrigida (BCVA) em comparação com Eylea 40 mg/ml administrado a cada 8 semanas em doentes com DMI.

Os objetivos secundários foram determinar o efeito de Eylea 114,3 mg/ml *versus* Eylea 40 mg/ml em medidas anatómicas e outras medidas visuais de resposta, bem como avaliar a segurança, imunogenicidade e farmacocinética do afibercept.

O parâmetro de avaliação primário da eficácia foi a alteração, em relação ao valor inicial, na melhor acuidade visual corrigida (BCVA) medida pela tabela da pontuação de letras do estudo do tratamento precoce na retinopatia diabética (ETDRS) na semana 48.

Os parâmetros de avaliação secundários principais foram a alteração da BCVA na semana 60 e a proporção de doentes sem fluido intrarretiniano (IRF) e sem fluido sub-retiniano (FSR) no subcampo central na semana 16, em relação ao valor inicial.

Outros parâmetros de avaliação secundários foram a proporção de doentes que ganhou pelo menos 15 letras de BCVA na semana 48 em relação ao valor inicial, a proporção de doentes que alcançou uma pontuação de letras na tabela ETDRS de pelo menos 69 (equivalente a cerca de 20/40 na tabela Snellen) na semana 48 e a alteração na pontuação total do Questionário da Função Visual – 25 do *National Eye Institute* (NEI-VFQ-25) na semana 48, em relação ao valor inicial, entre outros.

No estudo PULSAR, foram tratados 1009 doentes no total. Os doentes foram atribuídos segundo um rácio 1:1:1 para 1 de 3 grupos de tratamento paralelos:

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

Todos os doentes receberam 3 injeções iniciais da dose atribuída em intervalos de 4 semanas.

De acordo com o protocolo do estudo, o intervalo dos grupos 8Q12 e 8Q16 deveria ser reduzido se ambos os seguintes critérios fossem atingidos:

1. Perda de > 5 letras de BCVA a partir da semana 12, e
2. > 25 mícrones de aumento na espessura central da retina (CRT) a partir da semana 12 ou nova hemorragia da região foveal ou nova neovascularização da região foveal.

Independentemente dos intervalos nos doentes terem sido mantidos ou reduzidos no ano 1, de acordo com o protocolo do estudo, todos os doentes dos grupos 8Q12 e 8Q16 foram elegíveis para prolongamento do intervalo (em incrementos de 4 semanas), a partir da semana 52, se os seguintes critérios fossem atingidos:

1. Perda de < 5 letras de BCVA a partir da semana 12, e
2. Ausência de fluido no subcampo central na tomografia de coerência ótica (OCT), e
3. Nenhum novo início de hemorragia da região foveal ou neovascularização da região foveal.

Para os doentes que não preencheram os critérios de diminuição ou prolongamento do intervalo, manteve-se o intervalo de administração de doses. O intervalo mínimo entre injeções foi de 8 semanas em todos os grupos.

Os doentes com doença bilateral foram elegíveis para receberem tratamento com Eylea 40 mg/ml ou outro medicamento anti-VEGF no outro olho.

#### *Características dos doentes no início do estudo*

Os doentes tinham entre 50 e 96 anos, com uma média de 74,5 anos.

Cerca de 92% (309/335) e 87% (295/338) dos doentes atribuídos aleatoriamente aos grupos 8Q12 e 8Q16, respectivamente, tinham idade igual ou superior a 65 anos e cerca de 51% (172/335) e 51% (171/338) tinham idade igual ou superior a 75 anos.

#### *Resultados*

Os doentes dos grupos 8Q12, 8Q16 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.

Na semana 48, no grupo 8Q12, 79,4% dos doentes mantiveram os intervalos Q12 enquanto que no grupo 8Q16, 76,6% dos doentes mantiveram os intervalos Q16.

Os doentes dos grupos 8Q12, 8Q16 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.

Na semana 60, 43,1% dos doentes do grupo 8Q12 foram estendidos para um intervalo de tratamento de 16 semanas e 38,5% dos doentes no grupo 8Q16 foram estendidos para um intervalo de tratamento de 20 semanas.

Os doentes nos grupos 8Q12, 8Q16 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.

Na semana 96, nos grupos agrupados de 8Q12, 8Q16, 71,0% dos doentes atingiram intervalos de tratamento de  $\geq$  16 semanas, 46,8% de doentes atingiram intervalos de tratamento  $\geq$  20 semanas e 27,8% dos doentes atingiram intervalos de tratamento de 24 semanas, mantendo os resultados visuais e anatómicos.

O tratamento com 8Q12 e 8Q16 demonstrou ser não inferior e clinicamente equivalente ao tratamento do 2Q8 em termos do parâmetro de avaliação primário da eficácia, ou seja, “alteração média da BCVA na semana 48” e do parâmetro de avaliação secundário principal da eficácia, ou seja, “alteração média da BCVA na semana 60”. O efeito do tratamento com Eylea 114,3 mg/ml na alteração média da BCVA manteve-se até à semana 96.

Além disso, o tratamento com Eylea (dos grupos agrupados 8Q12 e 8Q16) demonstrou ser superior ao tratamento do grupo 2Q8 em termos do parâmetro de avaliação secundário principal da eficácia, ou seja, “proporção de doentes sem fluido intrarretiniano (IRF) e sem fluido sub-retiniano (FSR) no subcampo central na semana 16” (ver Tabela 4).

**Tabela 4: Resultados da eficácia do estudo PULSAR**

Resultados da eficácia	Semana	Eylea 8Q12 (N = 335)	Eylea 8Q16 (N = 338)	Eylea 2Q8 (N = 336)
<b>Alteração da BCVA medida pela pontuação de letras na tabela ETDRS<sup>D</sup>, em relação ao valor inicial</b>				
Média aritmética (DP) observada	48	6,7 (12,6)	6,2 (11,7)	7,6 (12,2)
Média LS (EP) <sup>A</sup>		6,06 (0,77)	5,89 (0,72)	7,03 (0,74)
Diferença nas médias dos LS (IC 95%) <sup>A,B</sup>		-0,97 (-2,87; 0,92)	-1,14 (-2,97; 0,69)	
Valor p (teste unilateral de não inferioridade com uma margem de 4 letras) <sup>A,B</sup>		0,0009	0,0011	
Média aritmética (DP), observada	60	6,6 (13,6)	6,6 (11,7)	7,8 (12,6)
Média LS (EP) <sup>A</sup>		6,37 (0,74)	6,31 (0,66)	7,23 (0,68)
Diferença nas médias da LS (IC 95%) <sup>A,B</sup>		-0,86 (-2,57; 0,84)	-0,92 (-2,51; 0,66)	
Valor p (teste unilateral de não inferioridade com uma margem de 4 letras) <sup>A,B</sup>		0,0002	< 0,0001	
Média aritmética (DP), observada	96	5,9 (14,2)	5,6 (13,7)	7,4 (13,8)
Média LS (EP) <sup>A</sup>		5,59 (0,77)	5,52 (0,75)	6,60 (0,73)
Diferença nas médias da LS (IC 95%) <sup>A,B</sup>		-1,01 (-2,82; 0,80)	-1,08 (-2,87; 0,71)	
<b>Doentes sem IRF e sem SRF no subcampo central<sup>D</sup></b>				
Proporção (LOCF)	16		63,3%	51,6%
Diferença ajustada à proporção (IC 95%) <sup>B,C</sup>			11,7% (5,3%; 18,2%)	
Valor p (teste unilateral de superioridade) <sup>B,C</sup>		0,0002		
Proporção (LOCF)	48	71,1%	66,8%	59,4%
Diferença ajustada à proporção (IC 95%) <sup>B,C</sup>		11,7% (4,5%; 18,9%)	7,5% (0,1%; 14,8%)	
Proporção (LOCF)	60	74,6%	72,2%	74,6%
Diferença ajustada à proporção (IC 95%) <sup>B,C</sup>		0,0% (-6,6%; 6,7%)	-2,2% (-8,9%; 4,4%)	
Proporção (LOCF)	96	69,6%	63,6%	66,5%
Diferença ajustada à proporção (IC 95%) <sup>B,C</sup>		3,0% (-4,1%; 10,1%)	-3,0% (-10,2%; 4,2%)	
<b>Doentes que alcançaram uma pontuação de letras na tabela ETDRS de pelo menos 69 (equivalente a cerca de 20/40 na tabela Snellen)<sup>D</sup></b>				
Proporção (LOCF)	48	56,9%	54,3%	57,9%
Diferença ajustada à proporção (IC 95%) <sup>B,C</sup>		-0,2% (-6,6%; 6,2%)	-2,2% (-8,4%; 4,0%)	
Proporção (LOCF)	60	56,3%	54,6%	58,2%
Diferença ajustada à proporção (IC 95%) <sup>B,C</sup>		-1,1% (-7,5%; 5,3%)	-2,3% (-8,7%; 4,1%)	
Proporção (LOCF)	96	53,3%	53,1%	56,7%
Diferença ajustada à proporção (IC 95%) <sup>B,C</sup>		-2,7% (-9,4%; 4,0%)	-2,4% (-9,1%; 4,2%)	

<b>Doentes que ganharam pelo menos 15 letras de BCVA em relação ao valor inicial<sup>D</sup></b>					
Proporção (LOCF)	48	20,7%	21,7%	22,1%	
Diferença ajustada à proporção (IC 95%) <sup>B,C</sup>		-1,7% (-7,8%; 4,3%)	-0,9% (-7,0%; 5,1%)		
Proporção (LOCF)	60	23,7%	23,1%	23,3%	
Diferença ajustada à proporção (IC 95%) <sup>B,C</sup>		0,1% (-6,2%; 6,3%)	-0,7% (-6,9%; 5,5%)		
Proporção (LOCF)	96	22,2%	22,8%	24,2%	
Diferença ajustada à proporção (IC 95%) <sup>B,C</sup>		-2,4% (-8,4%; 3,6%)	-2,0% (-8,0%; 4,1%)		
<b>Últimos intervalos de tratamento pretendidos</b>					
<b>Doentes no intervalo de tratamento <math>\geq Q12</math><sup>E</sup></b>					
Proporção (grupos 8Q12 e 8Q16 agrupados)	96		87,8%	n/a	
Proporção		86,6%	89,0%	n/a	
<b>Doentes no intervalo de tratamento <math>\geq Q16</math><sup>E</sup></b>					
Proporção (grupos 8Q12 e 8Q16 agrupados)	96		71,0%	n/a	
Proporção		63,6%	78,4%	n/a	
<b>Doentes no intervalo de tratamento <math>\geq Q20</math><sup>E</sup></b>					
Proporção (grupos 8Q12 e 8Q16 agrupados)	96		46,8%	n/a	
Proporção		40,5%	53,1%	n/a	
<b>Doentes no intervalo de tratamento às Q24<sup>E</sup></b>					
Proporção (grupos 8Q12 e 8Q16 agrupados)	96		27,8%	n/a	
Proporção		24,7%	30,8%	n/a	

A Média LS, IC e valor p com base num modelo MMRM com a medição da melhor acuidade visual corrigida (BCVA) no início do estudo como covariável, grupo de tratamento como fator, consulta e variáveis de estratificação utilizadas para a aleatorização (região geográfica, BCVA categórica no início do estudo) como fatores fixos, bem como termos para a interação entre a BCVA no início do estudo e a consulta e para a interação entre o tratamento e a consulta.

B A diferença absoluta corresponde aos grupos Eylea 8Q12 ou 8Q16 menos os grupos 2Q8, respetivamente.

C Diferença ponderada entre tratamentos de acordo com o teste Mantel-Haenszel com variáveis de estratificação utilizadas para a aleatorização (região geográfica, BCVA categórica no início do estudo) e IC calculado utilizando uma aproximação normal.

D Conjunto de análise completo

E Conjunto de análise da segurança: doentes considerados como tendo completado o respetivo calendário

IC: Intervalo de confiança

LOCF: Última observação transportada

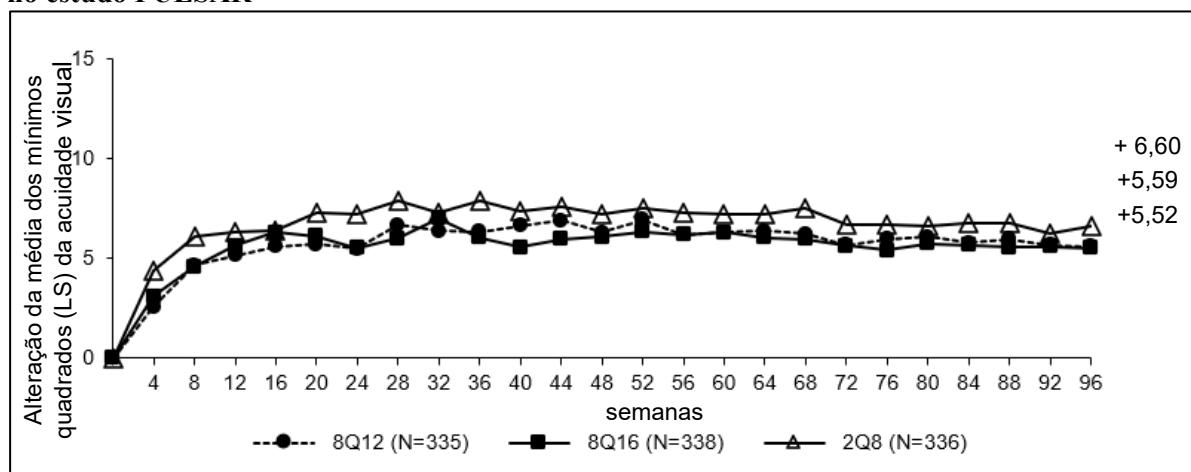
LS: Mínimos quadrados

DP: Desvio padrão

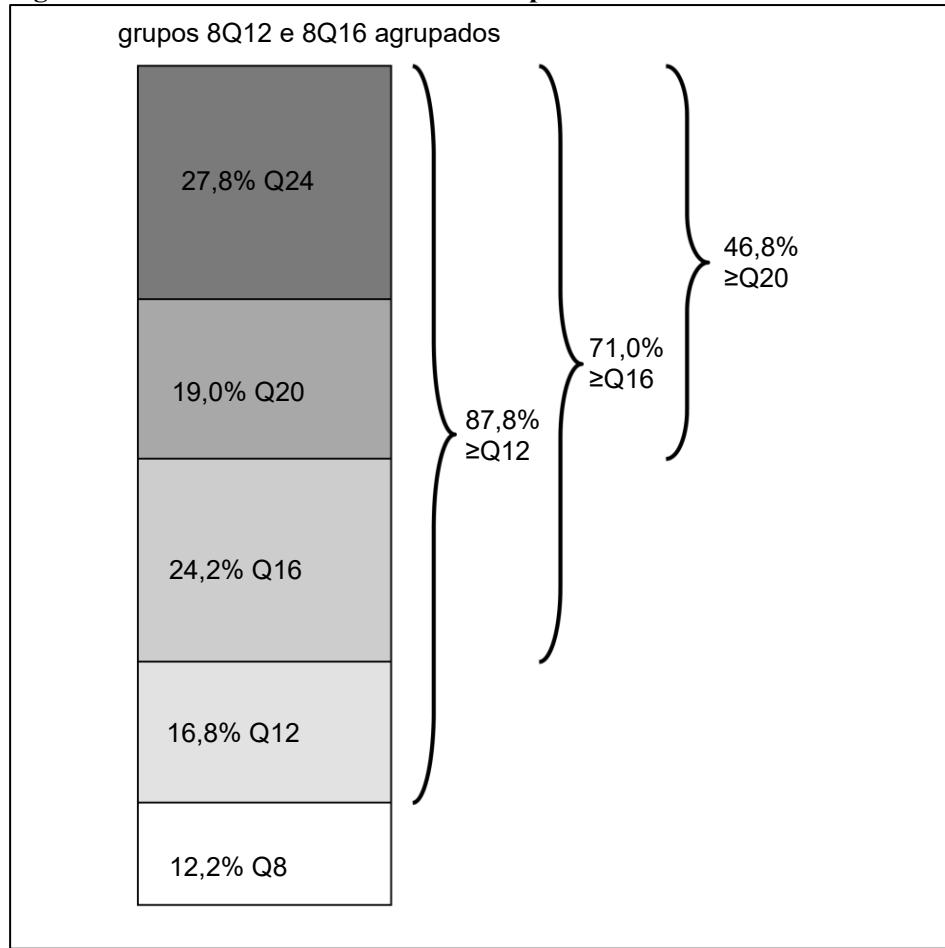
EP: Erro padrão

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

**Figura 3: Alteração da média dos mínimos quadrados (LS) da BCVA medida pela pontuação de letras na tabela ETDRS desde o início do estudo até à semana 96 (conjunto de análise completo) no estudo PULSAR**



**Figura 4: Último intervalo de tratamento pretendido na semana 96**



Em todos os regimes posológicos (8Q12, 8Q16, 2Q8), o afibercept demonstrou um aumento significativo do parâmetro de avaliação secundário da eficácia pré-especificado do Questionário da Função Visual do *National Eye Institute* (NEI VFQ-25) em relação aos valores iniciais. Não foram identificadas diferenças clinicamente significativas entre os grupos 8Q12, 8Q16 e 2Q8 nas alterações da pontuação total do NEI VFQ-25 na semana 48 e na semana 96, em relação ao valor inicial.

Os resultados da eficácia nos subgrupos avaliáveis relativamente à idade, sexo, região geográfica, etnia, raça, BCVA no início do estudo e tipo de lesão foram consistentes com os resultados nas

populações global.

De um modo geral, a eficácia foi mantida até à semana 96.

#### *Resultados - Fase de extensão do PULSAR*

No final da fase principal do estudo, na semana 96, os doentes puderam ser incluídos na fase de extensão, aberta, de 60 semanas. 417 doentes originalmente alocados para 8Q12 e 8Q16 continuaram com Eylea 114,3 mg/ml, mantendo os seus últimos intervalos. 208 doentes originalmente alocados para o 2Q8, no início do estudo, mudaram para Eylea 114,3 mg/ml, iniciando com intervalos de 12 semanas. Posteriormente, os intervalos de tratamento puderam ser ajustados com base na avaliação do médico relativamente aos resultados visuais e/ou anatómicos.

Nos doentes originalmente alocados para 8Q12 e 8Q16, o efeito do tratamento com Eylea 114,3 mg/ml foi geralmente mantido ao longo de 3 anos (semana 156). Na semana 156, a alteração média de LS em relação ao valor inicial nos grupos 8Q12 e 8Q16 agrupados foi de +3,41 letras na BCVA e de 148,05 mícrones na CRT.

Nos doentes originalmente alocados para 2Q8, o efeito do tratamento com Eylea 114,3 mg/ml foi semelhante. Na semana 156, a alteração média de LS em relação ao valor inicial foi de +4,58 letras na BCVA e de 145,21 mícrones na CRT.

Os doentes dos grupos 8Q12 e 8Q16 que completaram a semana 156 receberam uma mediana (média) de 13,0 (13,5) e 11,0 (12,2) injeções, respetivamente.

Os doentes que mudaram para o Eylea 114,3 mg/ml e completaram a semana 156 receberam uma mediana (média) total de 18,0 (17,7) injeções, das quais 5,0 (4,9) injeções foram administradas após a passagem para o Eylea 114,3 mg/ml nas 60 semanas da fase de extensão do estudo.

O perfil de segurança global na fase de extensão foi semelhante ao observado na fase principal.

**Tabela 5: Resultados da eficácia da fase de extensão do PULSAR na semana 156**

Resultados da eficácia	8Q12 continuação com o Eylea 114,3 mg/ml (N = 185)	8Q16 continuação com Eylea 114,3 mg/ml (N = 190)	2Q8 que mudou para Eylea 114,3 mg/ml (N = 208)
Alteração na BCVA em relação ao valor inicial (média LS)	+3,57 letras	+3,23 letras	+4,58 letras
Alteração na CRT em relação ao valor inicial (média LS)	-148,42 mícrones	-147,54 mícrones	-145,21 mícrones
<b>Último intervalo de tratamento previsto <sup>A</sup></b>			
>12 semanas	76,2%	78,4%	78,5%
>16 semanas	53,5%	62,1%	42,5%
>20 semanas	37,8%	42,6%	16,1%
24 semanas	23,8%	24,2%	NA <sup>B</sup>

<sup>A</sup> com base nos doentes que completaram a semana 156

<sup>B</sup> NA para os doentes inicialmente aleatorizados para 2Q8, devido ao desenho do estudo/à duração do estudo

#### EMD

#### *Objetivos do estudo*

A segurança e eficácia do Eylea 114,3 mg/ml foram avaliadas num estudo multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação e controlado com substância ativa (PHOTON) em doentes com EMD.

O objetivo primário foi determinar se o tratamento com Eylea 114,3 mg/ml administrado em intervalos de 12 (8Q12) ou 16 (8Q16) semanas proporciona uma alteração não inferior da BCVA em comparação com Eylea 40 mg/ml administrado a cada 8 semanas.

Os objetivos secundários foram determinar o efeito de Eylea 114,3 mg/ml versus Eylea 40 mg/ml em medidas anatómicas e outras medidas visuais de resposta, bem como avaliar a segurança, imunogenicidade e farmacocinética do aflibercept.

O parâmetro de avaliação primário da eficácia foi a alteração, em relação ao valor inicial, na BCVA medida pela tabela da pontuação de letras do estudo do tratamento precoce na retinopatia diabética (ETDRS) na semana 48.

Um dos parâmetros de avaliação secundários principais foi a alteração da BCVA na semana 60, em relação ao valor inicial.

Outros parâmetros de avaliação secundários foram a proporção de doentes que ganhou pelo menos 15 letras de BCVA na semana 48 em relação ao valor inicial, a proporção de doentes que alcançou uma pontuação de letras na tabela ETDRS de pelo menos 69 (equivalente a cerca de 20/40 na tabela Snellen) na semana 48 e a alteração na pontuação total do Questionário da Função Visual – 25 do *National Eye Institute* (NEI-VFQ-25) na semana 48, em relação ao valor inicial, entre outros.

No estudo PHOTON, foram tratados 658 doentes no total. Os doentes foram atribuídos segundo um rácio 2:1:1 para 1 de 3 grupos de tratamento paralelos:

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

Os doentes que mudaram de outros medicamentos anti-VEGF para Eylea 114,3 mg/ml receberam a última injeção do tratamento anterior pelo menos 12 semanas antes de iniciarem o tratamento com Eylea 114,3 mg/ml.

Todos os doentes nos grupos 8Q12 e 8Q16 receberam 3 injeções iniciais e todos os doentes no grupo 2Q8 receberam 5 injeções iniciais em intervalos de 4 semanas.

De acordo com o protocolo do estudo, o intervalo nos grupos 8Q12 e 8Q16 deveria ser diminuído se ambos os seguintes critérios fossem cumpridos:

1. Perda de > 10 letras de BCVA a partir da semana 12 em associação com DME persistente ou agravada, e
2. > 50 mícrones de aumento na CRT a partir da semana 12.

Independentemente dos intervalos dos doentes terem sido mantidos ou diminuídos no ano 1, de acordo com o protocolo do estudo, todos os doentes dos grupos 8Q12 e 8Q16 foram elegíveis para prolongamento do intervalo (em incrementos de 4 semanas), a partir da semana 52, se os seguintes critérios fossem cumpridos:

1. Perda de < 5 letras de BCVA a partir da semana 12, e
2. CRT < 300 mícrones no DP na OCT (ou < 320 mícrones se medida incluindo RPE).

Para os doentes que não preencheram os critérios de diminuição ou prolongamento do intervalo, manteve-se o intervalo de administração de doses. O intervalo mínimo entre injeções foi de 8 semanas em todos os grupos.

Os doentes com doença bilateral foram elegíveis para receberem tratamento com Eylea 40 mg/ml no outro olho.

#### *Características dos doentes no início do estudo*

Os doentes tinham entre 24 e 90 anos, com uma média de 62,3 anos.

Cerca de 44% (143/328) e 44% (71/163) dos doentes atribuídos aleatoriamente aos grupos 8Q12 e 8Q16, respectivamente, tinham idade igual ou superior a 65 anos e cerca de 11% (36/328) e 14% (14/163) tinham idade igual ou superior a 75 anos.

A proporção dos doentes que foram tratados previamente para a EMD foi equilibrada entre os grupos de tratamento (43,6% no grupo 8Q12, 43,6% no grupo 8Q16, 44,3% no grupo 2Q8).

#### *Resultados*

Os doentes dos grupos 8Q12, 8Q16 e 2Q8 que completaram a semana 48 receberam uma mediana (média) de 6,0 (6,0), 5,0 (5,0) e 8,0 (7,9) injeções, respetivamente.

Na semana 48, no grupo 8Q12, 91,0% dos doentes mantiveram os intervalos Q12 enquanto no grupo 8Q16, 89,1% dos doentes mantiveram os intervalos Q16.

Os doentes dos grupos 8Q12, 8Q16 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, respetivamente. Na semana 60, 42,6% dos doentes

no grupo 8Q12 foram estendidos para um intervalo de tratamento de 16 semanas, e 34,2% dos doentes no grupo 8Q16 foram estendidos para um intervalo de tratamento de 20 semanas.

Os doentes nos grupos 8Q12, 8Q16 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, respetivamente.

Na semana 96, nos grupos 8Q12 e 8Q16 agrupados, 72,4% dos doentes atingiram intervalos de tratamento de  $\geq 16$  semanas, 44,3% dos doentes atingiram intervalos de tratamento de  $\geq 20$  semanas, e 26,8% os doentes atingiram intervalos de tratamento de 24 semanas, mantendo os resultados visuais e anatómicos.

O tratamento com Eylea (ambos os grupos 8Q12 e 8Q16) demonstrou ser não inferior e clinicamente equivalente ao tratamento do grupo 2Q8 em termos do parâmetro de avaliação primário da eficácia, ou seja, “alteração média da BCVA na semana 48” e do parâmetro de avaliação secundário principal da eficácia, ou seja, “alteração média da BCVA na semana 60”. O efeito do tratamento com Eylea 114,3 mg/ml na alteração média da BCVA manteve-se até à semana 96.

**Tabela 6: Resultados da eficácia do estudo PHOTON**

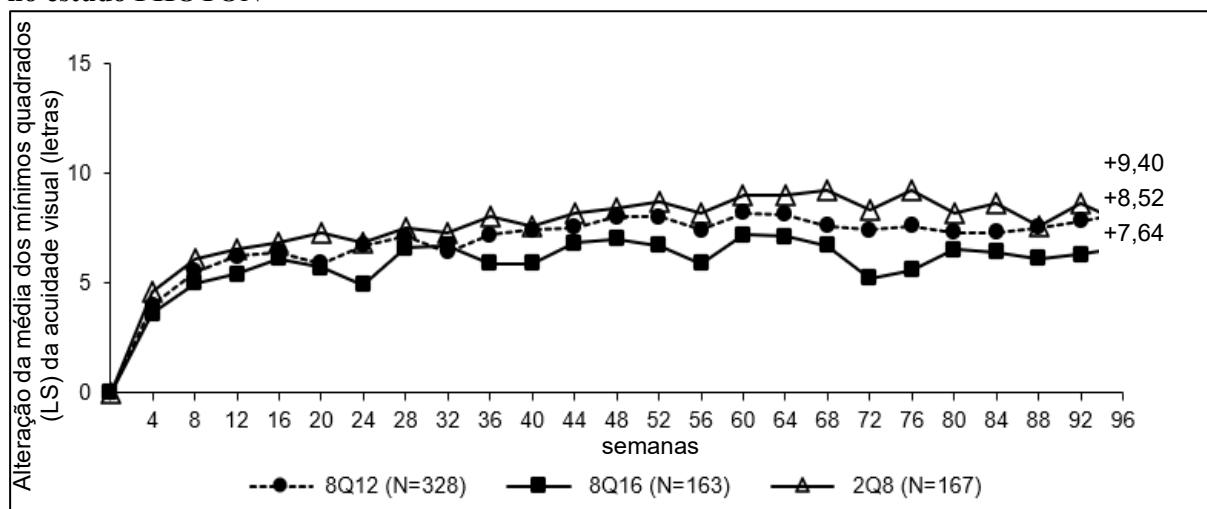
Resultados da eficácia	Semana	Eylea 8Q12 (N = 328)	Eylea 8Q16 (N = 163)	Eylea 2Q8 (N = 167)
<b>Alteração da BCVA medida pela pontuação de letras na tabela ETDRS<sup>D</sup>, em relação ao valor inicial</b>				
Média aritmética (DP) observada	48	8,77 (8,95)	7,86 (8,38)	9,21 (8,99)
Média LS (EP) <sup>A</sup>		8,10 (0,61)	7,23 (0,71)	8,67 (0,73)
Diferença nas médias dos LS (IC 95%) <sup>A,B</sup>		-0,57 (-2,26; 1,13)	-1,44 (-3,27; 0,39)	
Valor p (teste unilateral de não inferioridade com uma margem de 4 letras) <sup>A,B</sup>		<0,0001	0,0031	
Média aritmética (DP), observada	60	9,05 (9,27)	7,96 (9,14)	9,62 (9,58)
Média LS (EP) <sup>A</sup>		8,52 (0,63)	7,64 (0,75)	9,40 (0,77)
Diferença nas médias da LS (IC 95%) <sup>A,B</sup>		-0,88 (-2,67; 0,91)	-1,76 (-3,71; 0,19)	
Valor p (teste unilateral de não inferioridade com uma margem de 4 letras) <sup>A,B</sup>		0,0003	0,0122	
Média aritmética (DP), observada	96	8,82 (9,93)	7,50 (9,86)	8,41 (11,10)
Média LS (SE) <sup>A</sup>		8,15 (0,63)	6,59 (0,77)	7,70 (0,89)
Diferença nas médias da LS (IC 95%) <sup>A,B</sup>		0,45 (-1,55; 2,45)	-1,11 (-3,27; 1,05)	

<b>Doentes que alcançaram uma pontuação de letras na tabela ETDRS de pelo menos 69 (equivalente a cerca de 20/40 na tabela Snellen) <sup>D</sup></b>					
Proporção (LOCF)	48	65,3%	62,6%	63,0%	
Diferença ajustada à proporção (IC 95%) <sup>B,C</sup>		2,45% (-6,47%; 11,36%)	-0,67% (-11,16%; 9,82%)		
Proporção (LOCF)	60	64,7%	62,0%	60,6%	
Diferença ajustada à proporção (IC 95%) <sup>B,C</sup>		4,34% (-4,72%; 13,40%)	1,63% (-8,91%; 12,17%)		
Proporção (LOCF)	96	66,9%	61,3%	63,0%	
Diferença ajustada à proporção (IC 95%) <sup>B,C</sup>		4,01% (-4,99%; 13,01%)	-1,51% (-11,91%; 8,89%)		
<b>Doentes que ganharam pelo menos 15 letras de BCVA em relação ao valor inicial <sup>D</sup></b>					
Proporção (LOCF)	48	18,7%	16,6%	23,0%	
Diferença ajustada à proporção (IC 95%) <sup>B,C</sup>		-4,64% (-12,30%; 3,02%)	-7,14% (-15,45%; 1,17%)		
Proporção (LOCF)	60	21,5%	16,0%	26,1%	
Diferença ajustada à proporção (IC 95%) <sup>B,C</sup>		-5,01% (-13,04%; 3,02%)	-10,78% (-19,27%; -2,29%)		
Proporção (LOCF)	96	24,5%	19,6%	26,1%	
Diferença ajustada à proporção (IC 95%) <sup>B,C</sup>		-1,88% (-10,03%; 62,8%)	-7,07% (-15,94%; 1,80%)		
<b>Últimos intervalos de tratamento pretendidos</b>					
<b>Doentes no intervalo de tratamento <math>\geq Q12</math> <sup>E</sup></b>					
Proporção (grupos 8Q12 e 8Q16 agrupados)	96	92,9%		n/a	
Proporção		91,8%	95,0%	n/a	
<b>Doentes no intervalo de tratamento <math>\geq Q16</math> <sup>E</sup></b>					
Proporção (grupos 8Q12 e 8Q16 agrupados)	96	72,4%		n/a	
Proporção		64,1%	87,8%	n/a	
<b>Doentes no intervalo de tratamento <math>\geq Q20</math> <sup>E</sup></b>					
Proporção (grupos 8Q12 e 8Q16 agrupados)	96	44,3%		n/a	
Proporção		43,0%	46,8%	n/a	
<b>Doentes no intervalo de tratamento Q24 <sup>E</sup></b>					
Proporção (grupos 8Q12 e 8Q16 agrupados)	96	26,8%		n/a	
Proporção		23,8%	32,4%	n/a	

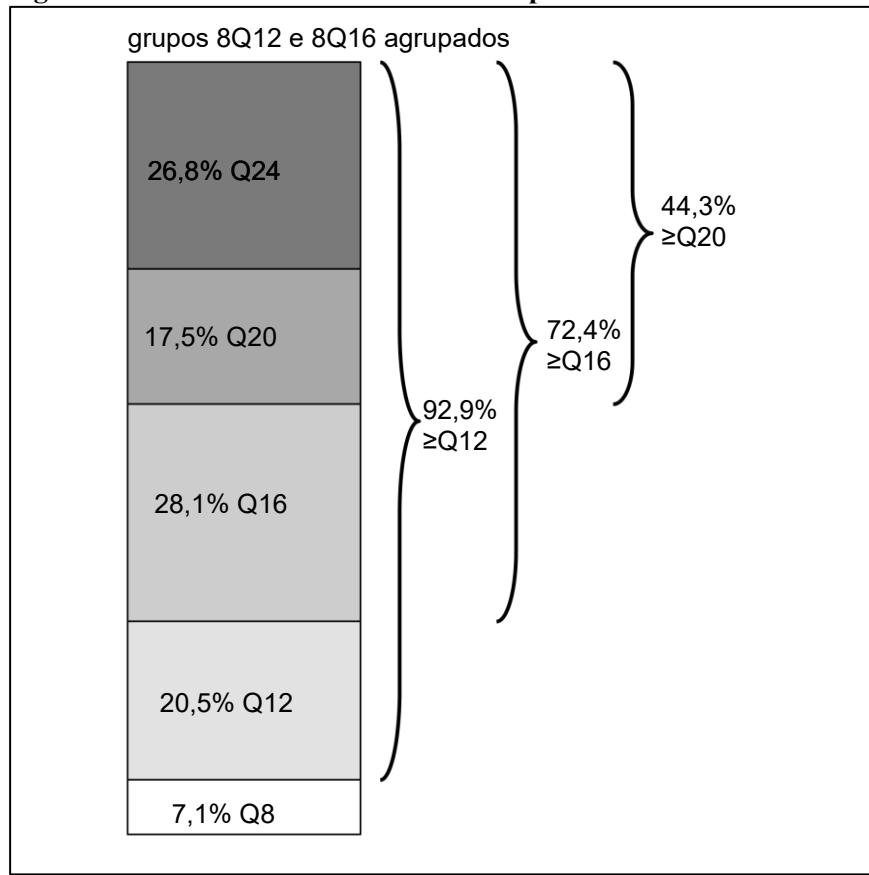
- A Média LS, IC e valor p com base num modelo MMRM com a medição da melhor acuidade visual corrigida (BCVA) no início do estudo como covariável, grupo de tratamento como fator, consulta e variáveis de estratificação utilizadas para a aleatorização (região geográfica, BCVA categórica no início do estudo) como fatores fixos, bem como termos para a interação entre a BCVA no início do estudo e a consulta e para a interação entre o tratamento e a consulta.
- B A diferença absoluta corresponde aos grupos Eylea 8Q12 ou 8Q16 menos os grupos 2Q8, respetivamente.
- C Diferença ponderada entre tratamentos de acordo com o teste Mantel-Haenszel com variáveis de estratificação utilizadas para a aleatorização (região geográfica, BCVA categórica no início do estudo) e IC calculado utilizando a aproximação normal.
- D Conjunto de análise completa
- E Conjunto de análise da segurança: doentes considerados como tendo completado o respetivo calendário
- IC: Intervalo de confiança
- LOCF: Última observação transportada
- LS: Mínimos quadrados
- DP: Desvio padrão
- EP: Erro padrão

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

**Figura 5: Alteração da média dos mínimos quadrados (LS) da BCVA medida pela pontuação de letras na tabela ETDRS desde o início do estudo até à semana 96 (conjunto de análise completo) no estudo PHOTON**



**Figura 6: Último intervalo de tratamento pretendido na semana 96**



Em todos os regimes posológicos (8Q12, 8Q16, 2Q8), Eylea demonstrou um aumento significativo do parâmetro de avaliação secundário da eficácia pré-especificado do Questionário da Função Visual do *National Eye Institute* (NEI VFQ-25) em relação aos valores iniciais.

Não foram identificadas clinicamente significativas entre os grupos 8Q12, 8Q16 e 2Q8 nas alterações da pontuação total do NEI VFQ-25 na semana 48 e na semana 96, em relação ao valor inicial.

Os resultados de eficácia nos subgrupos avaliáveis relativamente à idade, sexo, região geográfica, etnia, raça, BCVA no início do estudo, CRT no início do estudo e tratamento prévio para o EMD foram consistentes com os resultados nas populações global.

De um modo geral, a eficácia foi mantida até à semana 96.

Os efeitos do tratamento no subgrupo de doentes previamente tratados foram semelhantes aos observados nos doentes que nunca tinham recebido tratamento.

#### *Resultados - Fase de extensão do PHOTON*

No final da fase principal do estudo, na semana 96, os doentes puderam ser incluídos na fase de extensão, aberta, de 60 semanas. 195 doentes originalmente alocados para 8Q12 e 8Q16 continuaram com Eylea 114,3 mg/ml, mantendo os seus últimos intervalos. 70 doentes originalmente alocados para 2Q8 no início do estudo mudaram para o Eylea 114,3 mg/ml, iniciando com intervalos de 12 semanas. Posteriormente, os intervalos de tratamento puderam ser ajustados com base na avaliação do médico relativamente aos resultados visuais e/ou anatómicos.

Nos doentes originalmente alocados para 8Q12 e 8Q16, o efeito do tratamento com Eylea 114,3 mg/ml foi geralmente mantido ao longo de 3 anos (semana 156). Na semana 156, a alteração média de LS em relação ao valor inicial nos grupos 8Q12 e 8Q16 agrupados foi de +7,2 letras na BCVA e de 192,4 mícrones na CRT.

Nos doentes originalmente alocados para 2Q8, o efeito do tratamento com Eylea 114,3 mg/ml foi semelhante. Na semana 156, a alteração média de LS em relação ao valor inicial foi de +6,5 letras na BCVA e de 197,4 mícrones na CRT.

Os doentes dos grupos 8Q12 e 8Q16 que completaram a semana 156 receberam uma mediana (média) de 13,0 (13,2) e 11,0 (11,4) injeções, respetivamente.

Os doentes que mudaram para o Eylea 114,3 mg/ml e completaram a semana 156 receberam uma mediana (média) total de 19,0 (18,6) injeções, das quais 5,0 (4,8) injeções foram administradas após a passagem para o Eylea 114,3 mg/ml nas 60 semanas da fase de extensão do estudo.

O perfil de segurança global na fase de extensão foi semelhante ao observado na fase principal.

**Tabela 7: Resultados da eficácia da fase de extensão do PHOTON na semana 156**

<b>Resultados da eficácia</b>	<b>8Q12 continuação com Eylea 114,3 mg/ml (N = 103)</b>	<b>8Q16 continuação com Eylea 114,3 mg/ml (N = 49)</b>	<b>2Q8 que mudaram para Eylea 114,3 mg/ml (N = 70)</b>
Alteração na BCVA em relação ao valor inicial (média LS)	+6,8 letras	+8,1 letras	+6,5 letras
Alteração na CRT em relação ao valor inicial (média LS)	-190,3 mícrones	-198,1 mícrones	-197,4 mícrones
<b>Último intervalo de tratamento previsto <sup>A</sup></b>			
>12 semanas	85,4%	91,8%	82,8%
≥16 semanas	62,1%	81,6%	50,0%
>20 semanas	40,8%	63,3%	19,0%
24 semanas	20,4%	42,9%	NA <sup>B</sup>

<sup>A</sup> com base nos doentes que completaram a semana 156

<sup>B</sup> NA para os doentes inicialmente aleatorizados para 2Q8, devido ao desenho do estudo/à duração do estudo

#### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com aflibercept em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento da DMI e da EMD (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção/Distribuição

O aflibercept é absorvido lentamente do olho para a circulação sistémica após administração intravítreia e é observado predominantemente na circulação sistémica sob a forma de um complexo estável, inativo com o VEGF; contudo, apenas o “aflibercept livre” tem capacidade para se ligar ao VEGF endógeno.

Após administração intravítreia unilateral de 8 mg de aflibercept, a média (desvio padrão) da  $C_{max}$  do aflibercept livre no plasma foi de 0,25 (0,21) mg/l e a mediana do tempo até se atingir a concentração plasmática máxima foi de 1 dia nas populações DMI e EMD combinadas. A acumulação de aflibercept livre no plasma após 3 doses iniciais mensais foi mínima. Posteriormente, não foi observada qualquer acumulação adicional. Estes dados foram também suportados pelas análises de farmacocinética da população.

### Eliminação

O aflibercept é uma terapêutica à base de proteínas e não foram realizados estudos do metabolismo.

Espera-se que o aflibercept seja eliminado através da disposição mediada pelo alvo, através da ligação ao VEGF endógeno livre e do metabolismo através da proteólise. O tempo mediano para atingir a última concentração quantificável de aflibercept livre no plasma para 8 mg administrados por via intravítreia foi de 3 semanas.

### Compromisso renal ou hepático

Não foram realizados estudos especiais com Eylea 114,3 mg/ml em doentes com compromisso renal ou hepático.

As exposições sistémicas ao aflibercept em doentes com compromisso renal ligeiro a grave foram semelhantes às dos doentes com função renal normal. Os dados limitados disponíveis em doentes com compromisso hepático ligeiro não indicam uma influência nas exposições sistémicas ao aflibercept em comparação com os doentes com função hepática normal.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Observaram-se erosões e ulcerações do epitélio respiratório nos cornetos nasais, em macacos tratados com aflibercept por via intravítreia, em exposições sistémicas que excedem a exposição humana máxima. A exposição sistémica para o aflibercept livre foi cerca de 26 e 33 vezes mais elevada com base na  $C_{max}$  e na AUC em comparação com os valores correspondentes em doentes adultos após uma dose intravítreia de 8 mg. Com o Nível Sem Efeitos Adversos Observáveis (NOAEL) de 0,5 mg/olho em macacos, a exposição sistémica foi 3,2 e 3,8 vezes mais elevada com base na  $C_{max}$  e na AUC em comparação com os valores correspondentes em doentes adultos.

Não se estudaram os efeitos sobre o potencial mutagénico e carcinogénico de aflibercept.

Em estudos de desenvolvimento embriofetal em coelhas gestantes demonstrou-se um efeito do aflibercept no desenvolvimento intrauterino tanto com a administração intravenosa (3 mg/kg a 60 mg/kg) como com a administração subcutânea (0,1 mg/kg a 1 mg/kg). O NOAEL materno foi na dose de 3 mg/kg ou 1 mg/kg, respetivamente. Não se identificou um NOAEL no desenvolvimento. Com a dose de 0,1 mg/kg, a exposição sistémica para o aflibercept livre foi cerca de 1,0 e 1,0 vezes com base na  $C_{max}$  e na AUC cumulativa em comparação com os valores estimados da farmacocinética populacional correspondentes em doentes adultos após uma dose intravítreia de 8 mg.

Os efeitos sobre a fertilidade de machos e fêmeas foram avaliados como parte de um estudo de 6 meses em macacos com administração intravenosa de aflibercept em doses que variaram entre 3 a

30 mg/kg. Observou-se ausência ou irregularidade das menstruações associadas a alterações dos níveis hormonais reprodutivos em fêmeas e alterações da morfologia e motilidade dos espermatozoides em todos os níveis de dose. Com base na  $C_{max}$  e na AUC do afibbercept livre observadas com a dose intravenosa de 3 mg/kg, as exposições sistémicas foram, respetivamente, cerca de 377 e 104 vezes mais elevadas, do que a exposição no ser humano após uma dose intravítreos de 8 mg. Todas as alterações foram reversíveis.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Sacarose  
Cloridrato de arginina  
Cloridrato de histidina mono-hidratado  
Histidina  
Polissorbato 20  
Água para preparações injetáveis

### **6.2 Incompatibilidades**

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

#### Eylea 114,3 mg/ml solução injetável

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Antes de utilizar, o frasco para injetáveis não aberto pode ser conservado fora do frigorífico abaixo de 25°C até 24 horas.

#### Eylea 114,3 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).

Não congelar.

Manter a seringa pré-cheia dentro do respetivo blister e da embalagem exterior para proteger da luz.

Antes de utilizar, o blister não aberto pode ser conservado fora do frigorífico abaixo de 25°C até 24 horas.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

#### Eylea 114,3 mg/ml solução injetável

Frasco para injetáveis (vidro tipo I) com uma rolha de borracha (clorobutilo) cinzenta selada com uma cápsula de fecho de alumínio branca e uma agulha de 18 G com um filtro de 5 micrões.

Cada frasco para injetáveis contém 0,263 ml de solução.

Apresentação de 1 frasco para injetáveis e 1 agulha com filtro.

#### Eylea 114,3 mg/ml solução injetável em seringa pré-cheia

Seringa pré-cheia (vidro tipo I) com uma rolha de borracha (borracha elastomérica) cinzenta, um adaptador de fecho Luer branco com uma cápsula de fecho cinzenta na ponta (borracha elastomérica) e um sistema de dosagem OcuClick azul (plástico PC/ABS).  
Cada seringa pré-cheia contém 0,184 ml de solução.  
Apresentação de 1 seringa pré-cheia.

## 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

### Eylea 114,3 mg/ml solução injetável

O frasco para injetáveis é apenas para administração única apenas num olho. A extração de doses múltiplas de um frasco para injetáveis pode aumentar o risco de contaminação e infecção subsequente.

Não utilize se a embalagem ou os seus componentes estiverem fora de prazo, danificados ou tiverem sido adulterados.

Verifique o rótulo do frasco para injetáveis para se certificar de que utiliza a dosagem de Eylea que pretende utilizar. A dose de 8 mg requer a utilização do frasco para injetáveis Eylea 114,3 mg/ml.

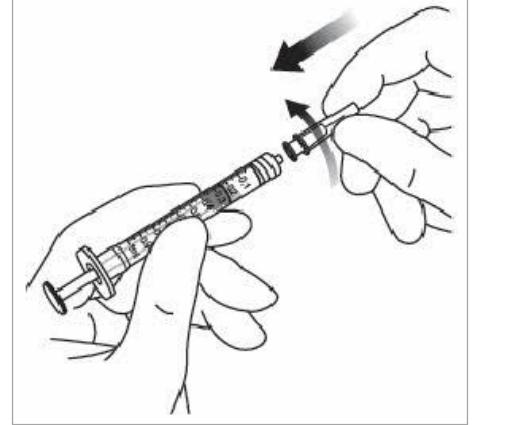
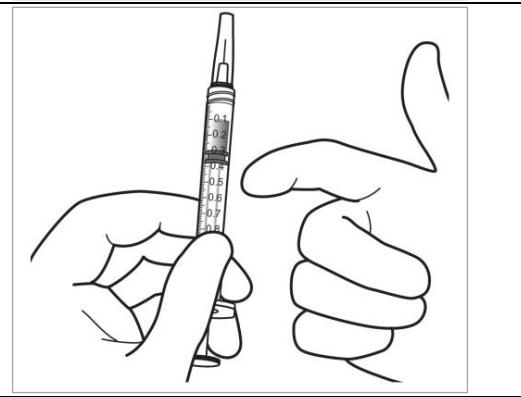
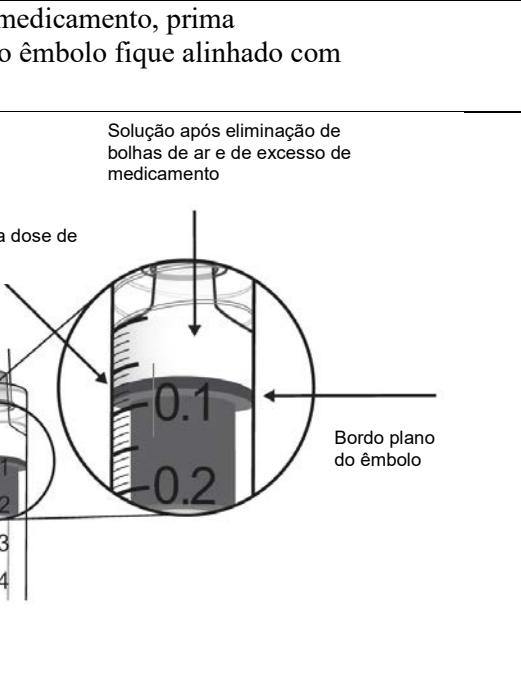
#### Agulha de 18 G com um filtro de 5 mícrones:

- Agulha com filtro blunt (fill), não são para injeção cutânea.
- Não autoclave a Agulha com filtro blunt (fill).
- A agulha com filtro é não pirogénica. Não a utilize se a embalagem individual estiver danificada.
- Elimine a agulha com filtro Blunt (fill) utilizada num recipiente aprovado para objetos cortantes.
- Atenção: a reutilização da agulha com filtro pode causar infecções ou outras doenças/lesões

A injeção intravítreia deve ser administrada com uma agulha de injeção de calibre 30 G × ½ polegada (*não incluída*).

A utilização de uma agulha de tamanho inferior (calibre superior) à agulha de injeção de calibre 30 G × ½ polegada recomendada, pode resultar num aumento na força na injeção.

1.	<p>Antes da administração, inspecione visualmente a solução injetável. Não utilize o frasco para injetáveis se forem visíveis partículas, turvação ou descoloração.</p>		
2.	<p>Retire a tampa de plástico e desinfete a parte exterior da rolha de borracha do frasco para injetáveis.</p>		
3.	<p>Utilize uma técnica assética para realizar os passos 3–10.</p>	<p>Prenda a agulha com filtro fornecida na embalagem, a uma seringa de fecho Luer estéril de 1 ml.</p>	
4.	<p>Introduza a agulha com filtro no centro da rolha do frasco para injetáveis até a agulha estar completamente inserida no interior do frasco para injetáveis e a extremidade tocar no fundo ou no rebordo inferior do frasco para injetáveis.</p>		
5.	<p>Extraia todo o conteúdo do frasco para injetáveis de Eylea para a seringa, mantendo o frasco para injetáveis numa posição vertical, ligeiramente inclinado para facilitar a extração completa. Para impedir a entrada de ar, assegure que o bisel da agulha com filtro está submerso no líquido. Continue a inclinar o frasco para injetáveis durante a extração, mantendo o bisel da agulha com filtro submerso no líquido.</p>	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> </div> <div style="text-align: center;"> <p>Solução</p> <p>Bisel da agulha a apontar para baixo</p> </div> </div>	
6.	<p>Certifique-se de que a haste do êmbolo está suficientemente puxada para trás quando esvaziar o frasco para injetáveis a fim de esvaziar completamente a agulha com filtro. Após a injeção, tem que eliminar qualquer medicamento não utilizado.</p>		
7.	<p>Retire a agulha com filtro e elimine-a de maneira adequada. <b>Nota:</b> a agulha com filtro <b>não</b> é utilizada para a injeção intravítreia.</p>		

	<p>8. Rode com firmeza a agulha para injeção de 30 G × ½ polegada para a introduzir na extremidade da seringa de fecho Luer.</p>	
	<p>9. Segurando na seringa com a agulha a apontar para cima, inspecione a seringa para verificar se existem bolhas. Se existirem bolhas, bata suavemente na seringa com o dedo até as bolhas subirem para o topo.</p>	
	<p>10. Para eliminar todas as bolhas e expelir o excesso de medicamento, prima lentamente o êmbolo de modo a que o bordo plano do êmbolo fique alinhado com a linha que marca <b>0,07 ml</b> na seringa.</p>	

#### Eylea 114,3 mg/ml solução injetável em seringa pré-cheia

A seringa pré-cheia com o sistema de dosagem OcuClick destina-se a administração única apenas num olho. A extração de doses múltiplas de uma única seringa pré-cheia com o sistema de dosagem OcuClick pode aumentar o risco de contaminação e a subsequente infecção.

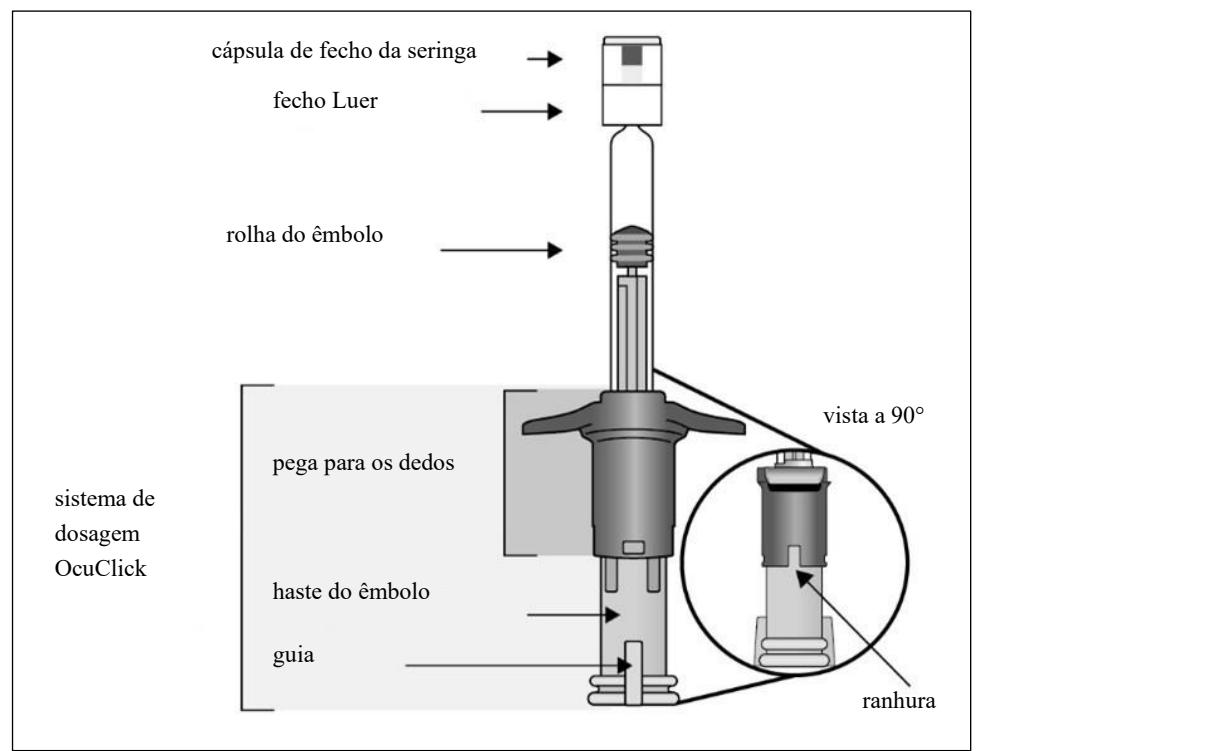
Não utilize se a embalagem ou os seus componentes estiverem fora de prazo, danificados ou tiverem sido adulterados.

Verifique o rótulo da seringa pré-cheia com o sistema de dosagem OcuClick para se certificar de que utiliza a dosagem de Eylea que pretende utilizar. A dose de 8 mg requer a utilização da seringa pré-cheia de Eylea 114,3 mg/ml.

A injeção intravítreia deve ser realizada com uma agulha de injeção de 30 G × ½ polegada (não fornecida).

A utilização de uma agulha de tamanho mais pequeno (calibre superior) do que a agulha de injeção recomendada de 30 G × ½ polegada pode resultar em forças de injeção maiores.

#### Descrição da seringa pré-cheia com sistema de dosagem OcuClick integrado

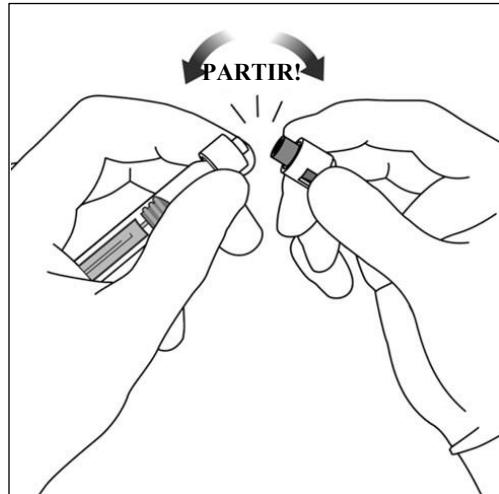


1.	<b>PREPARAR</b>  Quando estiver pronto para administrar Eylea 114,3 mg/ml, abra a embalagem exterior e retire o blister esterilizado. Descole a película do blister cuidadosamente para o abrir, garantindo a esterilidade do seu conteúdo. Mantenha a seringa no tabuleiro estéril até estar pronto para colocar a agulha de injeção.  Utilize uma técnica assética para realizar os passos 2-9.
2.	<b>RETIRAR A SERINGA</b>  Retire a seringa do blister esterilizado.
3.	<b>INSPECIONAR A SERINGA E A SOLUÇÃO INJETÁVEL</b>  <b>Não utilize a seringa pré-cheia se:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- forem visíveis partículas, turvação ou descoloração</li><li>- qualquer peça da seringa pré-cheia com o sistema de dosagem OcuClick estiver danificada ou solta</li><li>- a cápsula de fecho da seringa estiver separada do fecho Luer.</li></ul>

4. PARTIR A CÁPSULA DE FECHO DA SERINGA

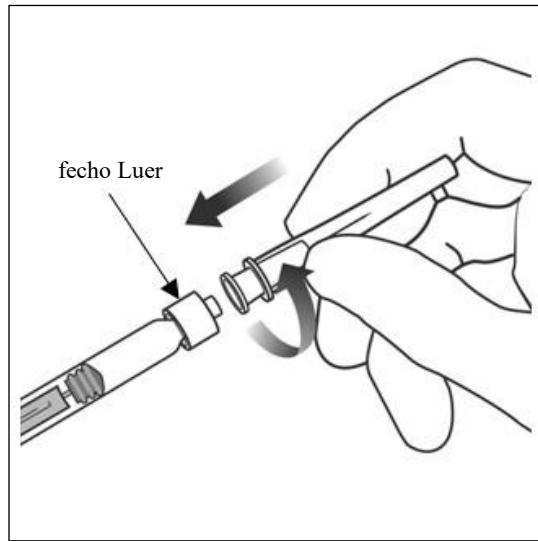
Para **partir** (não rodar) a cápsula de fecho da seringa, segure na seringa com uma mão enquanto utiliza a outra mão para agarrar na cápsula de fecho da seringa com o polegar e o indicador.

**Nota:** não puxe pela haste do êmbolo.



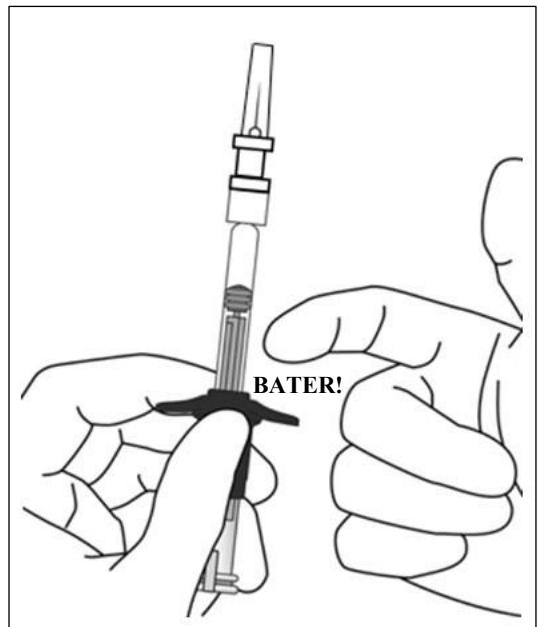
5. COLOCAR A AGULHA

Rode com firmeza a agulha de injeção de 30 G × ½ polegada para a introduzir na extremidade da seringa de fecho Luer.



6. MOVER AS BOLHAS DE AR

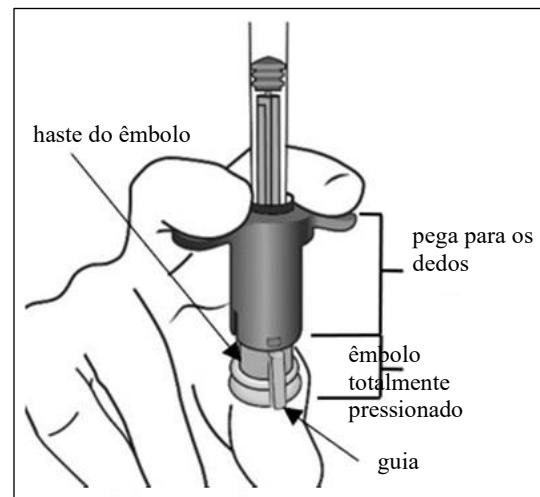
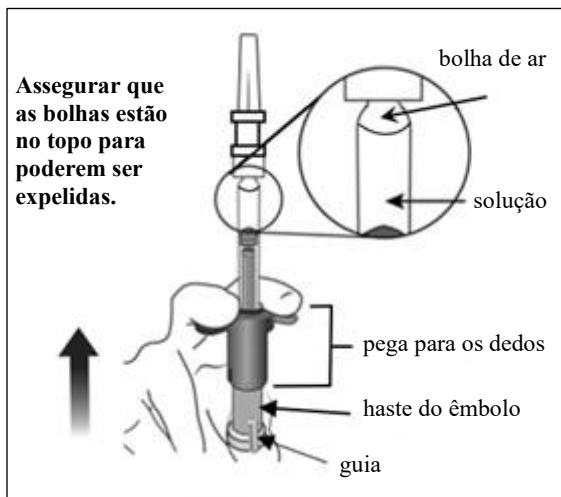
Segurando na seringa com a agulha a apontar para cima, inspecione a seringa para verificar se existem bolhas. Se existirem bolhas, bata suavemente na seringa com o dedo até as bolhas subirem para o topo.



## 7. EXPELIR O AR E O EXCESSO DE VOLUME PARA PREPARAÇÃO

A seringa não tem uma linha de dose porque foi concebida para definir a dose mecanicamente, conforme explicado nos passos a seguir.

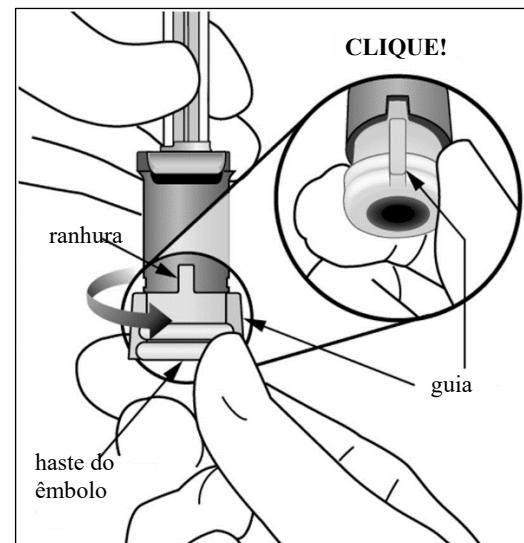
A preparação e a definição da dose têm de ser feitas de acordo com os seguintes passos. Para eliminar todas as bolhas e expelir o excesso de medicamento, prima lentamente a haste do êmbolo (figura abaixo à esquerda) até parar, ou seja, quando o guia na haste do êmbolo alcançar a pega para os dedos (figura abaixo à direita).

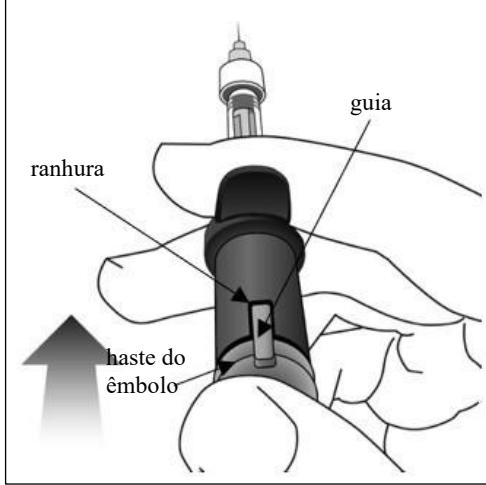


## 8. DEFINIR A DOSE

Rode a extremidade da haste do êmbolo 90 graus no sentido dos ponteiros do relógio ou no sentido contrário aos ponteiros do relógio até que o guia da haste do êmbolo fique alinhado com a ranhura. Poderá ouvir um "clique".

**Nota:** agora, o dispositivo está pronto a administração. Não empurre a haste do êmbolo antes da inserção no olho.



9.	<p><b>ADMINISTRAR A INJEÇÃO</b></p> <p>Introduza a agulha no local de injeção ocular. Injete a solução empurrando a haste do êmbolo até parar, ou seja, até que o guia esteja completamente dentro da ranhura.</p> <p>Não aplique pressão adicional assim que o guia estiver dentro da ranhura. É normal que fique uma pequena quantidade de solução residual na seringa.</p> 
10.	<p>A seringa pré-cheia destina-se à administração de uma dose única e a uma única utilização. Após a injeção, elimine a seringa usada num recipiente para objetos cortantes.</p>

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Alemanha

## 8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/12/797/003 - Eylea 114,3 mg/ml solução injetável

EU/1/12/797/004 - Eylea 114,3 mg/ml solução injetável em seringa pré-cheia

## 9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 22 de novembro de 2012

Data da última renovação: 13 de julho de 2017

## 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E  
FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

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

ou

Regeneron Ireland Designated Activity Company  
Raheen Business Park Ballycummin  
Limerick  
Irlanda

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Bayer AG  
Müllerstraße 178  
13353 Berlin  
Alemanha

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

**C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

**D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos

- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

### Sistema de farmacovigilância

O Titular da AIM tem de assegurar que o sistema de farmacovigilância apresentado no Módulo 1.8.1. da Autorização de Introdução no Mercado está implementado e em funcionamento antes e enquanto o medicamento estiver no mercado.

#### • **Medidas adicionais de minimização do risco**

O Titular da AIM concordou em submeter os materiais educacionais na UE para o Eylea. Antes do lançamento e durante o ciclo de vida do medicamento em cada Estado Membro, o Titular da AIM deverá acordar o material educacional final com a Autoridade Nacional Competente.

Após discussão e acordo com as Autoridades Nacionais Competentes em cada Estado Membro onde Eylea é comercializado, o titular da AIM assegura que todas as clínicas de oftalmologia onde se espera que Eylea seja utilizado recebam o pacote de informação atualizado destinado ao médico contendo os seguintes elementos:

- Informação destinada ao médico
- Vídeo relativo à técnica de injeção intravítreia
- Pictograma relativo ao procedimento de injeção intravítreia
- Pacotes de informação destinada ao doente (apenas para a população adulta)

No material educacional, a informação destinada ao médico contém os seguintes elementos chave:

- Técnicas de injeção intravítreia incluindo a utilização de uma agulha 30 G e ângulo de injeção
- O frasco para injetáveis e seringa pré-cheia são apenas para utilização única
- A necessidade de expelir o excesso de volume da seringa antes de injetar Eylea a fim de evitar uma sobredosagem (apenas na população adulta)
- Monitorização dos doentes após injeção intravítreia incluindo monitorização da acuidade visual e aumento da pressão intraocular pós-injeção
- Sinais chave e sintomas de acontecimentos adversos relacionados com a injeção intravítreia, incluindo endoftalmite, inflamação intraocular, aumento da pressão intraocular, rasgadura do epitélio pigmentado da retina e catarata
- As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes e as mulheres grávidas não devem utilizar Eylea (apenas na população adulta)

Os seguintes elementos chave são específicos para a indicação ROP (retinopatia da prematuridade):

- A utilização do dispositivo de dosagem pediátrico é obrigatória
- A necessidade de preparar adequadamente o dispositivo de dosagem pediátrico antes da injeção
- Dispositivo de dosagem pediátrico é apenas para uma única utilização

No material educacional para a população adulta, o pacote de informação destinado ao doente inclui um guia de informação destinado ao doente e a sua versão audio. O guia de informação destinado ao doente contém os seguintes elementos chave:

- Folheto informativo
- Quem deve ser tratado com Eylea
- Como se preparar para o tratamento com Eylea
- Quais os passos que se seguem ao tratamento com Eylea

- Sinais chave e sintomas de acontecimentos adversos graves incluindo endoftalmite, inflamação intraocular, aumento da pressão intraocular, rasgadura do epitélio pigmentado da retina e catarata
- Quando se deve dirigir com urgência ao prestador de cuidados de saúde
- As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes e as mulheres grávidas não devem utilizar Eylea

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO  
EMBALAGEM EXTERIOR**  
**Seringa pré-cheia**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Eylea 40 mg/ml solução injetável em seringa pré-cheia  
aflibercept

**2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA**

1 seringa pré-cheia contém 3,6 mg de aflibercept em 0,09 ml de solução (40 mg/ml).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes:E 432; fosfato de sódio di-hidrogenado, monohidratado; fosfato dissódico hidrogenado, heptahidratado; cloreto de sódio; sacarose; água para preparações injetáveis.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável

1 seringa pré-cheia contém 3,6 mg de aflibercept em 0,09 ml (40 mg/ml).  
Liberta 1 dose única de 2 mg/0,05 ml.

**5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Uso intravítreo.  
Apenas para utilização única.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Abrir o blister estéril apenas numa sala de administração limpa.  
O excesso de volume deve ser eliminado antes da injeção.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO  
FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.  
Não congelar.  
Conservar na embalagem original a fim de proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Alemanha

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/12/797/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

Para obter informações locais, digitalize aqui para aceder ao sítio <https://www.pi.bayer.com/eylea1>.  
Código QR com a hiperligação para o folheto informativo incluído.

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NA FOLHA DE ALUMÍNIO DO BLISTER****Seringa pré-cheia****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Eylea 40 mg/ml solução injetável  
afibercept

**2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA**

1 seringa pré-cheia contém 3,6 mg de afibercept em 0,09 ml de solução (40 mg/ml).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

1 seringa pré-cheia contém 3,6 mg de afibercept em 0,09 ml de solução (40 mg/ml).  
Liberta 1 dose única de 2 mg/0,05 ml.

**5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Uso intravítreo.

Apenas para utilização única.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Abrir o blister estéril apenas numa sala de administração limpa.

O excesso de volume deve ser eliminado antes de injetar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Conservar na embalagem original a fim de proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Alemanha

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/12/797/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**  
**RÓTULO**  
**Seringa pré-cheia**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Eylea 40 mg/ml injeção  
aflibercept  
Uso intravítreo

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

Volume extraível 0,09 ml

**6. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO  
EMBALAGEM EXTERIOR  
Frasco para injetáveis**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Eylea 40 mg/ml solução injetável em frasco para injetáveis  
aflibercept

**2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA**

1 frasco para injetáveis contém 4 mg de aflibercept em 0,1 ml de solução (40mg/ml).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: E 432; fosfato de sódio di-hidrogenado, monohidratado; fosfato dissódico hidrogenado, heptahidratado; cloreto de sódio; sacarose; água para preparações injetáveis.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável

1 frasco para injetáveis contém 4 mg de aflibercept em 0,1 ml de solução (40mg/ml).

Agulha com filtro de 18 G

Liberta 1 dose única de 2 mg/0,05 ml.

**5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Uso intravítreo.  
Apenas para utilização única.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
O excesso de volume deve ser eliminado antes de injetar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.  
Não congelar.  
Conservar na embalagem de origem a fim de proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Alemanha

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/12/797/002

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

Para obter informações locais, digitalize aqui para aceder ao sítio <https://www.pi.bayer.com/eylea2>.  
Código QR com a hiperligação para o folheto informativo incluído.

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO  
RÓTULO  
Frasco para injetáveis**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Eylea 40 mg/ml injeção  
aflibercept  
Uso intravítreo

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

Volume extraível 0,1 ml

**6. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR – FRASCO PARA INJETÁVEIS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Eylea 114,3 mg/ml solução injetável  
aflibercept

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

1 frasco para injetáveis contém 30,1 mg de aflibercept em 0,263 ml de solução (114,3 mg/ml)

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: Sacarose, cloridrato de arginina, cloridrato de histidina mono-hidratado, histidina, polissorbato 20, água para preparações injetáveis

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável

1 frasco para injetáveis contém 30,1 mg de aflibercept em 0,263 ml de solução (114,3 mg/ml)

Agulha com filtro de 18 G

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Uso intravítreo

Apenas para utilização única.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

30,1 mg/0,263 ml

Dose única: 8 mg/0,07 ml

O excesso de volume deve ser eliminado antes da administração da injeção.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico. Não congelar.  
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Alemanha

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/12/797/003

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

Para obter informações locais, digitalize aqui para aceder ao sítio <https://www.pi.bayer.com/eylea3>.  
Código QR com a hiperligação para o folheto informativo incluído.

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO – FRASCO PARA INJETÁVEIS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Eylea 114,3 mg/ml injeção

aflibercept

Uso intravítreo

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

30,1 mg/0,263 ml

**6. OUTROS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR – SERINGA PRÉ-CHEIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Eylea 114,3 mg/ml solução injetável em seringa pré-cheia  
aflibercept

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

1 seringa pré-cheia contém 21 mg de aflibercept em 0,184 ml de solução (114,3 mg/ml)

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: Sacarose, cloridrato de arginina, cloridrato de histidina mono-hidratado, histidina, polissorbato 20, água para preparações injetáveis

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável

1 seringa pré-cheia com o sistema de dosagem OcuClick

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Uso intravítreo

Apenas para utilização única.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

21 mg/0,184 ml

Dose única: 8 mg/0,07 ml

O excesso de volume deve ser eliminado antes da administração da injeção.

Ler todas as instruções para aplicar a dose correta.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico. Não congelar.  
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Alemanha

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/12/797/004

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

Para obter informações locais, digitalize aqui para aceder ao sítio <https://www.pi.bayer.com/eylea4>.  
Código QR com a hiperligação para o folheto informativo incluído.

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**RÓTULO DESTACÁVEL DA TAMPA INTERIOR DA EMBALAGEM EXTERIOR – SERINGA PRÉ-CHEIA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Eylea 114,3 mg/ml

**2. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**3. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**INDICAÇÕES A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS CONTENTORAS**

**FOLHA DO BLISTER – SERINGA PRÉ-CHEIA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Eylea 114,3 mg/ml solução injetável em seringa pré-cheia  
aflibercept

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Bayer

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

21mg/0,184 ml

Dose única: 8 mg/0,07 ml

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO - SERINGA PRÉ-CHEIA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Eylea 114,3 mg/ml injeção  
aflibercept  
Uso intravítreo

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

21 mg/0,184 ml

**6. OUTROS**

**B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente adulto

### Eylea 40 mg/ml solução injetável numa seringa pré-cheia afibbercept

#### ADULTOS

Para informação destinada aos cuidadores dos bebés nascidos prematuramente, consulte o verso deste folheto informativo. [aplicável para 1 língua]

Para informação destinada aos cuidadores dos bebés nascidos prematuramente, consulte por favor a página mais abaixo. [aplicável para 2 ou mais línguas]

**Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

#### O que contém este folheto:

1. O que é Eylea e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Eylea
3. Como lhe será administrado Eylea
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Eylea
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### 1. O que é Eylea e para que é utilizado

Eylea é uma solução que é injetada no olho para tratar as doenças dos olhos em adultos, chamadas

- degenerescência macular relacionada com a idade neovascular (húmida) em adultos (DMI húmida),
- perda da visão devida a edema macular secundário a oclusão da veia retiniana (Oclusão de Ramo da Veia Retiniana (ORVR) ou Oclusão da Veia Central da Retina (OVCR)),
- perda da visão devida a edema macular diabético (EMD),
- perda da visão devida a neovascularização coroideia associada à miopia patológica (NVC miópica).

O afibbercept, a substância ativa de Eylea, bloqueia a atividade de um grupo de fatores conhecidos por Fator de Crescimento Endotelial Vascular A (VEGF-A) e Fator de Crescimento Placentar (PlGF).

Em doentes com DMI húmida e NVC miópica, estes fatores, quando em excesso, estão envolvidos na formação de novos vasos sanguíneos no olho. Estes novos vasos sanguíneos podem causar a passagem de componentes do sangue para o interior do olho e a eventual lesão dos tecidos do olho responsáveis pela visão.

Em doentes com OVCR, ocorre um bloqueio do vaso sanguíneo principal que transporta o sangue para fora da retina. Os níveis do VEGF elevam-se como resposta, causando a perda de fluido para a retina e, em consequência, causam um inchaço da mácula (a porção da retina responsável pela visão precisa) que é chamado edema macular. Quando a mácula incha devido ao fluido, a visão central fica desfocada.

Em doentes com ORVR, um ou mais ramos do vaso sanguíneo principal que transporta o sangue para fora da retina está bloqueado. Os níveis de VEGF elevam-se como resposta, causando a perda de fluido para a retina e, em consequência, causam edema macular.

O edema macular diabético é um inchaço da retina que ocorre em doentes com diabetes devido à perda de fluido dos vasos sanguíneos da mácula. A mácula é a parte da retina responsável pela visão precisa. Quando a mácula incha devido ao fluido, a visão central fica desfocada.

Demonstrou-se que Eylea para o crescimento de novos vasos sanguíneos anormais no olho que muitas vezes perdem líquido ou sangue. Eylea pode ajudar a estabilizar e, em muitos casos, a melhorar a perda de visão relacionada com a DMI húmida, a OVCR, a ORVR, o EMD e a NVC miópica.

## **2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Eylea**

### **Não lhe será administrado Eylea**

- se tem alergia ao afibbercept ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem uma infecção ativa ou suspeita no olho ou à sua volta (infecção ocular ou periocular).
- se tem uma inflamação grave do olho (indicada por dor ou vermelhidão).

### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico antes de lhe ser administrado Eylea:

- se tem glaucoma.
- se tem antecedentes de ver luzes intensas repentinhas ou manchas e se tem um aumento súbito do tamanho e do número de manchas.
- se tiver sido submetido a cirurgia ao olho nas últimas quatro semanas ou está planeada cirurgia nas próximas quatro semanas.
- se tem uma forma grave de OVCR ou ORVR (OVCR ou ORVR isquémica), o tratamento com Eylea não é recomendado.

Além disso, é importante que saiba que:

- a segurança e eficácia de Eylea quando é administrado em ambos os olhos ao mesmo tempo não foram estudadas e se utilizado desta forma pode levar a um aumento do risco de ocorrerem efeitos secundários.
- as injeções com Eylea podem provocar um aumento da pressão no interior do olho (pressão intraocular) em alguns doentes no período de 60 minutos após a injeção. O seu médico controlará esta pressão após cada injeção.
- se desenvolver uma infecção ou inflamação no interior do olho (endoftalmite) ou outras complicações, pode ter dor ou maior desconforto no olho, agravamento de vermelhidão no olho, visão pouco nítida ou diminuída e aumento da sensibilidade à luz. É importante que os sintomas sejam diagnosticados e tratados o mais cedo possível.
- o seu médico verificará se tem outros fatores de risco que podem aumentar a possibilidade de rasgadura ou descolamento de uma das camadas da parte posterior do olho (descolamento ou rasgadura da retina e descolamento ou rasgadura do epitélio pigmentar da retina), caso em que Eylea deverá ser administrado com precaução.
- Eylea não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que o potencial benefício justifique o potencial risco para o feto.
- as mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar uma contraceção eficaz durante o tratamento e pelo menos durante três meses após a última injeção de Eylea.

A utilização sistémica de inibidores do VEGF, substâncias semelhantes às que Eylea contém, está potencialmente relacionada com o risco de coágulos sanguíneos bloquearem os vasos sanguíneos (acontecimentos tromboembólicos arteriais) o que pode causar um ataque cardíaco ou um acidente

vascular cerebral. Existe um risco teórico de tais acontecimentos após a injeção de Eylea no interior do olho. Existem dados limitados sobre segurança no tratamento de doentes com OVCR, ORVR, EMD e NVC miópica que tiveram um acidente vascular cerebral ou um acidente vascular cerebral pequeno (crise isquémica transitória) ou um ataque cardíaco nos últimos 6 meses. Se qualquer uma destas situações se aplicar a si, Eylea será administrado com precaução.

Existe apenas uma experiência limitada no tratamento de

- doentes com EMD devido a diabetes tipo I.
- diabéticos com valores médios muito elevados do açúcar no sangue (HbA1c superior a 12%).
- diabéticos com uma doença ocular causada pela diabetes chamada retinopatia diabética proliferativa.

Não existe experiência no tratamento de

- doentes com infecções agudas.
- doentes com outras afecções oculares como descolamento da retina ou um buraco macular.
- diabéticos com tensão arterial elevada não controlada.
- doentes não asiáticos com NVC miópica.
- doentes anteriormente tratados para NVC miópica.
- doentes com lesão fora da parte central da mácula (lesões extrafoveais) para NVC miópica.

Se alguma das situações acima se aplicar a si, o seu médico considerará esta falta de informação quando o tratar com Eylea.

### **Crianças e adolescentes**

A utilização de Eylea em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade para outras indicações que não a retinopatia da prematuridade (ROP) não foi estudada.

### **Outros medicamentos e Eylea**

Informe o seu médico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente ou vier a utilizar outros medicamentos.

### **Gravidez e amamentação**

- As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e durante pelo menos 3 meses após a última injeção de Eylea.
- Não existe experiência com a utilização de Eylea em mulheres grávidas. Eylea não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que o potencial benefício justifique o potencial risco para a criança não nascida. Se está grávida ou planeia engravidar, discuta este assunto com o seu médico antes do tratamento com Eylea.
- Podem passar pequenas quantidades de Eylea para o leite humano. Os efeitos nos recém-nascidos/lactentes em amamentação são desconhecidos. Eylea não é recomendado durante a amamentação. Se é uma mulher que está a amamentar, fale com o seu médico antes de iniciar o tratamento com Eylea.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Após a sua injeção com Eylea pode ter algumas perturbações visuais temporárias. Não conduza ou utilize máquinas enquanto durarem.

### **Eylea contém**

- menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por unidade de dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.
- 0,015 mg de polissorbato 20 em cada dose de 0,05 ml o que equivalente a 0,3 mg/ml. Os polissorbitos podem provocar reacções alérgicas. Informe o seu médico se tiver alguma alergia conhecida.

### **3. Como lhe será administrado Eylea**

Um médico com experiência na administração de injeções nos olhos injetará Eylea no interior do seu olho em condições assépticas (limpas e estéreis).

A dose recomendada é de 2 mg de afibercept (0,05 ml).

Eylea é administrado sob a forma de uma injeção no interior do seu olho (injeção intravítreia).

Antes da injeção, o seu médico utilizará um colírio desinfetante para limpar cuidadosamente o seu olho para prevenir uma infecção. O seu médico também administrará um anestésico local para diminuir ou evitar qualquer dor que possa ter com a injeção.

#### **DMI húmida**

Os doentes com DMI húmida serão tratados com uma injeção por mês durante três doses consecutivas, seguida por outra injeção após dois meses.

O seu médico decidirá se o intervalo de tratamento entre as injeções pode ser mantido a cada dois meses ou prolongado gradualmente em intervalos de 2 ou 4 semanas, caso a sua situação seja estável.

Se a sua situação se agravar, o intervalo entre as injeções pode ser diminuído.

A menos que sinta algum problema ou tenha sido aconselhado de forma diferente pelo seu médico, não há necessidade de ver o seu médico entre as injeções.

#### **Edema macular secundário a OVR (Oclusão de Ramo da Veia Retiniana (ORVR) ou Oclusão da Veia Central da Retina (OVCR))**

O seu médico determinará o esquema de tratamento mais adequado para si. Iniciará o seu tratamento com uma série de injeções mensais de Eylea.

O intervalo entre as duas injeções não deve ser inferior a um mês.

O seu médico pode decidir interromper o tratamento com Eylea se considerar que não está a beneficiar com a continuação do tratamento.

O seu tratamento continuará com injeções mensais até que a situação esteja estável. Podem ser necessárias três ou mais injeções mensais.

O seu médico monitorizará a sua resposta ao tratamento e pode continuar o seu tratamento, aumentando gradualmente o intervalo entre as suas injeções para manter uma situação estável. Caso a sua situação comece a agravar-se com um intervalo de tratamento prolongado, o seu médico reduzirá o intervalo em conformidade.

Com base na sua resposta ao tratamento, o seu médico decidirá qual será o esquema de tratamento e dos exames de seguimento.

#### **Edema macular diabético (EMD)**

Os doentes com EMD serão tratados com uma injeção por mês durante as primeiras cinco doses consecutivas seguida, depois disso, por uma injeção a cada dois meses.

O intervalo entre tratamentos pode ser mantido a cada dois meses ou ajustado à sua situação, com base no exame do seu médico. O seu médico decidirá qual será o esquema de exames de seguimento.

O seu médico pode decidir interromper o tratamento com Eylea se considerar que não está a beneficiar com a continuação do tratamento.

### NVC miópica

Os doentes com NVC miópica serão tratados com uma única injeção. Ser-lhe-ão administradas mais injeções apenas se os exames do seu médico revelarem que a sua doença não melhorou.

O intervalo entre as duas injeções não deve ser inferior a um mês.

O seu médico pode reiniciar o tratamento, se a sua doença desaparecer e depois voltar a aparecer.

O seu médico decidirá qual será o programa de exames de seguimento.

As instruções detalhadas de utilização são apresentadas no final do folheto “Como preparar e administrar Eylea aos adultos”.

### Caso seja esquecida uma dose de Eylea

Marque uma nova consulta para um exame e injeção.

### Se parar o tratamento com Eylea

Consulte o seu médico antes de parar o tratamento.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

## 4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

**Reações alérgicas** (hipersensibilidade) podem acontecer potencialmente. **Estas podem ser graves sendo necessário que contacte o seu médico imediatamente.**

Com a administração de Eylea podem ocorrer alguns efeitos secundários que afetam os olhos o que é devido ao procedimento de injeção. Alguns destes efeitos podem ser **graves** e incluem **cegueira, uma inflamação ou infeção grave no interior do olho** (endoftalmite), **descolamento, rasgadura ou hemorragia da camada sensível à luz na parte posterior do olho** (descolamento ou rasgadura da retina), **turvação do cristalino** (catarata), **hemorragia no olho** (hemorragia do vítreo), **descolamento da retina de uma substância semelhante a um gel situada no interior do olho** (descolamento de vítreo), e **aumento da pressão no interior do olho**, ver secção 2. Estes efeitos secundários graves que afetam os olhos ocorreram em menos de 1 em 1.900 injeções em estudos clínicos.

Após a injeção, se sentir uma diminuição súbita na visão ou um aumento da dor e vermelhidão no seu olho, **contacte imediatamente com o seu médico**.

### Lista de efeitos secundários comunicados

Segue-se uma lista dos efeitos secundários comunicados como estando possivelmente relacionados com o procedimento de injeção ou com o medicamento. Não fique assustado, porque pode não ter nenhum destes efeitos. Discuta sempre quaisquer efeitos secundários suspeitos com o seu médico.

### Efeitos secundários muito frequentes (*podem afetar mais de 1 em 10 pessoas*):

- deterioração da visão
- sangramento no fundo do olho (hemorragia da retina)
- olho congestionado causado por hemorragia de pequenos vasos sanguíneos das camadas externas do olho
- dor no olho

**Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):**

- descolamento ou rasgadura de uma das camadas da parte posterior do olho, que provoca visualização de flashes de luz com manchas progredindo para uma perda da visão (rasgadura do epitélio pigmentado da retina\*/descolamento do epitélio pigmentado da retina, descolamento da retina/rasgadura da retina)
- o \* Afeções conhecidas por estarem associadas com a DMI húmida; observadas apenas em doentes com DMI húmida.
- degenerescência da retina (causando visão turva)
- hemorragia no olho (hemorragia do vítreo)
- certas formas de turvação do cristalino (catarata)
- lesão da camada anterior do globo ocular (córnea)
- aumento da pressão no olho
- manchas móveis na visão (manchas)
- descolamento da retina de uma substância semelhante a um gel situada no interior do olho (descolamento de vítreo, que provoca visualização de centelhas de luz com manchas)
- uma sensação de ter qualquer coisa no olho
- aumento da produção de lágrimas
- inchaço da pálpebra
- sangramento no local de injeção
- vermelhidão do olho

**Efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):**

- reações alérgicas (hipersensibilidade)\*\*
  - o \*\*Foram comunicadas reações alérgicas como erupção cutânea, comichão (prurido), urticária e alguns casos de alergia grave (reações anafiláticas/anafilactoides).
- infecção ou inflamação grave no interior do olho (endoftalmite)
- inflamação da íris ou de outras partes do olho (iritite, uveíte, iridociclite, flare na câmara anterior)
- sensação anormal no olho
- irritação da pálpebra
- inchaço da camada anterior do globo ocular (córnea)

**Efeitos secundários raros (pode afetar até 1 em 1.000 pessoas):**

- cegueira
- turvação do cristalino devido a lesão (catarata traumática)
- inflamação da substância semelhante a um gel no interior do olho
- pús no olho

**Desconhecidos** (frequência não pode ser calculada a partir de dados disponíveis):

- inflamação da parte branca do olho associada a vermelhidão e dor (esclerite)

Nos ensaios clínicos houve um aumento da incidência de hemorragia de pequenos vasos sanguíneos das camadas externas do olho (hemorragia conjuntival) em doentes com DMI húmida aos quais foram administrados fluidificantes do sangue. Este aumento da incidência foi comparável entre os doentes tratados com ranibizumab e Eylea.

A utilização sistémica de inibidores do VEGF, substâncias semelhantes às substâncias que constituem Eylea, está potencialmente relacionada com o risco de coágulos de sangue que bloqueiam os vasos sanguíneos (acontecimentos tromboembólicos arteriais) que podem causar um ataque cardíaco ou um acidente vascular cerebral. Existe um risco teórico de tais acontecimentos após a utilização intravítreo de inibidores do VEGF.

Tal como com todas as proteínas terapêuticas, existe uma reação imunitária (formação de anticorpos) com Eylea.

**Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## 5. Como conservar Eylea

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Conservar no frigorífico (2°C a 8°C). Não congelar.
- O blister não aberto pode ser conservado fora do frigorífico abaixo de 25°C até 24 horas.
- Conservar na embalagem original a fim de proteger da luz.
- Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### Qual a composição de Eylea

- A substância ativa é: afibbercept. Uma seringa pré-cheia contém um volume extraível de pelo menos 0,09 ml, equivalente a pelo menos 3,6 mg de afibbercept. Uma seringa pré-cheia liberta uma dose de 2 mg de afibbercept em 0,05 ml.
- Os outros componentes são: polissorbato 20 (E 432), fosfato de sódio di-hidrogenado monohidratado (para ajuste do pH), fosfato dissódico hidrogenado heptahidratado (para ajuste do pH), cloreto de sódio, sacarose, água para preparação injetável.

Para mais informações, ver “Eylea contém” na secção 2.

### Qual o aspeto de Eylea e conteúdo da embalagem

Eylea é uma solução injetável (injeção) numa seringa pré-cheia. A solução é incolor a amarelo pálido. Embalagem com apresentação de 1 seringa pré-cheia.

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Alemanha

### Fabricante

Bayer AG  
Müllerstraße 178  
13353 Berlin  
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**België / Belgique / Belgien**

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**България**

Байер България ЕООД

Тел: +359-(0)2-424 72 80

**Česká republika**

Bayer s.r.o.

Tel: +420-266 101 111

**Danmark**

Bayer A/S

Tlf: +45-45 235 000

**Deutschland**

Bayer Vital GmbH

Tel: +49-(0)214-30 513 48

**Eesti**

Bayer OÜ

Tel: +372-655 85 65

**Ελλάδα**

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30-210-618 75 00

**España**

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

**France**

Bayer HealthCare

Tél (Nº vert): +33-(0)800 87 54 54

**Hrvatska**

Bayer d.o.o.

Tel: + 385-(0)1-6599 900

**Ireland**

Bayer Limited

Tel: +353-(0)1-216 3300

**Ísland**

Icepharma hf.

Sími: +354-540 80 00

**Italia**

Bayer S.p.A.

Tel: +39-02-3978 1

**Κύπρος**

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357-22-48 38 58

**Latvija**

SIA Bayer

Tel: +371-67 84 55 63

**Lietuva**

UAB Bayer

Tel: +370-5-233 68 68

**Luxembourg / Luxemburg**

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**Magyarország**

Bayer Hungária KFT

Tel: +36-1-487 4100

**Malta**

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +356-21 44 62 05

**Nederland**

Bayer B.V.

Tel: +31-(0)23-799 1000

**Norge**

Bayer AS

Tlf: +47-23 13 05 00

**Österreich**

Bayer Austria Ges. m. b. H.

Tel: +43-(0)1-711 460

**Polska**

Bayer Sp. z o.o.

Tel: +48-22-572 35 00

**Portugal**

Bayer Portugal, Lda.

Tel: +351-21-416 42 00

**România**

SC Bayer SRL

Tel: +40-(0)21-529 59 00

**Slovenija**

Bayer d. o. o.

Tel: +386-(0)1-58 14 400

**Slovenská republika**

Bayer, spol. s r.o.

Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

**Suomi/Finland**

Bayer Oy

Puh/Tel: +358-(0)20-78521

**Sverige**

Bayer AB

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

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

Para obter informações locais, digitalize aqui para aceder ao sítio <https://www.pi.bayer.com/eylea1>. Código QR com a hiperligação para o folheto informativo incluído.

---

**A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:**

**Como preparar e administrar Eylea aos adultos**

A seringa pré-cheia deve ser utilizada **apenas para o tratamento de um olho**.  
Não abra o blister da seringa pré-cheia estéril fora da sala de administração limpa.

A seringa pré-cheia contém mais do que a dose recomendada de 2 mg de afibbercept (equivalente a 0,05 ml). O excesso de volume tem de ser eliminado antes da administração.

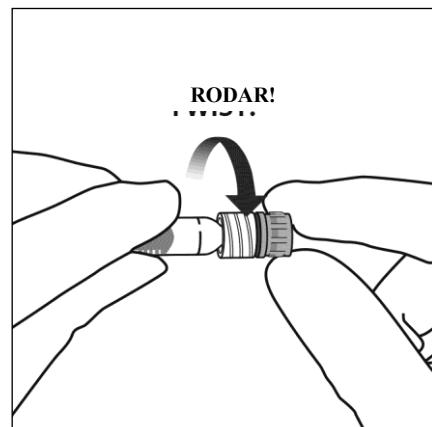
Antes da administração, a solução deve ser inspecionada visualmente para deteção de partículas estranhas e/ou descoloração ou qualquer alteração do aspecto físico. Na eventualidade de algum destes casos se observar, elimine o medicamento.

O blister não aberto pode ser conservado fora do frigorífico abaixo de 25°C até 24 horas. Após abertura do blister, prossiga em condições assépticas.

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

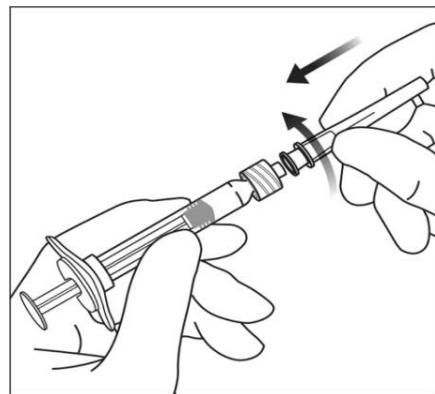
**Instruções de utilização da seringa pré-cheia:**

1. Quando estiver pronto para administrar Eylea, abra a embalagem exterior e remova o blister esterilizado. Descole cuidadosamente para abrir o blister garantindo a esterilidade do seu conteúdo. Mantenha a seringa no tabuleiro estéril até estar pronto para a montagem.
2. Utilizando uma técnica asséptica, remova a seringa do blister esterilizado.
3. Para remover a tampa da seringa, segure na seringa com uma mão enquanto utiliza a outra mão para agarrar na tampa da seringa com o polegar e o indicador. Atenção: Deve rodar (não tirar) a tampa da seringa.

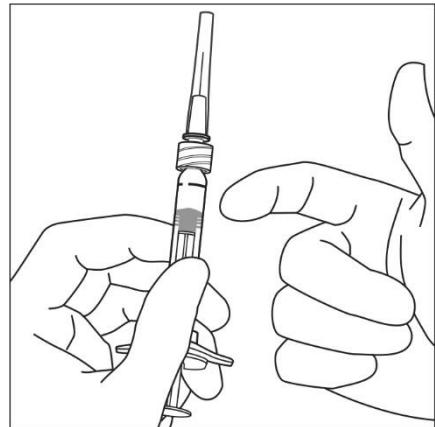


4. Para evitar comprometer a esterilidade do medicamento, não puxe pelo êmbolo.

- Utilizando uma técnica asséptica, rode com firmeza a agulha de injeção introduzindo-a na extremidade da seringa de fecho Luer.

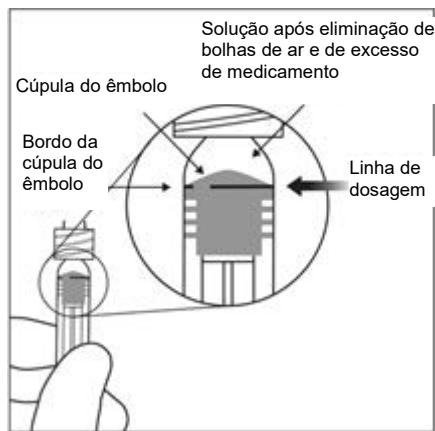
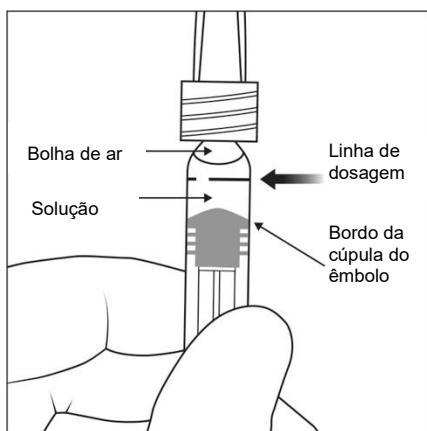


- Segurando na seringa com a agulha a apontar para cima, inspecione a seringa para verificar se existem bolhas. Se existirem bolhas, bata suavemente na seringa com o dedo até as bolhas subirem para o topo.



- Para eliminar todas as bolhas e expelir o excesso de medicamento, prima lentamente o êmbolo para alinhar a base da cúpula do êmbolo (não a extremidade da cúpula) com a linha de dosagem da seringa (equivalente a 0,05 ml i.e. 2 mg de aflibercept).

**Nota:** Este posicionamento exato do êmbolo é muito importante, porque o posicionamento incorreto do êmbolo pode levar a uma administração superior ou inferior à dose indicada.



- Injete enquanto pressiona cuidadosamente o êmbolo e com uma pressão constante. Não aplique uma pressão adicional quando o êmbolo atingir a parte de baixo da seringa. **Não administre qualquer solução residual observada na seringa**
- A seringa pré-cheia é apenas para utilização única. A extração de doses múltiplas de uma seringa pré-cheia pode aumentar o risco de contaminação e infecção subsequente. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## Folheto informativo: Informação para os cuidadores dos bebés nascidos prematuramente

### Eylea 40 mg/ml solução injetável numa seringa pré-cheia afibbercept

#### BEBÉS NASCIDOS PREMATURAMENTE

Para informação destinada aos adultos, consulte o verso deste folheto informativo. [aplicável para 1 língua]

Para informação destinada aos adultos, consulte por favor a página mais abaixo. [aplicável para 2 ou mais línguas]

**Leia com atenção todo este folheto antes deste medicamento ser administrado ao bebé pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o médico do bebé.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o médico do bebé. Ver secção 4.

#### O que contém este folheto:

1. O que é Eylea e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de ser administrado Eylea ao bebé
3. Como será administrado Eylea ao bebé
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Eylea
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### 1. O que é Eylea e para que é utilizado

Eylea é uma solução que é injetada no olho. Eylea pertence a um grupo de medicamentos chamados agentes de antineovascularização. Contém uma substância ativa chamada afibbercept.

Eylea é utilizado em bebés nascidos prematuramente para tratar uma afeção ocular chamada retinopatia da prematuridade (ROP). Os bebés com ROP têm um crescimento anormal dos novos vasos sanguíneos na parte de trás do olho (retina) induzido pelo Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF). Esta situação pode causar uma diminuição da visão e em casos graves cegueira permanente.

O afibbercept, a substância ativa de Eylea, bloqueia a atividade de um grupo de fatores conhecidos por Fator de Crescimento Endotelial Vascular A (VEGF-A) e Fator de Crescimento Placentar (PIGF).

O Eylea demonstrou parar o crescimento de novos vasos sanguíneos anormais no olho que muitas vezes perdem líquido ou sangue. Eylea pode ajudar a estabilizar e, em muitos casos, a melhorar a perda de visão relacionada com a ROP.

#### 2. O que precisa de saber antes de ser administrado Eylea ao bebé

##### Não será administrado Eylea ao bebé, se ele ou ela

- é alérgico ao afibbercept ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- tem uma infecção ativa ou suspeita no olho ou à sua volta (infecção ocular ou periocular).
- tem uma inflamação grave do olho (indicada por dor ou vermelhidão).

## **Advertências e precauções**

Fale com o médico do bebé antes de lhe ser administrado Eylea

- se tiver sido submetido ou planeada uma cirurgia ao olho do bebé nas últimas ou nas próximas quatro semanas.

Além disso, é importante que saiba que:

- as injeções com Eylea podem provocar um aumento da pressão no interior do olho (pressão intraocular) em alguns doentes no período de 60 minutos após a injeção. O médico do bebé controlará esta pressão após cada injeção.
- se o bebé desenvolver uma infecção ou inflamação no interior do olho (endoftalmite) ou outras complicações, o bebé pode ter **vermelhidão/irritação do olho, secreção ocular, inchaço da pálpebra e aumento da sensibilidade à luz**. É importante que os sintomas sejam diagnosticados e tratados o mais cedo possível.  
**Informe imediatamente o médico se o bebé tiver quaisquer sinais ou sintomas mencionados.**
- o médico do bebé verificará se tem outros fatores de risco que podem aumentar a possibilidade de rasgadura ou descolamento de uma das camadas da parte posterior do olho (descolamento ou rasgadura da retina), caso em que Eylea deverá ser administrado com precaução.

A utilização sistémica de inibidores do VEGF, substâncias semelhantes às que Eylea contém, está potencialmente relacionada com o risco de coágulos sanguíneos bloquearem os vasos sanguíneos (acontecimentos tromboembólicos arteriais) o que pode causar um ataque cardíaco ou um acidente vascular cerebral. Existe um risco teórico de tais acontecimentos após a injeção de Eylea no interior do olho.

Não existe experiência no tratamento de

- doentes com infecções agudas
- doentes com outras afeções oculares como descolamento da retina ou um buraco macular

Se alguma das situações acima se aplicar ao bebé, o seu médico considerará esta falta de informação quando o tratar o bebé com Eylea.

## **Outros medicamentos e Eylea**

Informe o médico do bebé se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente ou vier a utilizar outros medicamentos.

### **Eylea contém**

- menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por unidade de dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.
- 0,003 mg de polissorbato 20 em cada dose de 0,01 ml o que é equivalente a 0,3 mg/ml. Os polissorbitos podem provocar reacções alérgicas. Informe o seu médico se o seu bebé tiver alguma alergia conhecida.

## **3. Como será administrado Eylea ao bebé**

Um médico com experiência na administração de injeções nos olhos injetará Eylea no interior do olho do bebé em condições assépticas (limpas e estéreis).

A dose recomendada é de 0,4 mg de afibercept (0,01 ml).

Eylea é administrado sob a forma de uma injeção no interior do olho do bebé (injeção intravítreo).

Antes da injeção, o médico do bebé utilizará um colírio desinfetante para limpar cuidadosamente o olho do bebé para prevenir uma infecção. O médico também administrará ao bebé um anestésico local para diminuir ou evitar qualquer dor que o bebé possa ter com a injeção.

O tratamento é iniciado com uma única injeção por olho e pode ser administrado no segundo olho, no mesmo dia. O médico do bebé monitorizará o estado do(s) olho(s) do bebé. Dependendo da resposta do bebé ao tratamento, o médico do bebé decidirá se e quando será necessário um outro tratamento. O intervalo de tratamento entre as 2 doses injetadas no mesmo olho deverá ser de pelo menos 4 semanas.

As instruções detalhadas relativas à utilização serão apresentadas no final do folheto em “Como preparar e administrar Eylea aos recém-nascidos prematuros”.

### **Se parar o tratamento com Eylea**

Se está a pensar em interromper o tratamento de Eylea no seu bebé, fale com o médico do bebé sobre isso na próxima consulta. O médico do bebé irá aconselhá-lo e decidir durante quanto tempo o bebé deverá ser tratado com Eylea.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o médico do bebé.

## **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

### **Os efeitos secundários comunicados em mais do que um bebé nascido prematuramente, foram**

- **descolamento de uma das camadas da parte posterior do olho** (descolamento da retina)
- **hemorragia na parte posterior do olho** (hemorragia da retina)
- **olho congestionado** causado por hemorragia de pequenos vasos sanguíneos das camadas externas do olho (hemorragia conjuntival)
- **sangramento no local da injeção** (hemorragia no local da injeção)
- **aumento da pressão no interior do olho**
- **inchaço da pálpebra** (edema palpebral)

**Os efeitos secundários adicionais** que foram observados com Eylea **nos adultos** estão abaixo listados. Estes efeitos podem também ocorrer nos bebés nascidos prematuramente

- **reações alérgicas** (hipersensibilidade)

**Estas podem ser graves sendo necessário que contacte o médico do bebé imediatamente.**

Os efeitos secundários que afetam os olhos devido ao procedimento de injeção podem ser **graves** e incluem

- **cegueira**
- **uma inflamação ou infecção** grave no interior do olho (endoftalmite)
- **descolamento, rasgadura ou hemorragia** da camada sensível à luz na parte posterior do olho (descolamento ou rasgadura da retina)
- **turvação do cristalino** (catarata)
- **hemorragia no olho** (hemorragia do vítreo)
- **descolamento** da retina de uma substância semelhante a um gel situada no interior do olho (descolamento de vítreo)
- **aumento da pressão** no interior do olho (aumento da pressão intraocular), ver secção 2

Estes efeitos secundários graves que afetam os olhos ocorreram em menos de 1 em 1.900 injeções em estudos clínicos nos adultos.

É importante identificar e tratar os efeitos secundários graves tais como infecção no interior do olho ou deslocamento da retina, o mais rapidamente possível.

**Informe imediatamente o médico do bebé se notar sintomas no olho do bebé após a injeção, tais como**

- **vermelhidão/irritação**
- **secreção ocular**
- **inchaço da pálpebra**

- **aumento da sensibilidade à luz**

Outros efeitos secundários observados nos adultos estão abaixo descritos.

#### **Lista de efeitos secundários comunicados**

Segue-se uma lista dos efeitos secundários comunicados como estando possivelmente relacionados com o procedimento de injeção ou com o medicamento. Não fique assustado, porque o bebé pode não ter nenhum destes efeitos. Discuta sempre quaisquer efeitos secundários suspeitos com o médico do bebé.

#### **Efeitos secundários muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):**

- deterioração da visão
- sangramento no fundo do olho (hemorragia da retina)
- olho congestionado causado por hemorragia de pequenos vasos sanguíneos das camadas externas do olho
- dor no olho

#### **Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):**

- descolamento ou rasgadura de uma das camadas da parte posterior do olho, que provoca visualização de flashes de luz com manchas progredindo para uma perda da visão (rasgadura do epitélio pigmentado da retina\*/descolamento do epitélio pigmentado da retina, descolamento da retina/rasgadura da retina)
  - o \* Afeções conhecidas por estarem associadas com a degenerescência macular relacionada com a idade, húmida (DMI); observados apenas em doentes com DMI húmida.
- degenerescência da retina (causando visão turva)
- sangramento no olho (hemorragia do vítreo)
- certas formas de turvação do cristalino (catarata)
- lesão da camada anterior do globo ocular (córnea)
- aumento da pressão no olho
- manchas móveis na visão (manchas)
- descolamento da retina de uma substância semelhante a um gel situada no interior do olho (descolamento de vítreo, que provoca visualização de centelhas de luz com manchas)
- uma sensação de ter qualquer coisa no olho
- aumento da produção de lágrimas
- inchaço da pálpebra
- sangramento no local de injeção
- vermelhidão do olho

#### **Efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):**

- reações alérgicas (hipersensibilidade)\*\*
  - o \*\* Foram comunicadas reações alérgicas como erupção cutânea, comichão (prurido), urticária e alguns casos de alergia grave (reações anafiláticas/anafilactoides).
- infecção ou inflamação grave no interior do olho (endoftalmite)
- inflamação da íris ou de outras partes do olho (iritite, uveíte, iridociclite, flare na câmara anterior)
- sensação anormal no olho
- irritação da pálpebra
- inchaço da camada anterior do globo ocular (córnea)

#### **Efeitos secundários raros (pode afetar até 1 em 1.000 pessoas):**

- cegueira
- turvação do cristalino devido a lesão (catarata traumática)
- inflamação da substância semelhante a um gel no interior do olho
- pús no olho

#### **Desconhecidos (frequência não pode ser calculada a partir de dados disponíveis):**

- inflamação da parte branca do olho associada a vermelhidão e dor (esclerite)

A utilização sistémica de inibidores do VEGF, substâncias semelhantes aquelas que constituem Eylea, está potencialmente relacionada com o risco de coágulos de sangue que bloqueiam os vasos sanguíneos (acontecimentos tromboembólicos arteriais) que podem causar um ataque cardíaco ou um acidente vascular cerebral. Existe um risco teórico de tais acontecimentos após a utilização intravítreia de inibidores do VEGF.

Tal como com todas as proteínas terapêuticas, existe uma reação imunitária (formação de anticorpos) com Eylea.

Se tiver quaisquer questões relativas a estes efeitos secundários, pergunte ao médico do bebé.

#### **Comunicação de efeitos secundários**

Se observar quaisquer efeitos secundários no bebé, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o médico do bebé. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

### **5. Como conservar Eylea**

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Conservar no frigorífico (2°C a 8°C). Não congelar.
- O blister não aberto pode ser conservado fora do frigorífico abaixo de 25°C até 24 horas.
- Conservar na embalagem original a fim de proteger da luz.
- Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

### **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

#### **Qual a composição de Eylea**

- A substância ativa é: afibercept. Uma seringa pré-cheia contém um volume extraível de pelo menos 0,09 ml, equivalente a pelo menos 3,6 mg de afibercept. Uma seringa pré-cheia liberta uma dose única de 0,4 mg de afibercept em 0,01 ml.
- Os outros componentes são: polissorbato 20 (E 432), fosfato de sódio di-hidrogenado monohidratado (para ajuste do pH), fosfato dissódico hidrogenado heptahidratado (para ajuste do pH), cloreto de sódio, sacarose, água para preparação injetável.

Para mais informações, ver “Eylea contém” na secção 2.

#### **Qual o aspeto de Eylea e conteúdo da embalagem**

Eylea é uma solução injetável (injeção) numa seringa pré-cheia. A solução é incolor a amarelo pálido. Embalagem com apresentação de 1 seringa pré-cheia.

#### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Alemanha

#### **Fabricante**

Bayer AG  
Müllerstraße 178  
13353 Berlin  
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**België / Belgique / Belgien**

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**България**

Байер България ЕООД

Тел: +359-(0)2-424 72 80

**Česká republika**

Bayer s.r.o.

Tel: +420-266 101 111

**Danmark**

Bayer A/S

Tlf: +45-45 235 000

**Deutschland**

Bayer Vital GmbH

Tel: +49-(0)214-30 513 48

**Eesti**

Bayer OÜ

Tel: +372-655 85 65

**Ελλάδα**

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30-210-618 75 00

**España**

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

**France**

Bayer HealthCare

Tél (Nº vert): +33-(0)800 87 54 54

**Hrvatska**

Bayer d.o.o.

Tel: + 385-(0)1-6599 900

**Ireland**

Bayer Limited

Tel: +353-(0)1-216 3300

**Ísland**

Icepharma hf.

Sími: +354-540 80 00

**Italia**

Bayer S.p.A.

Tel: +39-02-3978 1

**Κόπρος**

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357-22-48 38 58

**Latvija**

SIA Bayer

Tel: +371-67 84 55 63

**Lietuva**

UAB Bayer

Tel: +370-5-233 68 68

**Luxembourg / Luxemburg**

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**Magyarország**

Bayer Hungária KFT

Tel: +36-1-487 4100

**Malta**

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +356-21 44 62 05

**Nederland**

Bayer B.V.

Tel: +31-(0)23-799 1000

**Norge**

Bayer AS

Tlf: +47-23 13 05 00

**Österreich**

Bayer Austria Ges. m. b. H.

Tel: +43-(0)1-711 460

**Polska**

Bayer Sp. z o.o.

Tel: +48-22-572 35 00

**Portugal**

Bayer Portugal, Lda.

Tel: +351-21-416 42 00

**România**

SC Bayer SRL

Tel: +40-(0)21-529 59 00

**Slovenija**

Bayer d. o. o.

Tel: +386-(0)1-58 14 400

**Slovenská republika**

Bayer, spol. s r.o.

Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

**Suomi/Finland**

Bayer Oy

Puh/Tel: +358-(0)20-78521

**Sverige**

Bayer AB

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

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

Para obter informações locais, digitalize aqui para aceder ao sítio <https://www.pi.bayer.com/eylea1>. Código QR com a hiperligação para o folheto informativo incluído.

---

**A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:**

**Como preparar e administrar Eylea aos recém-nascidos prematuros**

A seringa pré-cheia deve ser utilizada **apenas para o tratamento de um olho**. A extração de múltiplas doses de uma seringa pré-cheia pode aumentar o risco de contaminação e subsequente infecção.

Não abra o blister da seringa pré-cheia estéril fora da sala de administração limpa. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

A seringa pré-cheia contém mais do que a dose recomendada de 0,4 mg de afibercept (equivalente a 0,01 ml). No tratamento de recém-nascidos prematuros, o dispositivo de dosagem pediátrico PICEO tem de ser utilizado em combinação com a seringa pré-cheia para a administração de uma única dose de 0,4 mg de afibercept (equivalente a 0,01 ml). Ver a secção seguinte "**Instruções de utilização da seringa pré-seringa**".

Antes da administração, a solução deve ser inspecionada visualmente para deteção de partículas estranhas e/ou descoloração ou qualquer alteração do aspeto físico. Na eventualidade de algum destes casos se observar, elimine o medicamento.

O blister não aberto pode ser conservado fora do frigorífico abaixo de 25°C até 24 horas. Após abertura do blister, prossiga em condições assépticas.

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

***Instruções de utilização da seringa pré-cheia:***

Para preparar a seringa pré-cheia para a administração em recém-nascidos prematuros, siga os passos 1 e 2 abaixo e depois siga as instruções de utilização incluídas na embalagem do dispositivo de dosagem pediátrico PICLEO.

1. Quando estiver pronto para administrar Eylea, abra a embalagem exterior e remova o blister esterilizado. Descole cuidadosamente para abrir o blister garantindo a esterilidade do seu conteúdo. Mantenha a seringa no tabuleiro estéril até estar pronto para a montagem.
2. Utilizando uma técnica asséptica, remova a seringa do blister esterilizado.

## Folheto informativo: Informação para o doente

### Eylea 40 mg/ml solução injetável num frasco para injetáveis aflibercept

**Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

#### O que contém este folheto:

1. O que é Eylea e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Eylea
3. Como lhe será administrado Eylea
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Eylea
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### 1. O que é Eylea e para que é utilizado

Eylea é uma solução que é injetada no olho para tratar as doenças dos olhos em adultos, chamadas

- degenerescência macular relacionada com a idade neovascular (húmida) em adultos (DMI húmida),
- perda da visão devida a edema macular secundário a oclusão da veia retiniana (Oclusão de Ramo da Veia Retiniana (ORVR) ou Oclusão da Veia Central da Retina (OVCR)),
- perda da visão devida a edema macular diabético (EMD),
- perda da visão devida a neovascularização coroideia associada à miopia patológica (NVC miópica).

O aflibercept, a substância ativa de Eylea, bloqueia a atividade de um grupo de fatores conhecidos por Fator de Crescimento Endotelial Vascular A (VEGF-A) e Fator de Crescimento Placentar (PIGF).

Em doentes com DMI húmida, e NVC miópica, estes fatores, quando em excesso, estão envolvidos na formação de novos vasos sanguíneos no olho. Estes novos vasos sanguíneos podem causar a passagem de componentes do sangue para o interior do olho e a eventual lesão dos tecidos do olho responsáveis pela visão.

Em doentes com OVCR, ocorre um bloqueio do vaso sanguíneo principal que transporta o sangue para fora da retina. Os níveis do VEGF elevam-se como resposta, causando a perda de fluido para a retina e, em consequência, causam um inchaço da mácula (a porção da retina responsável pela visão precisa) que é chamado edema macular. Quando a mácula incha devido ao fluido, a visão central fica desfocada.

Em doentes com ORVR, um ou mais ramos do vaso sanguíneo principal que transporta o sangue para fora da retina está bloqueado. Os níveis de VEGF elevam-se como resposta, causando a perda de fluido para a retina e, em consequência, causam edema macular.

O edema macular diabético é um inchaço da retina que ocorre em doentes com diabetes devido à perda de fluido dos vasos sanguíneos da mácula. A mácula é a parte da retina responsável pela visão precisa. Quando a mácula incha devido ao fluido, a visão central fica desfocada.

Demonstrou-se que Eylea para o crescimento de novos vasos sanguíneos anormais no olho que muitas vezes perdem líquido ou sangue. Eylea pode ajudar a estabilizar e, em muitos casos, a melhorar a perda de visão relacionada com a DMI húmida, a OVCR, a ORVR, o EMD e a NVC miópica.

## 2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Eylea

### Não lhe será administrado Eylea:

- se tem alergia ao aflibercept ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem uma infecção ativa ou suspeita no olho ou à sua volta (infecção ocular ou periocular).
- se tem uma inflamação grave do olho (indicada por dor ou vermelhidão).

### Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de lhe ser administrado Eylea:

- se tem glaucoma.
- se tem antecedentes de ver luzes intensas repentinhas ou manchas e se tem um aumento súbito do tamanho e do número de manchas.
- se tiver sido submetido a cirurgia ao olho nas últimas quatro semanas ou está planeada cirurgia nas próximas quatro semanas.
- se tem uma forma grave de OVCR ou ORVR (OVCR ou ORVR isquémica), o tratamento com Eylea não é recomendado.

Além disso, é importante que saiba que:

- a segurança e eficácia de Eylea quando é administrado em ambos os olhos ao mesmo tempo não foram estudadas e se utilizado desta forma pode levar a um aumento do risco de ocorrerem efeitos secundários.
- as injeções com Eylea podem provocar um aumento da pressão no interior do olho (pressão intraocular) em alguns doentes no período de 60 minutos após a injeção. O seu médico controlará esta pressão após cada injeção.
- se desenvolver uma infecção ou inflamação no interior do olho (endoftalmite) ou outras complicações, pode ter dor ou maior desconforto no olho, agravamento de vermelhidão no olho, visão pouco nítida ou diminuída e aumento da sensibilidade à luz. É importante que os sintomas sejam diagnosticados e tratados o mais cedo possível.
- o seu médico verificará se tem outros fatores de risco que podem aumentar a possibilidade de rasgadura ou descolamento de uma das camadas da parte posterior do olho (descolamento ou rasgadura da retina e descolamento ou rasgadura do epitélio pigmentar da retina), caso em que Eylea deverá ser administrado com precaução.
- Eylea não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que o potencial benefício justifique o potencial risco para o feto.
- as mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar uma contraceção eficaz durante o tratamento e pelo menos durante três meses após a última injeção de Eylea.

A utilização sistémica de inibidores do VEGF, substâncias semelhantes às que Eylea contém, está potencialmente relacionada com o risco de coágulos sanguíneos bloquearem os vasos sanguíneos (acontecimentos tromboembólicos arteriais) o que pode causar um ataque cardíaco ou um acidente vascular cerebral. Existe um risco teórico de tais acontecimentos após a injeção de Eylea no interior do olho. Existem dados limitados sobre segurança no tratamento de doentes com OVCR, ORVR, EMD e NVC miópica que tiveram um acidente vascular cerebral ou um acidente vascular cerebral pequeno (crise isquémica transitória) ou um ataque cardíaco nos últimos 6 meses. Se qualquer uma destas situações se aplicar a si, Eylea será administrado com precaução.

Existe apenas uma experiência limitada no tratamento de

- doentes com EMD devido a diabetes tipo I.

- diabéticos com valores médios muito elevados do açúcar no sangue (HbA1c superior a 12%).
- diabéticos com uma doença ocular causada pela diabetes chamada retinopatia diabética proliferativa.

Não existe experiência no tratamento de

- doentes com infecções agudas.
- doentes com outras afecções oculares como descolamento da retina ou um buraco macular.
- diabéticos com tensão arterial elevada não controlada.
- doentes não asiáticos com NVC miópica.
- doentes anteriormente tratados para NVC miópica.
- doentes com lesão fora da parte central da mácula (lesões extrafoveais) para NVC miópica.

Se alguma das situações acima se aplicar a si, o seu médico considerará esta falta de informação quando o tratar com Eylea.

### **Crianças e adolescentes**

A utilização de Eylea em crianças e adolescentes com menos de 18 anos não foi estudada porque a DMI húmida, a OVCR, a ORVR, o EMD e a NVC miópica ocorrem principalmente em adultos. Por este motivo, a sua utilização neste grupo etário não é relevante.

### **Outros medicamentos e Eylea**

Informe o seu médico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente ou vier a utilizar outros medicamentos.

### **Gravidez e amamentação**

- As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e durante pelo menos 3 meses após a última injeção de Eylea.
- Não existe experiência com a utilização de Eylea em mulheres grávidas. Eylea não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que o potencial benefício justifique o potencial risco para a criança não nascida. Se está grávida ou planeia engravidar, discuta este assunto com o seu médico antes do tratamento com Eylea.
- Podem passar pequenas quantidades de Eylea para o leite humano. Os efeitos nos recém-nascidos/lactentes em amamentação são desconhecidos. Eylea não é recomendado durante a amamentação. Se é uma mulher que está a amamentar, fale com o seu médico antes de iniciar o tratamento com Eylea.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Após a sua injeção com Eylea pode ter algumas perturbações visuais temporárias. Não conduza ou utilize máquinas enquanto durarem.

### **Eylea contém**

- menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por unidade de dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.
- 0,015 mg de polissorbato 20 em cada dose de 0,05 ml o que é equivalente a 0,3 mg/ml. Os polissorbitos podem provocar reacções alérgicas. Informe o seu médico se tiver alguma alergia conhecida.

### **3. Como lhe será administrado Eylea**

Um médico com experiência na administração de injeções nos olhos injetará Eylea no interior do seu olho em condições assépticas (limpas e estéreis).

A dose recomendada é de 2 mg de afibbercept (0,05 ml).

Eylea é administrado sob a forma de uma injeção no interior do seu olho (injeção intravítreia).

Antes da injeção, o seu médico utilizará um colírio desinfetante para limpar cuidadosamente o seu olho para prevenir uma infecção. O seu médico também administrará um anestésico local para diminuir ou evitar qualquer dor que possa ter com a injeção.

#### DMI húmida

Os doentes com DMI húmida serão tratados com uma injeção por mês durante três doses consecutivas, seguida por outra injeção após dois meses.

O seu médico decidirá se o intervalo de tratamento entre as injeções pode ser mantido a cada dois meses ou prolongado gradualmente em intervalos de 2 ou 4 semanas, caso a sua situação seja estável.

Se a sua situação se agravar, o intervalo entre as injeções pode ser diminuído.

A menos que sinta algum problema ou tenha sido aconselhado de forma diferente pelo seu médico, não há necessidade de ver o seu médico entre as injeções.

#### Edema macular secundário a OVR (Oclusão de Ramo da Veia Retiniana (ORVR) ou Oclusão da Veia Central da Retina (OVCR))

O seu médico determinará o esquema de tratamento mais adequado para si. Iniciará o seu tratamento com uma série de injeções mensais de Eylea.

O intervalo entre as duas injeções não deve ser inferior a um mês.

O seu médico pode decidir interromper o tratamento com Eylea se considerar que não está a beneficiar com a continuação do tratamento.

O seu tratamento continuará com injeções mensais até que a situação esteja estável. Podem ser necessárias três ou mais injeções mensais.

O seu médico monitorizará a sua resposta ao tratamento e pode continuar o seu tratamento, aumentando gradualmente o intervalo entre as suas injeções para manter uma situação estável. Caso a sua situação comece a agravar-se com um intervalo de tratamento prolongado, o seu médico reduzirá o intervalo em conformidade.

Com base na sua resposta ao tratamento, o seu médico decidirá qual será o esquema de tratamento e dos exames de seguimento.

#### Edema macular diabético (EMD)

Os doentes com EMD serão tratados com uma injeção por mês durante as primeiras cinco doses consecutivas seguida, depois disso, por uma injeção a cada dois meses.

O intervalo entre tratamentos pode ser mantido a cada dois meses ou ajustado à sua situação, com base no exame do seu médico. O seu médico decidirá qual será o esquema de exames de seguimento.

O seu médico pode decidir interromper o tratamento com Eylea se considerar que não está a beneficiar com a continuação do tratamento.

#### NVC miópica

Os doentes com NVC miópica serão tratados com uma única injeção. Ser-lhe-ão administradas mais injeções apenas se os exames do seu médico revelarem que a sua doença não melhorou.

O intervalo entre as duas injeções não deve ser inferior a um mês.

O seu médico pode reiniciar o tratamento, se a sua doença desaparecer e depois voltar a aparecer.

O seu médico decidirá qual será o programa de exames de seguimento.

#### **Caso seja esquecida uma dose de Eylea**

Marque uma nova consulta para um exame e injeção.

#### **Se parar o tratamento com Eylea**

Consulte o seu médico antes de parar o tratamento.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

### **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

**Reações alérgicas** (hipersensibilidade) podem acontecer potencialmente. **Estas podem ser graves** sendo necessário que contacte o seu médico imediatamente.

Com a administração de Eylea podem ocorrer alguns efeitos secundários que afetam os olhos o que é devido ao procedimento de injeção. Alguns destes efeitos podem ser **graves** e incluem **cegueira, uma inflamação ou infeção grave no interior do olho** (endoftalmite), **descolamento, rasgadura ou hemorragia da camada sensível à luz na parte posterior do olho** (descolamento ou rasgadura da retina), **turvação do cristalino** (catarata), **hemorragia no olho** (hemorragia do vítreo), **descolamento da retina de uma substância semelhante a um gel situada no interior do olho** (descolamento de vítreo), e **aumento da pressão no interior do olho**, ver secção 2. Estes efeitos secundários graves que afetam os olhos ocorreram em menos de 1 em 1.900 injeções em estudos clínicos.

Após a injeção, se sentir uma diminuição súbita na visão ou um aumento da dor e vermelhidão no seu olho, **contacte imediatamente com o seu médico**.

#### **Lista de efeitos secundários comunicados**

Segue-se uma lista dos efeitos secundários comunicados como estando possivelmente relacionados com o procedimento de injeção ou com o medicamento. Não fique assustado, porque pode não ter nenhum destes efeitos. Discuta sempre quaisquer efeitos secundários suspeitos com o seu médico.

#### **Efeitos secundários muito frequentes** (*podem afetar mais de 1 em 10 pessoas*):

- deterioração da visão
- sangramento no fundo do olho (hemorragia da retina)
- olho congestionado causado por hemorragia de pequenos vasos sanguíneos das camadas externas do olho
- dor no olho

#### **Efeitos secundários frequentes** (*podem afetar até 1 em 10 pessoas*):

- descolamento ou rasgadura de uma das camadas da parte posterior do olho, que provoca visualização de flashes de luz com manchas progredindo para uma perda da visão (rasgadura do epitélio pigmentado da retina\*/descolamento do epitélio pigmentado da retina, descolamento da retina/rasgadura da retina)
- degenerescência da retina (causando visão turva)
- hemorragia no olho (hemorragia do vítreo)
- certas formas de turvação do cristalino (catarata)
- lesão da camada anterior do globo ocular (córnea)
- aumento da pressão no olho
- manchas móveis na visão (manchas)

- descolamento da retina de uma substância semelhante a um gel situada no interior do olho (descolamento de vítreo, que provoca visualização de centelhas de luz com manchas)
- uma sensação de ter qualquer coisa no olho
- aumento da produção de lágrimas
- inchaço da pálpebra
- sangramento no local de injeção
- vermelhidão do olho
- \* Afeções conhecidas por estarem associadas com a DMI húmida; observadas apenas em doentes com DMI húmida.

**Efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):**

- reações alérgicas (hipersensibilidade)\*\*
- infecção ou inflamação grave no interior do olho (endoftalmite)
- inflamação da íris ou de outras partes do olho (írite, uveíte, iridociclite, *flare* na câmara anterior)
- sensação anormal no olho
- irritação da pálpebra
- inchaço da camada anterior do globo ocular (córnea).

\*\* Foram comunicadas reações alérgicas como erupção cutânea, comichão (prurido), urticária e alguns casos de alergia grave (reações anafiláticas/anafilactoides).

**Efeitos secundários raros (pode afetar até 1 em 1.000 pessoas):**

- cegueira
- turvação do cristalino devido a lesão (catarata traumática)
- inflamação da substância semelhante a um gel no interior do olho
- pús no olho

**Desconhecidos** (frequência não pode ser calculada a partir de dados disponíveis):

- inflamação da parte branca do olho associada a vermelhidão e dor (esclerite)

Nos ensaios clínicos houve um aumento da incidência de hemorragia de pequenos vasos sanguíneos das camadas externas do olho (hemorragia conjuntival) em doentes com DMI húmida aos quais foram administrados fluidificantes do sangue. Este aumento da incidência foi comparável entre os doentes tratados com ranibizumab e Eylea.

A utilização sistémica de inibidores do VEGF, substâncias semelhantes às substâncias que constituem Eylea, está potencialmente relacionada com o risco de coágulos de sangue que bloqueiam os vasos sanguíneos (acontecimentos tromboembólicos arteriais) que podem causar um ataque cardíaco ou um acidente vascular cerebral. Existe um risco teórico de tais acontecimentos após a utilização intravítreia de inibidores do VEGF.

Tal como com todas as proteínas terapêuticas, existe uma reação imunitária (formação de anticorpos) com Eylea.

**Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## 5. Como conservar Eylea

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Não congelar.

- O frasco para injetáveis não aberto pode ser conservado fora do frigorífico abaixo de 25°C até 24 horas.
- Conservar na embalagem original a fim de proteger da luz.
- Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Eylea**

- A substância ativa é: afibercept. Um frasco para injetáveis contém um volume extraível de pelo menos 0,1 ml, equivalente a pelo menos 4 mg de afibercept. Um frasco para injetáveis liberta uma dose de 2 mg de afibercept em 0,05 ml.
- Os outros componentes são: polissorbato 20 (E 432), fosfato de sódio di-hidrogenado monohidratado (para ajuste do pH), fosfato dissódico hidrogenado heptahidratado (para ajuste do pH), cloreto de sódio, sacarose, água para preparação injetável.

Para mais informações, ver “Eylea contém” na secção 2.

### **Qual o aspeto de Eylea e conteúdo da embalagem**

Eylea é uma solução para injeção (injeção) num frasco para injetáveis. A solução é incolor a amarelo pálido.

Embalagem com apresentação de 1 frasco para injetáveis + 1 agulha com filtro.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Alemanha

### **Fabricante**

Bayer AG  
Müllerstraße 178  
13353 Berlin  
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**België / Belgique / Belgien**

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**България**

Байер България ЕООД

Tel: +359-(0)2-424 72 80

**Česká republika**

Bayer s.r.o.

Tel: +420-266 101 111

**Danmark**

Bayer A/S

Tlf: +45-45 235 000

**Deutschland**

Bayer Vital GmbH

Tel: +49-(0)214-30 513 48

**Eesti**

Bayer OÜ

Tel: +372-655 85 65

**Ελλάδα**

Bayer Ελλάς ABEE

Tηλ: +30-210-618 75 00

**España**

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

**France**

Bayer HealthCare

Tél (Nº vert): +33-(0)800 87 54 54

**Hrvatska**

Bayer d.o.o.

Tel: + 385-(0)1-6599 900

**Ireland**

Bayer Limited

Tel: +353-(0)1-216 3300

**Ísland**

Icepharma hf.

Sími: +354-540 80 00

**Italia**

Bayer S.p.A.

Tel: +39-02-3978 1

**Κύπρος**

NOVAGEM Limited

Tηλ: +357-22-48 38 58

**Latvija**

SIA Bayer

Tel: +371-67 84 55 63

**Lietuva**

UAB Bayer

Tel: +370-5-233 68 68

**Luxembourg / Luxemburg**

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**Magyarország**

Bayer Hungária KFT

Tel: +36-1-487 4100

**Malta**

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +356-21 44 62 05

**Nederland**

Bayer B.V.

Tel: +31-(0)23-799 1000

**Norge**

Bayer AS

Tlf: +47-23 13 05 00

**Österreich**

Bayer Austria Ges. m. b. H.

Tel: +43-(0)1-711 460

**Polska**

Bayer Sp. z o.o.

Tel: +48-22-572 35 00

**Portugal**

Bayer Portugal, Lda.

Tel: +351-21-416 42 00

**România**

SC Bayer SRL

Tel: +40-(0)21-529 59 00

**Slovenija**

Bayer d. o. o.

Tel: +386-(0)1-58 14 400

**Slovenská republika**

Bayer, spol. s r.o.

Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

**Suomi/Finland**

Bayer Oy

Puh/Tel: +358-(0)20-78521

**Sverige**

Bayer AB

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

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

Para obter informações locais, digitalize aqui para aceder ao sítio <https://www.pi.bayer.com/eylea2>.  
Código QR com a hiperigação para o folheto informativo incluído.

---

**A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:**

O frasco para injetáveis deve ser utilizado **apenas para o tratamento de um olho**.

O frasco para injetáveis contém mais do que a dose recomendada de 2 mg de afibercept (equivalente a 0,05 ml). O excesso de volume tem de ser eliminado antes da administração.

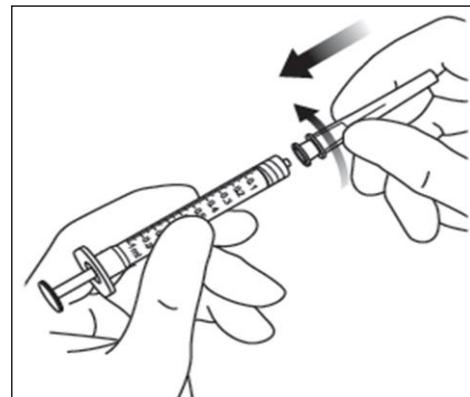
Antes da administração, a solução deve ser inspecionada visualmente para deteção de partículas estranhas e/ou descoloração ou qualquer alteração do aspeto físico. Na eventualidade de algum destes casos se observar, elimine o medicamento.

O frasco para injetáveis não aberto pode ser conservado abaixo de 25°C até 24 horas. Após abertura do frasco para injetáveis, prossiga em condições assépticas.

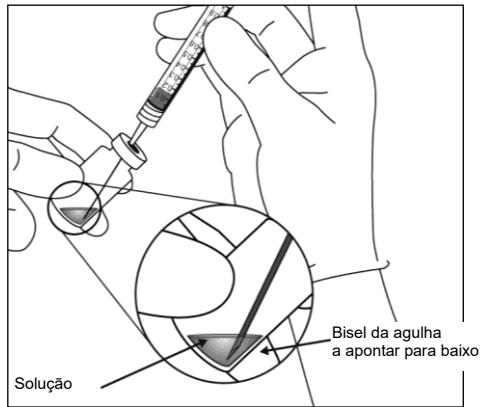
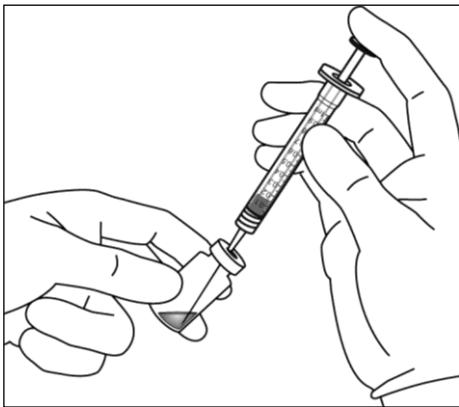
Para a injeção intravítreia deve ser utilizada uma agulha de injeção de 30 G x ½ polegada.

**Instruções de utilização do frasco para injetáveis:**

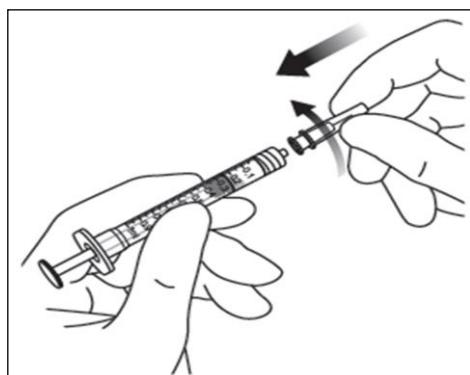
1. Retire a tampa de plástico e desinfete a parte exterior da rolha de borracha do frasco para injetáveis.
2. Prenda a agulha de 18 G com um filtro de 5 mícrones fornecida na embalagem, a uma seringa de fecho Luer estéril de 1 ml.
3. Introduza a agulha com filtro no centro da rolha do frasco para injetáveis até a agulha estar completamente inserida no interior do frasco para injetáveis e a extremidade tocar no fundo ou no rebordo inferior do frasco para injetáveis.



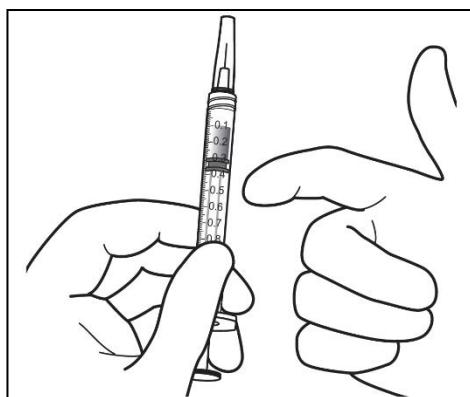
- Utilizando uma técnica asséptica, extraia todo o conteúdo do frasco para injetáveis de Eylea para a seringa, mantendo o frasco para injetáveis numa posição vertical, ligeiramente inclinado para facilitar a extração completa. Para impedir a entrada de ar, assegure que o bisel da agulha com filtro está submerso no líquido. Continue a inclinar o frasco para injetáveis durante a extração, mantendo o bisel da agulha com filtro submerso no líquido.



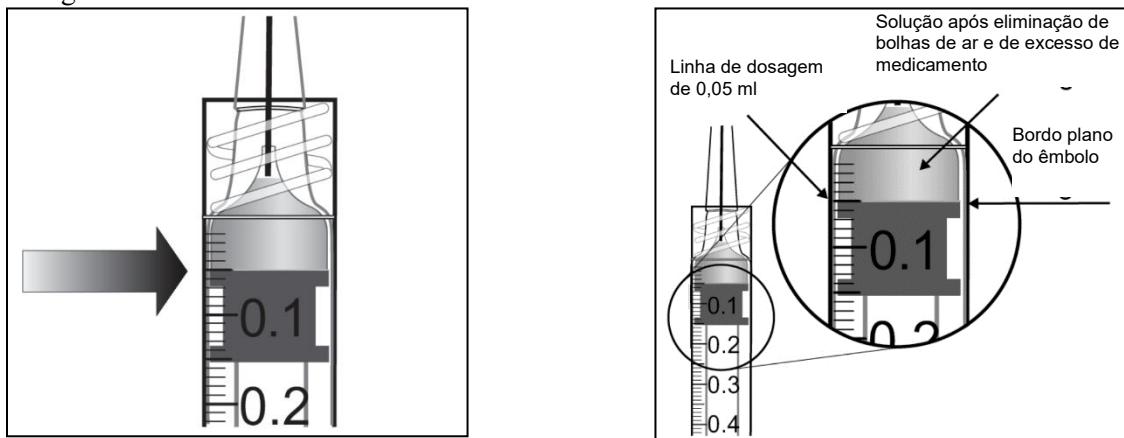
- Certifique-se de que a haste do êmbolo está suficientemente puxada para trás quando esvaziar o frasco para injetáveis a fim de esvaziar completamente a agulha com filtro.
- Retire a agulha com filtro e elimine-a de maneira adequada.  
Nota: A agulha com filtro não é utilizada para a injeção intravítreos.
- Utilizando uma técnica asséptica, rode com firmeza a agulha para injeção de 30 G x ½ polegada para a introduzir na extremidade da seringa de fecho Luer.



- Segurando na seringa com a agulha a apontar para cima, inspecione a seringa para verificar se existem bolhas. Se existirem bolhas, bata suavemente na seringa com o seu dedo até as bolhas subirem para o topo.



9. Para eliminar todas as bolhas e expelir o excesso de medicamento, prima lentamente o êmbolo de modo a que o bordo plano do êmbolo fique alinhado com a linha que marca 0,05 ml na seringa.



10. O frasco para injetáveis é apenas para utilização única. A extração de doses múltiplas de um frasco para injetáveis pode aumentar o risco de contaminação e infecção subsequente.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## Folheto informativo: Informação para o doente

### Eylea 114,3 mg/ml solução injetável afibercept

**Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

#### O que contém este folheto:

1. O que é Eylea e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Eylea
3. Como lhe será administrado Eylea
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Eylea
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### 1. O que é Eylea e para que é utilizado

##### O que é Eylea

Eylea contém a substância ativa afibercept. Pertence a um grupo de medicamentos denominados agentes antineovascularização.

O seu médico injetará Eylea no seu olho para tratar doenças dos olhos em adultos chamadas:

- degenerescência macular relacionada com a idade húmida (DMI húmida)
- perda da visão devida a edema macular diabético (EMD).

Estas doenças afetam a mácula. A mácula é a parte central da membrana sensível à luz que se encontra na parte posterior do olho. É responsável pela visão nítida.

A DMI húmida é causada pela formação e crescimento de vasos sanguíneos anormais debaixo da mácula. Os vasos sanguíneos anormais podem libertar fluído ou sangue no olho, causando inchaço da mácula. Estes causam EMD. Ambas as doenças podem afetar a sua visão.

##### Como Eylea atua

Eylea para o crescimento de novos vasos sanguíneos anormais no olho. Eylea pode ajudar a estabilizar e, frequentemente, a melhorar a visão.

#### 2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Eylea

##### Não lhe será administrado Eylea:

- se tem alergia ao afibercept ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- se tem uma infecção no olho ou à sua volta
- se tem uma dor ou vermelhidão no olho (inflamação grave do olho).

## **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico **antes de lhe ser administrado** Eylea, se:

- tem glaucoma – uma doença ocular causada por elevada pressão no olho
- tem antecedentes de ver luzes intensas repentinas ou manchas móveis escuras e se o seu tamanho ou número aumentarem subitamente
- tiver sido submetido a cirurgia aos olhos nas últimas 4 semanas ou está planeada uma cirurgia aos olhos nas próximas 4 semanas.

Informe o seu médico **imediatamente** se desenvolver:

- vermelhidão do olho
- dor no olho
- aumento do desconforto
- visão turva ou diminuída
- aumento da sensibilidade à luz

Podem ser sintomas de uma inflamação ou infecção, e o seu médico pode interromper o tratamento com Eylea.

Além disso, é importante que saiba que:

- a segurança e eficácia de Eylea quando é administrado em ambos os olhos ao mesmo tempo não foram estudadas e essa utilização pode aumentar o risco de ocorrerem efeitos indesejáveis.
- as injeções com Eylea podem provocar um aumento da pressão no interior do olho em alguns doentes no período de 60 minutos após a injeção. O seu médico controlará esta pressão após cada injeção.
- o seu médico verificará se existem outros fatores de risco que podem aumentar a possibilidade de rasgadura ou descolamento de uma das camadas da parte posterior do olho. Nesses casos, o seu médico administrar-lhe-á Eylea com precaução.
- mulheres que possam engravidar devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e durante pelo menos 4 meses após a última injeção de Eylea.

A utilização de substâncias semelhantes às que Eylea contém está potencialmente relacionada com o risco de coágulos sanguíneos bloquearem os vasos sanguíneos, o que pode causar um ataque cardíaco ou um AVC. Teoricamente, tal também pode acontecer após a injeção de Eylea no interior do olho. Se tiver tido um AVC, um mini-AVC ou um ataque cardíaco nos últimos 6 meses, o seu médico administrar-lhe-á Eylea com precaução.

## **Crianças e adolescentes**

A utilização de Eylea em crianças e adolescentes com menos de 18 anos não foi estudada porque as doenças referidas ocorrem principalmente em adultos. Por este motivo, a sua utilização neste grupo etário não é relevante.

## **Outros medicamentos e Eylea**

Informe o seu médico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos.

## **Gravidez e amamentação**

- As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e durante, pelo menos, 4 meses após a última injeção de Eylea.
- Existe experiência limitada com a utilização de Eylea em mulheres grávidas. Eylea não deve ser administrado a mulheres durante a gravidez, a menos que o potencial benefício para a mulher ultrapasse o potencial risco para o feto.
- Poderão passar pequenas quantidades de Eylea para o leite humano. Desconhece-se o efeito em recém-nascidos/lactentes amamentados. Eylea não é recomendado durante a amamentação.

Por conseguinte, se está grávida ou a amamentar, se pensar estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de lhe ser administrado este medicamento.

## **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Após receber Eylea, poderá ter algumas perturbações visuais temporárias. Não conduza ou utilize máquinas enquanto durarem.

## **Eylea contém polissorbato 20**

Este medicamento contém 0,021 mg de polissorbato 20 em cada dose de 0,07 ml o que é equivalente a 0,3 mg/ml. Os polissorbatos podem provocar reacções alérgicas. Informe o seu médico se tiver alguma alergia conhecida.

### **3. Como lhe será administrado Eylea**

A dose recomendada é 8 mg de aflibercept por injeção.

- Receberá 1 injeção por mês durante os primeiros 3 meses.
- Depois disso, poderá receber injeções durante, no máximo, a cada 6 meses. O seu médico decidirá a frequência com base no estado do seu olho.
- Se o seu médico alterar o seu tratamento para Eylea 114,3 mg/ml, ele decidirá a frequência após a primeira injeção.

## **Modo de administração**

O seu médico injetará Eylea no interior do seu olho (injeção intravítreia).

Antes da injeção, o seu médico utilizará um colírio desinfetante para limpar cuidadosamente o seu olho para prevenir uma infecção. O seu médico administrará um colírio (anestésico local) para anestesiar o olho a fim de diminuir ou evitar dor causada pela injeção.

## **Caso se tenha esquecido de uma dose de Eylea**

Marque uma nova consulta com o seu médico o mais depressa possível.

## **Antes de parar o tratamento com Eylea**

Consulte o seu médico antes de parar o tratamento. A interrupção do tratamento pode aumentar o seu risco de perda de visão e a sua visão pode piorar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

### **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os efeitos indesejáveis causados pela injeção de Eylea decorrem do próprio medicamento ou do procedimento de injeção e afetam sobretudo o olho.

## **Alguns efeitos indesejáveis podem ser graves**

Contacte imediatamente o seu médico se tiver qualquer um dos seguintes:

- efeitos indesejáveis frequentes, que podem afetar até 1 em 10 pessoas
  - turvação do cristalino (catarata)
  - sangramento na parte posterior do olho (hemorragia da retina)
  - aumento da pressão no interior do olho
  - sangramento no interior do olho (hemorragia do vítreo)
- efeitos indesejáveis pouco frequentes que podem afetar até 1 em 100 pessoas
  - certas formas de turvação do cristalino (catarata subcapsular/nuclear)
  - descolamento, rasgadura ou hemorragia da camada sensível à luz na parte posterior do olho, que provoca visualização de flashes de luz com manchas progredindo para uma perda da visão (descolamento ou rasgadura da retina)

## **Outros efeitos indesejáveis possíveis**

**Frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- reações alérgicas
- mancha móvel no campo de visão (manchas)
- descolamento de uma substância semelhante a um gel existente no interior do olho (descolamento de vítreo)
- redução da nitidez da visão
- dor no olho
- sangramento no interior do olho (hemorragia conjuntival)
- lesão na camada transparente do globo ocular na parte anterior à íris (queratite puntiforme, abrasão da córnea)

**Pouco frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- descolamento ou rasgadura de uma das camadas da parte posterior do olho, que provoca visualização de flashes de luz com manchas progredindo para uma perda da visão (rasgadura/descolamento do epitélio pigmentar da retina)
- inflamação da íris, de outras partes do olho ou da substância semelhante a um gel existente no interior do olho (uveíte, irite, iridociclite, vitrite)
- certas formas de turvação do cristalino (catarata cortical)
- lesão da camada anterior do globo ocular (erosão da córnea)
- visão turva
- dor no olho no local de injeção
- uma sensação de ter qualquer coisa no olho
- aumento da produção de lágrimas
- sangramento no local de injeção
- vermelhidão do olho
- inchaço da pálpebra
- vermelhidão do olho (hiperemia ocular)
- irritação no local da injeção

**Raros** (podem afetar até 1 em 1 000 pessoas):

- inchaço da camada anterior do globo ocular (edema da córnea)
- turvação do cristalino (opacidades do cristalino)
- degeneração da membrana sensível à luz na parte posterior do olho (degenerescência da retina)
- irritação da pálpebra

**Desconhecidos** (frequência não pode ser calculada a partir de dados disponíveis):

- inflamação da parte branca do olho associada a vermelhidão e dor (esclerite)

Para além dos efeitos indesejáveis acima referidos, podem ocorrer:

- sensação anormal no olho
- lesão na superfície da frente transparente do olho (defeito do epitélio da córnea)
- inflamação de outras partes do olho (*flare* da câmara anterior)
- inflamação ou infecção grave no interior do olho (endoftalmite)
- cegueira
- opacidade do cristalino devida a lesão (catarata traumática)
- pus no olho (hipópio)
- reações alérgicas graves

## **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Eylea**

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C). Não congelar.
- O frasco para injetáveis não aberto pode ser conservado fora do frigorífico abaixo de 25°C até 24 horas.
- Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Eylea**

- A substância ativa é o afibercept. 1 ml de solução contém 114,3 mg de afibercept. Cada frasco para injetáveis contém 0,263 ml. Isto proporciona um volume utilizável para a administração de uma dose única de 0,07 ml contendo 8 mg de afibercept.
- Os outros componentes são: sacarose, cloridrato de arginina, cloridrato de histidina monohidratado, histidina, polissorbato 20 e água para preparação injetável.

Para mais informações, ver “Eylea contém polissorbato 20” na secção 2.

### **Qual o aspeto de Eylea e conteúdo da embalagem**

Eylea é uma solução injetável (injeção). A solução é incolor a amarelo pálido.

Apresentação: 1 frasco para injetáveis + 1 agulha com filtro.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Alemanha

### **Fabricante**

Bayer AG  
Müllerstraße 178  
13353 Berlin  
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**België/Belgique/Belgien**  
Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**България**  
Байер България ЕООД  
Тел.: +359 (0)2 4247280

**Ceská republika**  
Bayer s.r.o.  
Tel: +420 266 101 111

**Danmark**  
Bayer A/S  
Tlf: +45 45 23 50 00

**Deutschland**  
Bayer Vital GmbH  
Tel: +49 (0)214-30 513 48

**Eesti**  
Bayer OÜ  
Tel: +372 655 8565

**Lietuva**  
UAB Bayer  
Tel. +37 05 23 36 868

**Luxembourg/Luxemburg**  
Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**Magyarország**  
Bayer Hungária KFT  
Tel:+36 14 87-41 00

**Malta**  
Alfred Gera and Sons Ltd.  
Tel: +35 621 44 62 05

**Nederland**  
Bayer B.V.  
Tel: +31-23 – 799 1000

**Norge**  
Bayer AS  
Tlf: +47 23 13 05 00

<b>Ελλάδα</b>	<b>Österreich</b>
Bayer Ελλάς ABEE	Bayer Austria Ges.m.b.H.
Τηλ: +30-210-61 87 500	Tel: +43-(0)1-711 46-0
<b>España</b>	<b>Polska</b>
Bayer Hispania S.L.	Bayer Sp. z o.o.
Tel: +34-93-495 65 00	Tel: +48 22 572 35 00
<b>France</b>	<b>Portugal</b>
Bayer HealthCare	Bayer Portugal, Lda.
Tél (Nº vert): +33-(0)800 87 54 54	Tel: +351 21 416 42 00
<b>Hrvatska</b>	<b>România</b>
Bayer d.o.o.	SC Bayer SRL
Tel: +385-(0)1-6599 900	Tel: +40 21 529 59 00
<b>Ireland</b>	<b>Slovenija</b>
Bayer Limited	Bayer d. o. o.
Tel: +353 1 216 3300	Tel: +386 (0)1 58 14 400
<b>Ísland</b>	<b>Slovenská republika</b>
Icepharma hf.	Bayer spol. s r.o.
Sími: +354 540 8000	Tel. +421 2 59 21 31 11
<b>Italia</b>	<b>Suomi/Finland</b>
Bayer S.p.A.	Bayer Oy
Tel: +39 02 397 8 1	Puh/Tel: +358- 20 785 21
<b>Κύπρος</b>	<b>Sverige</b>
NOVAGEM Limited	Bayer AB
Τηλ: +357 22 48 38 58	Tel: +46 (0) 8 580 223 00
<b>Latvija</b>	
SIA Bayer	
Tel: +371 67 84 55 63	

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

#### **Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

Para obter informações locais, digitalize aqui para aceder ao sítio <https://www.pi.bayer.com/eylea3>. Código QR com a hiperligação para o folheto informativo incluído.

---

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

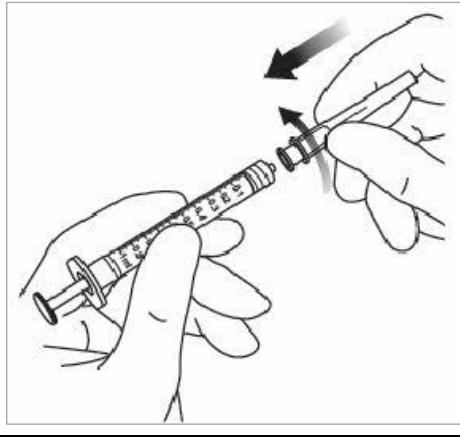
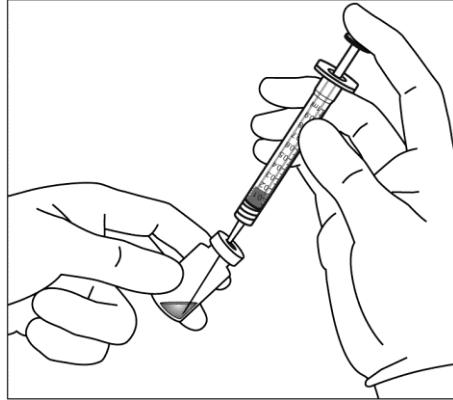
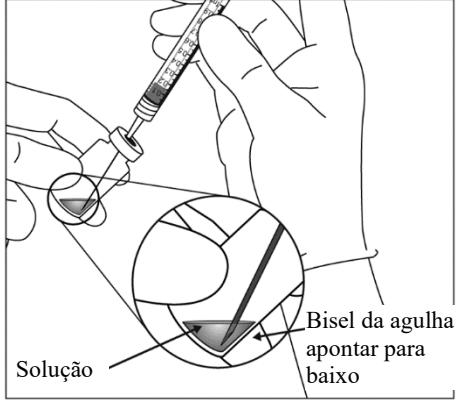
O frasco para injetáveis deve ser utilizado apenas para o tratamento de um olho. A extração de doses múltiplas de um frasco para injetáveis pode aumentar o risco de contaminação e infecção subsequente.

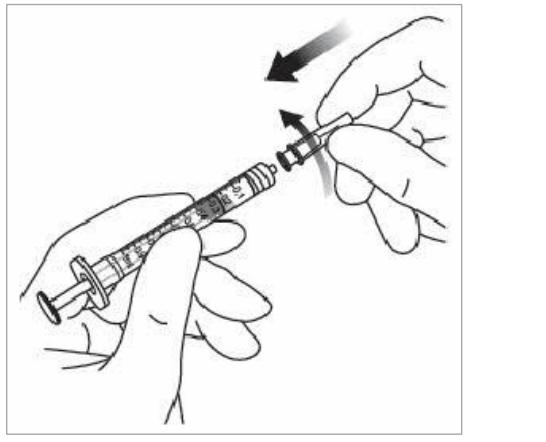
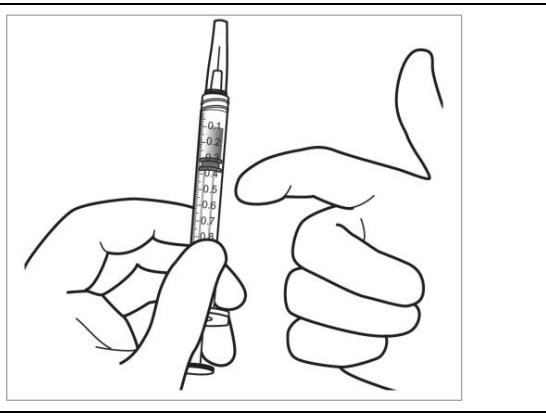
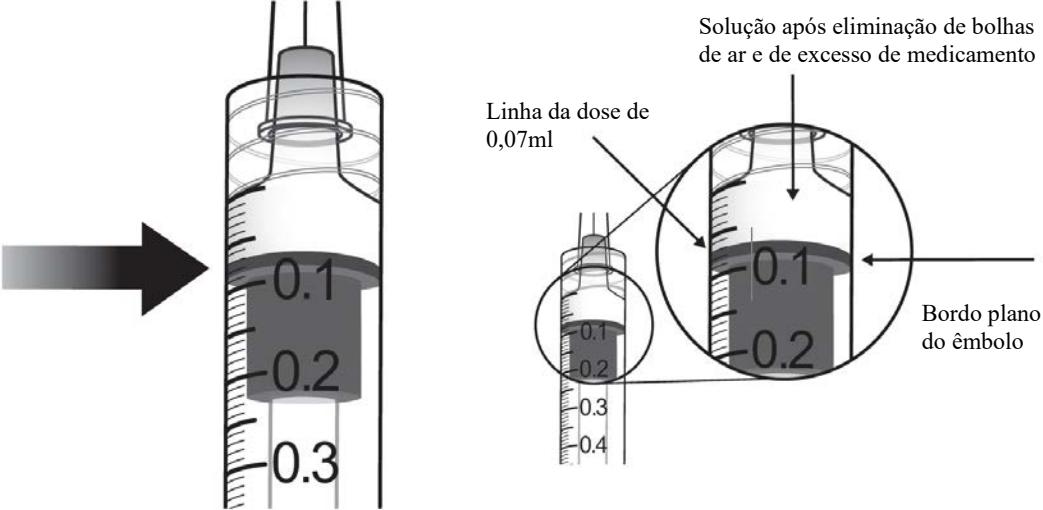
**Não utilize** se a embalagem ou os seus componentes estiverem fora de prazo, danificados ou tiverem sido adulterados.

Verifique o rótulo do frasco para injetáveis para se certificar de que utiliza a concentração de Eylea que pretende utilizar. A dose de 8 mg requer a utilização do frasco para injetáveis Eylea 114,3 mg/ml.

A injeção intravítreo deve ser administrada com uma agulha de injeção de 30 G × ½ polegada (não incluída).

A utilização de uma agulha de tamanho inferior (calibre superior) à agulha de injeção de calibre 30 G × ½ polegada recomendada, pode resultar num aumento na força na injeção.

1.	<p>Antes da administração, inspecione visualmente a solução injetável.  <b>Não utilize</b> o frasco para injetáveis se forem visíveis partículas, turvação ou descoloração.</p>
2.	<p>Retire a tampa de plástico e desinfete a parte exterior da rolha de borracha do frasco para injetáveis.</p> 
3.	<p>Utilize uma técnica assética para realizar os passos 3–10.  Prenda a agulha com filtro fornecida na embalagem, a uma seringa de fecho Luer estéril de 1 ml.</p> 
4.	<p>Introduza a agulha com filtro no centro da rolha do frasco para injetáveis até a agulha estar completamente inserida no interior do frasco para injetáveis e a extremidade tocar no fundo ou no rebordo inferior do frasco para injetáveis.</p>
5.	<p>Extraia todo o conteúdo do frasco para injetáveis de Eylea para a seringa, mantendo o frasco para injetáveis numa posição vertical, ligeiramente inclinado para facilitar a extração completa. Para impedir a entrada de ar, assegure que o bisel da agulha com filtro está submerso no líquido. Continue a inclinar o frasco para injetáveis durante a extração, mantendo o bisel da agulha com filtro submerso no líquido.</p>  
6.	<p>Certifique-se de que a haste do êmbolo está suficientemente puxada para trás quando esvaziar o frasco para injetáveis a fim de esvaziar completamente a agulha com filtro. Após a injeção, tem que eliminar qualquer medicamento não utilizado.</p>
7.	<p>Retire a agulha com filtro e elimine-a de maneira adequada.  <b>Nota:</b> a agulha com filtro <b>não</b> é utilizada para a injeção intravítreia.</p>

8.	<p>Rode com firmeza a agulha para injeção de 30 G × ½ polegada para a introduzir na extremidade da seringa de fecho Luer.</p>	
9.	<p>Segurando na seringa com a agulha a apontar para cima, inspecione a seringa para verificar se existem bolhas. Se existirem bolhas, bata suavemente na seringa com o seu dedo até as bolhas subirem para o topo.</p>	
10.	<p>Para eliminar todas as bolhas e expelir o excesso de medicamento, prima lentamente o êmbolo de modo a que o bordo plano do êmbolo fique alinhado com a linha que marca <b>0,07ml</b> na seringa.</p>	

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com os requisitos locais.

## Folheto informativo: Informação para o doente

### Eylea 114,3 mg/ml solução injetável em seringa pré-cheia aflibercept

**Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

#### O que contém este folheto:

1. O que é Eylea e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Eylea
3. Como lhe será administrado Eylea
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Eylea
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### 1. O que é Eylea e para que é utilizado

##### O que é Eylea

Eylea contém a substância ativa aflibercept. Pertence a um grupo de medicamentos denominados agentes antineovascularização.

O seu médico injetará Eylea no seu olho para tratar doenças dos olhos em adultos chamadas:

- degenerescência macular relacionada com a idade húmida (DMI húmida)
- perda da visão devida a edema macular diabético (EMD).

Estas doenças afetam a mácula. A mácula é a parte central da membrana sensível à luz que se encontra na parte posterior do olho. É responsável pela visão nítida.

A DMI húmida é causada pela formação e crescimento de vasos sanguíneos anormais debaixo da mácula. Os vasos sanguíneos anormais podem libertar fluido ou sangue no olho, causando inchaço da mácula. Estes causam EMD. Ambas as doenças podem afetar a sua visão.

##### Como Eylea atua

Eylea para o crescimento de novos vasos sanguíneos anormais no olho. Eylea pode ajudar a estabilizar e, frequentemente, a melhorar a visão.

#### 2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Eylea

##### Não lhe será administrado Eylea:

- se tem alergia ao aflibercept ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- se tem uma infecção no olho ou à sua volta
- se tem uma dor ou vermelhidão no olho (inflamação grave do olho).

##### Advertências e precauções

Fale com o seu médico **antes de lhe ser administrado** Eylea, se:

- tem glaucoma – uma doença ocular causada por elevada pressão no olho
- tem antecedentes de ver luzes intensas repentinas ou manchas móveis escuras e se o seu tamanho ou número aumentarem subitamente

- tiver sido submetido a cirurgia aos olhos nas últimas 4 semanas ou está planeada uma cirurgia aos olhos nas próximas 4 semanas.

Informe o seu médico **imediatamente** se desenvolver:

- vermelhidão do olho
- dor no olho
- aumento do desconforto
- visão turva ou diminuída
- aumento da sensibilidade à luz

Podem ser sintomas de uma inflamação ou infecção, e o seu médico pode interromper o tratamento com Eylea.

Além disso, é importante que saiba que:

- a segurança e eficácia de Eylea quando é administrado em ambos os olhos ao mesmo tempo não foram estudadas e essa utilização pode aumentar o risco de ocorrerem efeitos indesejáveis.
- as injeções com Eylea podem provocar um aumento da pressão no interior do olho em alguns doentes no período de 60 minutos após a injeção. O seu médico controlará esta pressão após cada injeção.
- o seu médico verificará se existem outros fatores de risco que podem aumentar a possibilidade de rasgadura ou descolamento de uma das camadas da parte posterior do olho. Nesses casos, o seu médico administrar-lhe-á Eylea com precaução.
- mulheres que possam engravidar devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e durante pelo menos 4 meses após a última injeção de Eylea.

A utilização de substâncias semelhantes às que Eylea contém está potencialmente relacionada com o risco de coágulos sanguíneos bloquearem os vasos sanguíneos, o que pode causar um ataque cardíaco ou um AVC. Teoricamente, tal também pode acontecer após a injeção de Eylea no interior do olho. Se tiver tido um AVC, um mini-AVC ou um ataque cardíaco nos últimos 6 meses, o seu médico administrar-lhe-á Eylea com precaução.

### Crianças e adolescentes

A utilização de Eylea em crianças e adolescentes com menos de 18 anos não foi estudada porque as doenças referidas ocorrem principalmente em adultos. Por este motivo, a sua utilização neste grupo etário não é relevante.

### Outros medicamentos e Eylea

Informe o seu médico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos.

### Gravidez e amamentação

- As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e durante, pelo menos, 4 meses após a última injeção de Eylea.
- Existe experiência limitada com a utilização de Eylea em mulheres grávidas. Eylea não deve ser administrado a mulheres durante a gravidez, a menos que o potencial benefício para a mulher ultrapasse o potencial risco para o feto.
- Poderão passar pequenas quantidades de Eylea para o leite humano. Desconhece-se o efeito em recém-nascidos/lactentes amamentados. Eylea não é recomendado durante a amamentação.

Por conseguinte, se está grávida ou a amamentar, se pensar estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de lhe ser administrado este medicamento.

### Condução de veículos e utilização de máquinas

Após receber Eylea, poderá ter algumas perturbações visuais temporárias. Não conduza ou utilize máquinas enquanto durarem.

## **Eylea contém polissorbato 20**

Este medicamento contém 0,021 mg de polissorbato 20 em cada dose de 0,07 ml o que é equivalente a 0,3 mg/ml. Os polissorbatos podem provocar reacções alérgicas. Informe o seu médico se tiver alguma alergia conhecida.

### **3. Como lhe será administrado Eylea**

A dose recomendada é 8 mg de afibercept por injeção.

- Receberá 1 injeção por mês durante os primeiros 3 meses.
- Depois disso, poderá receber injeções durante, no máximo, a cada 6 meses. O seu médico decidirá a frequência com base no estado do seu olho.
- Se o seu médico alterar o seu tratamento para Eylea 114,3 mg/ml, ele decidirá a frequência após a primeira injeção.

#### **Modo de administração**

O seu médico injetará Eylea no interior do seu olho (injeção intravítreia).

Antes da injeção, o seu médico utilizará um colírio desinfetante para limpar cuidadosamente o seu olho para prevenir uma infecção. O seu médico administrará um colírio (anestésico local) para anestesiar o olho a fim de diminuir ou evitar dor causada pela injeção.

#### **Caso se tenha esquecido de uma dose de Eylea**

Marque uma nova consulta com o seu médico o mais depressa possível.

#### **Antes de parar o tratamento com Eylea**

Consulte o seu médico antes de parar o tratamento. A interrupção do tratamento pode aumentar o seu risco de perda de visão e a sua visão pode piorar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

### **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os efeitos indesejáveis causados pela injeção de Eylea decorrem do próprio medicamento ou do procedimento de injeção e afetam sobretudo o olho.

#### **Alguns efeitos indesejáveis podem ser graves**

Contacte imediatamente o seu médico se tiver qualquer um dos seguintes:

- efeitos indesejáveis frequentes, que podem afetar até 1 em 10 pessoas
  - turvação do cristalino (catarata)
  - sangramento na parte posterior do olho (hemorragia da retina)
  - aumento da pressão no interior do olho
  - sangramento no interior do olho (hemorragia do vítreo)
- efeitos indesejáveis pouco frequentes que podem afetar até 1 em 100 pessoas
  - certas formas de turvação do cristalino (catarata subcapsular/nuclear)
  - descolamento, rasgadura ou hemorragia da camada sensível à luz na parte posterior do olho, que provoca visualização de flashes de luz com manchas progredindo para uma perda da visão (descolamento ou rasgadura da retina)

#### **Outros efeitos indesejáveis possíveis**

**Frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- reacções alérgicas
- mancha móvel no campo de visão (manchas)

- descolamento de uma substância semelhante a um gel existente no interior do olho (descolamento de vítreo)
- redução da nitidez da visão
- dor no olho
- sangramento no interior do olho (hemorragia conjuntival)
- lesão na camada transparente do globo ocular na parte anterior à íris (queratite puntiforme, abrasão da córnea)

**Pouco frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- descolamento ou rasgadura de uma das camadas da parte posterior do olho, que provoca visualização de flashes de luz com manchas progredindo para uma perda da visão (rasgadura/descolamento do epitélio pigmentar da retina)
- inflamação da íris, de outras partes do olho ou da substância semelhante a um gel existente no interior do olho (uveíte, irite, iridociclite, vitrite)
- certas formas de turvação do cristalino (catarata cortical)
- lesão da camada anterior do globo ocular (erosão da córnea)
- visão turva
- dor no olho no local de injeção
- uma sensação de ter qualquer coisa no olho
- aumento da produção de lágrimas
- sangramento no local de injeção
- vermelhidão do olho
- inchaço da pálpebra
- vermelhidão do olho (hiperemia ocular)
- irritação no local da injeção

**Raros** (podem afetar até 1 em 1 000 pessoas):

- inchaço da camada anterior do globo ocular (edema da córnea)
- turvação do cristalino (opacidades do cristalino)
- degeneração da membrana sensível à luz na parte posterior do olho (degenerescência da retina)
- irritação da pálpebra

**Desconhecidos** (frequência não pode ser calculada a partir de dados disponíveis):

- inflamação da parte branca do olho associada a vermelhidão e dor (esclerite)

Para além dos efeitos indesejáveis acima referidos, podem ocorrer:

- sensação anormal no olho
- lesão na superfície da frente transparente do olho (defeito do epitélio da córnea)
- inflamação de outras partes do olho (*flare* da câmara anterior)
- inflamação ou infecção grave no interior do olho (endoftalmite)
- cegueira
- opacidade do cristalino devida a lesão (catarata traumática)
- pus no olho (hipópio)
- reações alérgicas graves

**Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Eylea**

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C). Não congelar.
- Manter a seringa pré-cheia no respetivo blister e dentro da embalagem exterior para proteger da luz.
- Antes da utilização, o blister não aberto pode ser conservado fora do frigorífico a uma temperatura inferior a 25°C até 24 horas.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Eylea**

- A substância ativa é o afibbercept. 1 ml de solução contém 114,3 mg de afibbercept. Cada seringa pré-cheia contém 0,184 ml. Isto proporciona um volume utilizável para a administração de uma dose única de 0,07 ml contendo 8 mg de afibbercept.
- Os outros componentes são: sacarose, cloridrato de arginina, cloridrato de histidina monohidratado, histidina, polissorbato 20 e água para preparação injetável.

Para mais informações, ver “Eylea contém polissorbato 20” na secção 2.

### **Qual o aspetto de Eylea e conteúdo da embalagem**

Eylea 114,3 mg/ml solução injetável em seringa pré-cheia é uma solução injetável (injeção). A solução é incolor a amarelo pálido.

Apresentação: 1 seringa pré-cheia.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Alemanha

### **Fabricante**

Bayer AG  
Müllerstraße 178  
13353 Berlin  
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**België/Belgique/Belgien**  
Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**България**  
Байер България ЕООД  
Tel.: +359 (0)2 4247280

**Česká republika**  
Bayer s.r.o.  
Tel: +420 266 101 111

**Danmark**  
Bayer A/S  
Tlf: +45 45 23 50 00

**Deutschland**  
Bayer Vital GmbH  
Tel: +49 (0)214-30 513 48

**Eesti**  
Bayer OÜ  
Tel: +372 655 8565

**Ελλάδα**  
Bayer Ελλάς ABEE  
Τηλ: +30-210-61 87 500

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

**France**  
Bayer HealthCare  
Tél (Nº vert): +33-(0)800 87 54 54

**Hrvatska**  
Bayer d.o.o.  
Tel: +385-(0)1-6599 900

**Ireland**  
Bayer Limited  
Tel: +353 1 216 3300

**Ísland**  
Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**  
Bayer S.p.A.  
Tel: +39 02 397 8 1

**Κύπρος**  
NOVAGEM Limited  
Τηλ: +357 22 48 38 58

**Latvija**  
SIA Bayer  
Tel: +371 67 84 55 63

**Lietuva**  
UAB Bayer  
Tel. +37 05 23 36 868

**Luxembourg/Luxemburg**  
Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**Magyarország**  
Bayer Hungária KFT  
Tel:+36 14 87-41 00

**Malta**  
Alfred Gera and Sons Ltd.  
Tel: +35 621 44 62 05

**Nederland**  
Bayer B.V.  
Tel: +31-23 – 799 1000

**Norge**  
Bayer AS  
Tlf: +47 23 13 05 00

**Österreich**  
Bayer Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43-(0)1-711 46-0

**Polska**  
Bayer Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 572 35 00

**Portugal**  
Bayer Portugal, Lda.  
Tel: +351 21 416 42 00

**România**  
SC Bayer SRL  
Tel: +40 21 529 59 00

**Slovenija**  
Bayer d. o. o.  
Tel: +386 (0)1 58 14 400

**Slovenská republika**  
Bayer spol. s r.o.  
Tel. +421 2 59 21 31 11

**Suomi/Finland**  
Bayer Oy  
Puh/Tel: +358- 20 785 21

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

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

#### **Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

Para obter informações locais, digitalize aqui para aceder ao sítio <https://www.pi.bayer.com/eylea4>.  
Código QR com a hiperligação para o folheto informativo incluído.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

A seringa pré-cheia com o sistema de dosagem OcuClick destina-se a administração única apenas num olho. A extração de doses múltiplas de uma única seringa pré-cheia com o sistema de dosagem OcuClick pode aumentar o risco de contaminação e a subsequente infecção.

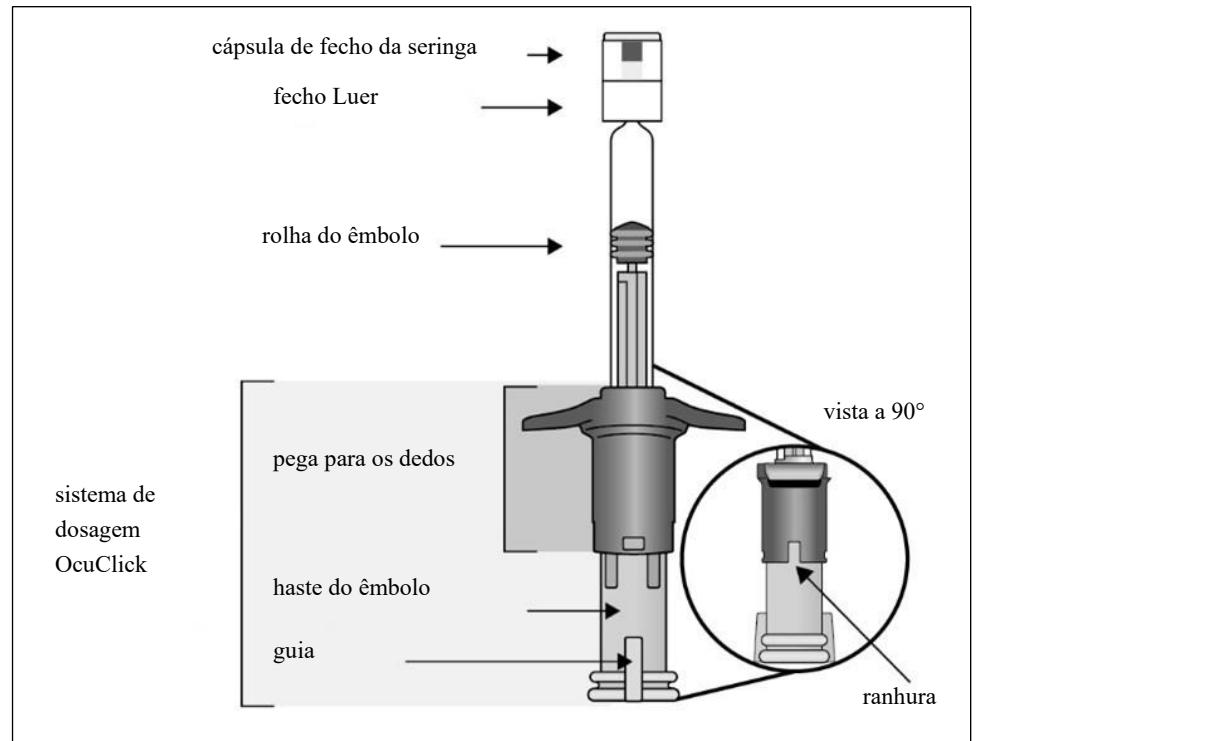
**Não** utilize se a embalagem ou os seus componentes estiverem fora de prazo, danificados ou tiverem sido adulterados.

Verifique o rótulo da seringa pré-cheia com o sistema de dosagem OcuClick para se certificar de que utiliza a dosagem de Eylea que pretende utilizar. A dose de 8 mg requer a utilização da seringa pré-cheia de Eylea 114,3 mg/ml.

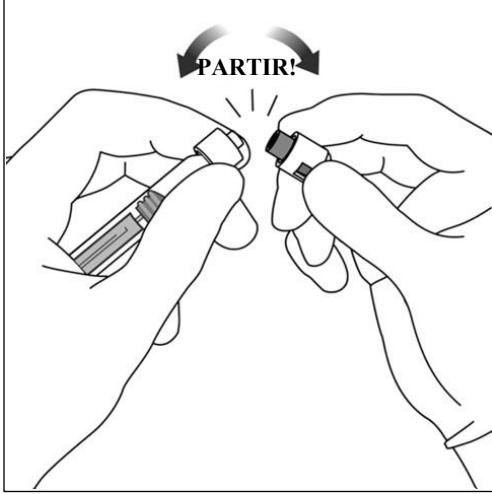
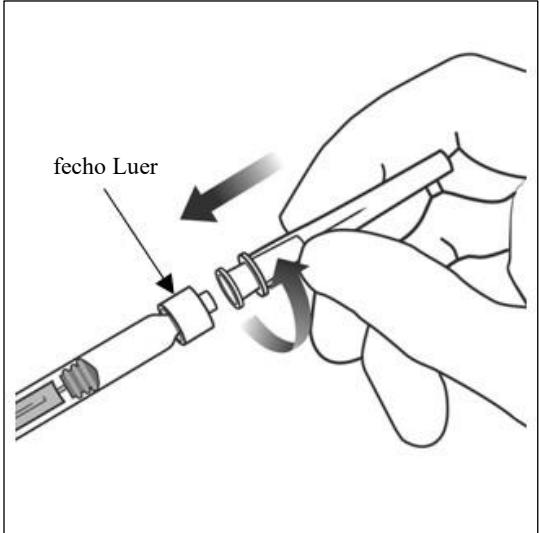
A injeção intravítreia deve ser realizada com uma agulha de injeção de 30 G × ½ polegada (não fornecida).

A utilização de uma agulha de tamanho mais pequeno (calibre superior) do que a agulha de injeção recomendada de 30 G × ½ polegada pode resultar em forças de injeção maiores.

#### Descrição da seringa pré-cheia com sistema de dosagem OcuClick integrado

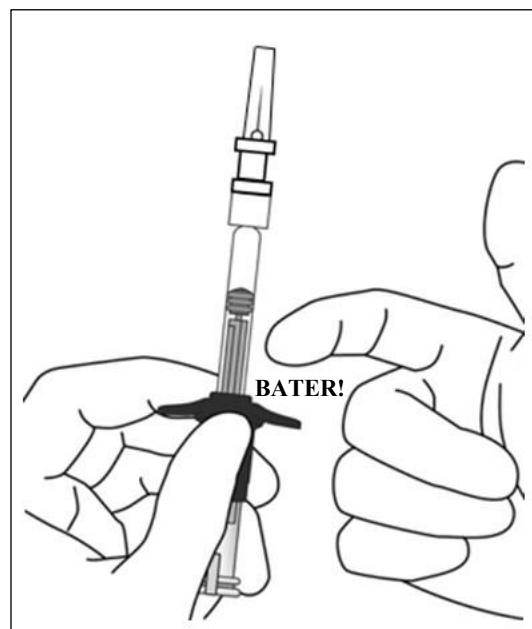


1.	<b>PREPARAR</b>  Quando estiver pronto para administrar Eylea 114,3 mg/ml, abra a embalagem exterior e retire o blister esterilizado. Descole a película do blister cuidadosamente para o abrir, garantindo a esterilidade do seu conteúdo. Mantenha a seringa no tabuleiro estéril até estar pronto para colocar a agulha de injeção.  Utilize uma técnica assética para realizar os passos 2-9.
2.	<b>RETIRAR A SERINGA</b>  Retire a seringa do blister esterilizado.

3.	<p><b>INSPECIONAR A SERINGA E A SOLUÇÃO INJETÁVEL</b></p> <p><b>Não</b> utilize a seringa pré-cheia se:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- forem visíveis partículas, turvação ou descoloração</li> <li>- qualquer peça da seringa pré-cheia com o sistema de dosagem OcuClick estiver danificada ou solta</li> <li>- a cápsula de fecho da seringa estiver separada do fecho Luer.</li> </ul>
4.	<p><b>PARTIR A CÁPSULA DE FECHO DA SERINGA</b></p> <p>Para <b>partir</b> (não rodar) a cápsula de fecho da seringa, segure na seringa com uma mão enquanto utiliza a outra mão para agarrar na cápsula de fecho da seringa com o polegar e o indicador.</p> <p><b>Nota:</b> não puxe pela haste do êmbolo.</p> 
5.	<p><b>COLOCAR A AGULHA</b></p> <p>Rode com firmeza a agulha de injeção de 30 G × ½ polegada introduzindo-a na extremidade da seringa de fecho Luer.</p> 

## 6. MOVER AS BOLHAS DE AR

Segurando na seringa com a agulha a apontar para cima, inspecione a seringa para verificar se existem bolhas. Se existirem bolhas, bata suavemente na seringa com o dedo até as bolhas subirem para o topo.

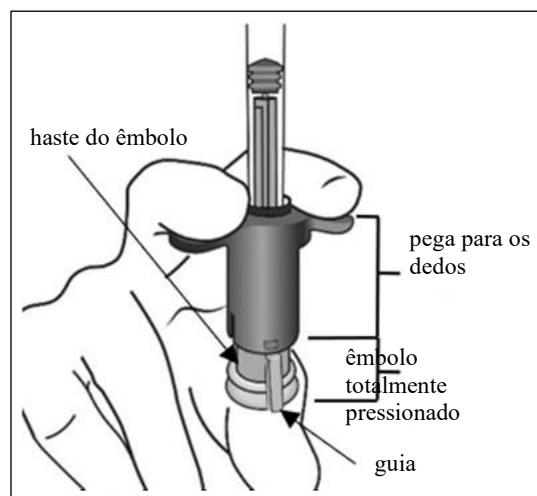
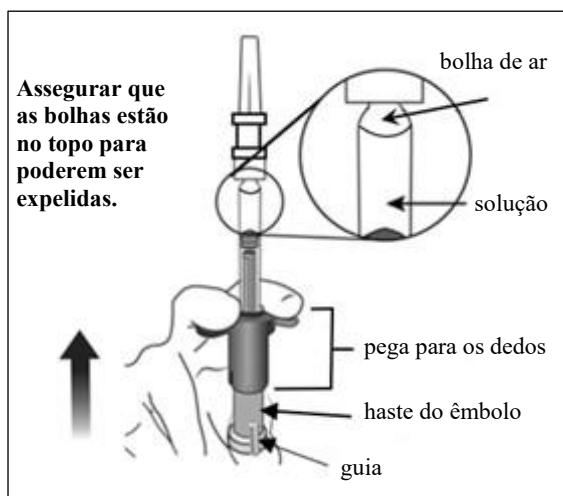


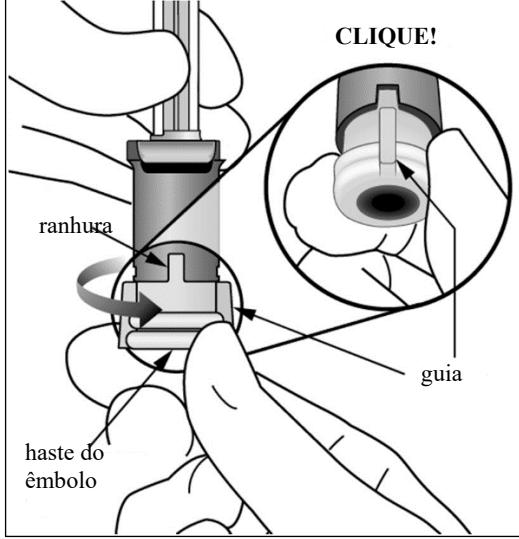
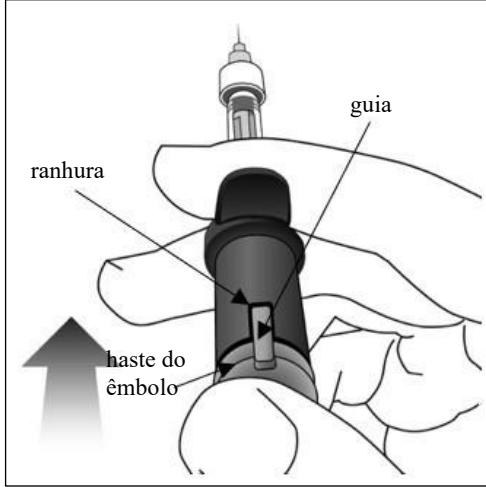
## 7. EXPELIR O AR E O EXCESSO DE VOLUME PARA PREPARAÇÃO

A seringa não tem uma linha de dose porque foi concebida para definir a dose mecanicamente, conforme explicado nos passos a seguir.

A preparação da seringa e a definição da dose têm de ser feitas de acordo com os seguintes passos.

Para eliminar todas as bolhas e expelir o excesso de medicamento, prima lentamente a haste do êmbolo (figura abaixo à esquerda) até parar, ou seja, quando o guia na haste do êmbolo alcançar a pega para os dedos (figura abaixo à direita).



	<p><b>8. DEFINIR A DOSE</b></p> <p>Rode a extremidade da haste do êmbolo 90 graus no sentido dos ponteiros do relógio ou no sentido contrário aos ponteiros do relógio até que o guia da haste do êmbolo fique alinhado com a ranhura. Poderá ouvir um "clique".</p> <p><b>Nota:</b> agora, o dispositivo está pronto para administração. Não empurre a haste do êmbolo antes da inserção no olho.</p> 
	<p><b>9. ADMINISTRAR A INJEÇÃO</b></p> <p>Introduza a agulha no local de injeção ocular. Injete a solução empurrando a haste do êmbolo até parar, ou seja, até que o guia esteja completamente dentro da ranhura.</p> <p>Não aplique pressão adicional assim que o guia estiver dentro da ranhura. É normal que fique uma pequena quantidade de solução residual na seringa.</p> 
10.	<p>A seringa pré-cheia destina-se à administração de uma dose única e a uma única utilização. Após a injeção, elimine a seringa usada num recipiente para objetos cortantes.</p>

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.