

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml de solução injetável contém 40 mg de aflibercept*.

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

*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

Opuviz 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

Opuviz é apenas para injeção intravítrea.

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

Posologia

DMI húmida

A dose recomendada para Opuviz é de 2 mg de aflibercept, equivalente a 0,05 ml.

O tratamento com Opuviz 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 prolongar” (“*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 deteriore, 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 Opuviz é de 2 mg de aflibercept, 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, Opuviz deve ser interrompido.

O tratamento mensal continua até a acuidade visual máxima ser atingida e/ou não existirem 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 deteriore, 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 fluoresceínica).

Edema macular diabético

A dose recomendada para Opuviz é de 2 mg de aflibercept, equivalente a 0,05 ml.

O tratamento com Opuviz 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 deteriore, 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, Opuviz deve ser interrompido.

Neovascularização coroideia miópica

A dose recomendada para Opuviz é de uma única injeção intravítrea de 2 mg de aflibercept, equivalente a 0,05 ml.

Poderão ser administradas doses adicionais se os resultados visuais e/ou anatómicos indicarem que a doença persiste. As recorrências devem ser tratadas como uma 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 aflibercept em doentes com compromisso hepático e/ou renal.

Os dados disponíveis não sugerem a necessidade de ajustes posológicos com aflibercept 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 aflibercept em crianças e adolescentes não foram estabelecidas. Não existe utilização relevante de aflibercept 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 desinfeção 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 intravítrea, os doentes devem ser monitorizados para detecção da elevação da pressão intraocular. A monitorização apropriada pode consistir num controlo da perfusão da cabeça do nervo ótico ou tonometria. Se necessário, deverá estar disponível equipamento estéril para paracentese.

Após a injeção intravítrea, 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 infeção subsequente.

O frasco para injetáveis contém mais do que a dose recomendada de 2 mg de aflibercept (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 Opuviz, 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 aflibercept) (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 aflibercept 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 intravítrea

As injeções intravítreas, incluindo as injeções com aflibercept, foram associadas com endoftalmite, inflamação intraocular, descolamento regmatogénico da retina, rasgaduras da retina e catarata traumática iatrogénica (ver secção 4.8). Ao administrar Opuviz, 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 infeção. Os doentes devem ser instruídos a comunicar imediatamente quaisquer sintomas sugestivos de endoftalmite ou qualquer dos acontecimentos acima mencionados.

O frasco para injetáveis contém mais do que a dose recomendada de 2 mg de aflibercept (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 intravítrea, incluindo injeções com o aflibercept (ver secção 4.8). São necessárias precauções especiais em doentes com glaucoma mal controlado (não administrar Opuviz enquanto a pressão intraocular for

≥ 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 o aflibercept (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 intravítrea 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 aflibercept, 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, o 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 aflibercept 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 o aflibercept, 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 ≥ 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.
- O aflibercept 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 intravítrea de aflibercept (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.

O aflibercept não foi estudado em doentes com infeções sistémicas ativas ou em doentes com afeções oculares concomitantes, tais como descolamento da retina ou buracos maculares. Também não existe experiência do tratamento com aflibercept 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 aflibercept 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 polissorbatos 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 flibercept 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 até, pelo menos, 3 meses após a última injeção intravítrea de aflibercept (ver secção 4.4).

Gravidez

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

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

Embora a exposição sistémica após administração ocular seja muito baixa, Opuviz 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 aflibercept pode ser excretado no leite humano em níveis baixos. O aflibercept é uma grande molécula de proteína e é exetável que a quantidade de medicamento absorvida pelo lactente seja mínima. Os efeitos de aflibercept num recém-nascido/lactente em amamentação são desconhecidos.

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

Fertilidade

Os resultados de estudos em animais com exposição sistémica elevada indicam que o aflibercept 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 aflibercept 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 3102 doentes constituiu a população de segurança nos oito estudos de fase III. Entre estes, 2501 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 1900 injeções intravítreas com aflibercept 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 aflibercept) 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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), desconhecidos (não podem ser calculados a partir dos dados disponíveis).

As reações adversas medicamentosas estão 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, Uveíte, 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/anafilactóides 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 aflibercept.

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 intravítrea de inibidores do VEGF.

Nos ensaios clínicos de aflibercept, 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 aflibercept e os respetivos grupos do comparador.

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

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

O aflibercept 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.

Opuviz é um medicamento biológico similar. Está disponível informação pormenorizada no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

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 aflibercept (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 VIEW 1, 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 aflibercept, a cada dois meses, e de 0,5 mg de ranibizumab todos os meses, respetivamente). No ponto de observação de 52 semanas no estudo VIEW 2, observaram-se também diminuições médias da CRT na OCT (-149 e -139 micrões nos grupos de estudo de 2 mg de aflibercept, 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 aflibercept, 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 micrones 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 aflibercept 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 micrones, 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 aflibercept 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 micrones; GALILEO na OVCR: -449 vs. -169 micrones; VIBRANT na ORVR: -280 vs. -128 micrones). 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 aflibercept, a maioria dos quais foram classificados como tendo diabetes do tipo II, observou-se uma resposta rápida e robusta da morfologia (CRT, nível EGRD).

Nos estudos VIVID^{DME} e VISTA^{DME}, foi observada nos doentes tratados com aflibercept, 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 micrones nos grupos do aflibercept 2Q8 e de -66,2 e -73,3 micrones nos grupos de controlo, respetivamente. Na semana 100, a diminuição manteve-se com -195,8 e -191,1 micrones nos grupos do aflibercept 2Q8 e com -85,7 e -83,9 micrones nos grupos de controlo, nos estudos VIVID^{DME} e VISTA^{DME}, respetivamente.

Avaliou-se uma melhoria ≥ 2 etapas na Escala de Gravidade da Retinopatia Diabética (EGRD) de maneira pré-especificada nos estudos VIVID^{DME} e VISTA^{DME}. A pontuação EGRD foi classificável em 73,7% dos doentes no estudo VIVID^{DME} e em 98,3% dos doentes no estudo VISTA^{DME}. Na

semana 52, 27,7% e 29,1% nos grupos do aflibercept 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 do aflibercept 2Q8 e de 8,2% e 15,6% nos grupos de controlo.

O estudo VIOLET comparou três regimes posológicos de aflibercept 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, seguidas 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 micrones na semana 52 e 2,3, -13,9 e - 15,5 micrones 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 aflibercept 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 do aflibercept na semana 24 (-79 micrones e -4 micrones no grupo de tratamento com aflibercept 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 do aflibercept foram avaliadas em dois estudos aleatorizados, multicêntricos, com dupla ocultação, controlados com controlo ativo em doentes com DMI húmida (VIEW 1 e VIEW 2), com um total de 2412 doentes tratados e avaliados quanto à eficácia (1817 com aflibercept). As idades dos doentes variaram entre 49 e 99 anos, com uma média de 76 anos. Nestes estudos clínicos, aproximadamente 89% (1616/1817) dos doentes aleatorizados para tratamento com o aflibercept tinham uma idade igual ou superior a 65 anos e, aproximadamente, 63% (1139/1817) 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) aflibercept administrado na dose de 2 mg a cada 8 semanas após 3 doses mensais iniciais (aflibercept 2Q8);
- 2) aflibercept administrado na dose de 2 mg a cada 4 semanas (aflibercept 2Q4);
- 3) aflibercept administrado na dose de 0,5 mg a cada 4 semanas (aflibercept 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 VIEW 1, na semana 52, 95,1% dos doentes no grupo do aflibercept 2Q8 manteve a visão em comparação com 94,4% dos doentes do grupo do ranibizumab 0,5Q4. No estudo VIEW 2, na semana 52, 95,6% dos doentes no grupo do aflibercept 2Q8 manteve a visão em comparação com

94,4% dos doentes do grupo do ranibizumab 0,5Q4. Em ambos os estudos, demonstrou-se a não inferioridade e a equivalência clínica do aflibercept em relação ao grupo do ranibizumab 0,5Q4.

Os resultados detalhados da análise combinada de ambos os estudos estão 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 VIEW 1 e VIEW 2^{B)}

Resultados de eficácia	Aflibercept 2Q8 ^{E)} (Aflibercept na dose de 2 mg a cada 8 semanas após 3 doses mensais iniciais) (N = 607)		Ranibizumab 0,5Q4 (ranibizumab na dose de 0,5 mg a cada 4 semanas) (N = 595)	
	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 em relação ao valor inicial (PPS ^{A)})	95,33% ^{B)}	92,42%	94,42% ^{B)}	91,60%
Diferença ^{C)} (IC 95%) ^{D)}	0,9% (-1,7; 3,5) ^{F)}	(0,8%) (-2,3; 3,8) ^{F)}		
Alteração média da BCVA medida pela pontuação de letras na tabela ETDRS ^{A)} em relação ao valor inicial	8,40	7,62	8,74	7,89
Diferença na alteração média dos LS ^{A)} (letras na tabela ETDRS) ^{C)} (IC 95%) ^{D)}	-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 ^{C)} (IC 95%) ^{D)}	-1,5% (-6,8; 3,8)	1,8% (-3,5; 7,1)		

^{A)} BCVA: *Best Corrected Visual Acuity* (Melhor Acuidade Visual Corrigida)
ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (Estudo do Tratamento Precoce na Retinopatia Diabética)

LS: Médias pelos mínimos quadrados obtidas por ANCOVA

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

^{B)} *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

^{C)} A diferença corresponde ao grupo do aflibercept menos o valor do grupo do ranibizumab. Um valor positivo é a favor do aflibercept.

^{D)} Intervalo de confiança (IC) calculado por aproximação normal

^{E)} Após início do tratamento com três doses mensais

^{F)} Um intervalo de confiança totalmente situado acima de -10% indica uma não inferioridade do aflibercept em relação ao ranibizumab

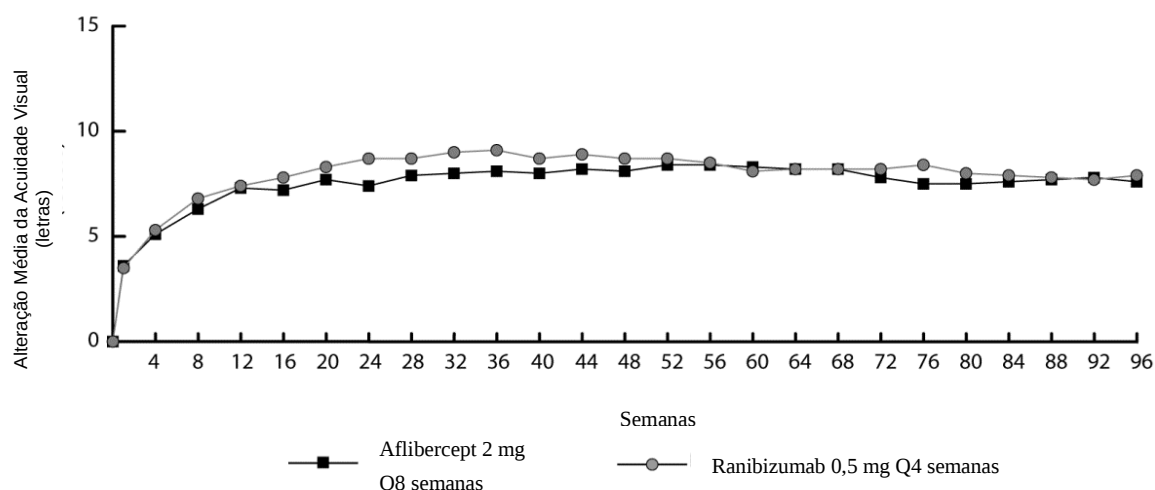


Figura 1: Alteração média da Acuidade Visual desde os valores iniciais até à semana 96 em relação aos dados combinados dos estudos View 1 e View 2

Na análise de dados combinados do VIEW 1 e VIEW 2, o aflibercept demonstrou alterações clinicamente significativas do parâmetro de avaliação 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 de 96 semanas, aleatorizado, aberto, realizado em 247 doentes japoneses não submetidos a tratamento para a DMI húmida, concebido para avaliar a eficácia e segurança do aflibercept 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 aflibercept 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) aflibercept em “tratar e estender” (“*treat- and-extend*”) com ajustes de 2 semanas e 2) aflibercept em “tratar e estender” (“*treat- and-extend*”) com ajustes 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 ≥ 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 ajustes 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 ≥ 15 letras nos dois braços de tratamento foi semelhante (96,7% no grupo de ajuste de 2 semanas e 95,9% no grupo de ajuste de 4 semanas). A proporção de doentes que ganhou ≥ 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 de 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 nos grupos de ajuste 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 de 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 de 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 e 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 VIEW 1 e VIEW 2.

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 do 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. A 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 do aflibercept 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 aflibercept). 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 aflibercept 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 aflibercept 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-especificados, 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 aflibercept 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 estão apresentados na Tabela 3 e Figura 2 seguintes.

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

Resultados de eficácia	COPERNICUS						GALILEO					
	24 semanas		52 semanas		100 semanas		24 semanas		52 semanas		76 semanas	
	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 114)	Controlo (N = 73)	Aflibercept 2 mg (N = 114)	Controlo ^{E)} (N = 73)	Aflibercept ^{F)} 2 mg (N = 114)	Controlo ^{E,F)} (N = 73)	Aflibercept ^t 2 mg Q4 (N = 103)	Controlo (N = 68)	Aflibercept 2 mg (N = 103)	Controlo (N = 68)	Aflibercept ^{G)} 2 mg (N = 103)	Controlo ^{G)} (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 ^{A,B,E)} (IC 95%) valor-de 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 ^{C)} medida pela pontuação de letras na tabela ETDRS ^{C)} 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) ^{A,C,D,E)} (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 aflibercept 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) 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 aflibercept 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 do aflibercept 2 mg foi administrado aflibercept 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 do aflibercept 2 mg foi administrado aflibercept 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.

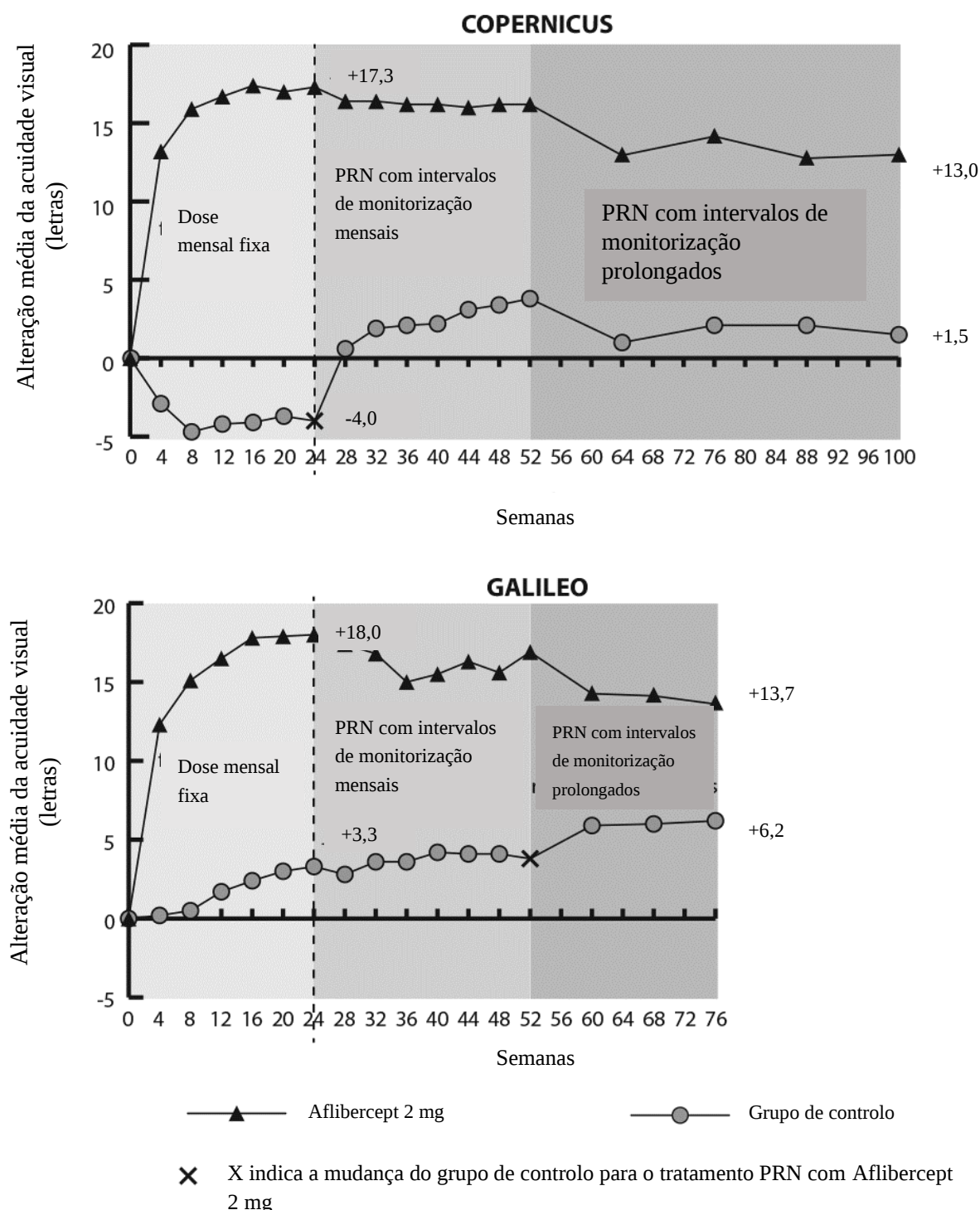


Figura 2: Alteração média desde o valor inicial até à semana 76/100 na Acuidade Visual por grupo de tratamento para os estudos COPERNICUS e GALILEO (Conjunto de Todas as Análises)

No GALILEO, 86,4% (n=89) no grupo do aflibercept e 79,4% (n=54) no grupo de simulação da administração do fármaco foram sujeitos a perfusão na OVCR, no início. Na semana 24, isto correspondeu a 91,8% (n=89) no grupo do aflibercept 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 do aflibercept e 84,0% (n=42) no grupo de simulação da administração do fármaco.

No COPERNICUS, 67,5% (n=77) no grupo do aflibercept e 68,5% (n=50) no grupo de simulação da administração do fármaco foram sujeitos a perfusão na OVRC, no início. Na semana 24 isto correspondeu a 87,4% (n=90) no grupo do aflibercept 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 do aflibercept 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 receberem aflibercept a partir da semana 24.

Nos subgrupos de doentes sujeitos e não sujeitos a perfusão, o efeito benéfico do tratamento com aflibercept na função visual foi semelhante aos 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, o aflibercept 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 aflibercept 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 aflibercept). 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 aflibercept 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 aflibercept, 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 aflibercept, 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 de doentes que ganharam, pelo menos, 15 letras em BCVA na semana 24 comparativamente aos valores iniciais e o grupo do aflibercept 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 aflibercept. 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 de laser, a partir da semana 24 (controlo ativo/grupo do aflibercept 2 mg), foi administrado tratamento de reforço com aflibercept 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 estão 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	
	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 91)	Controlo ativo (laser) (N = 90)	Aflibercept 2 mg Q8 (N = 91) ^{D)}	Controlo ativo (laser)/Aflibercept 2 mg ^{E)} (N = 90)
Proporção de doentes com ganho ≥ 15 letras em relação ao valor inicial (%)	52,7%	26,7%	57,1%	41,1%
Diferença ponderada ^{A,B} (%) (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 ^{A,C} (IC 95%) valor-p	10,5 (7,1;14,0) p<0,0001		5,2 (1,7; 8,7) p=0,0035 ^{F)}	

^{A)} A diferença corresponde ao aflibercept 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 de BCVA inicial ($> 20/200$ e $\leq 20/200$)

^{C)} Diferença média pelos mínimos quadrados e intervalo de confiança (IC) 95% com base num modelo por ANCOVA, com o grupo de tratamento, a categoria de 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 aflibercept, 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 aflibercept se tivessem, pelo menos, um critério pré-especificado de elegibilidade. No total, 67 indivíduos neste grupo receberam o tratamento de recurso com aflibercept. O regime fixo de tratamento de recurso com aflibercept era três administrações de aflibercept 2 mg, de 4 em 4 semanas, seguido de injeções de 8 em 8 semanas

^{F)} Valor-p nominal

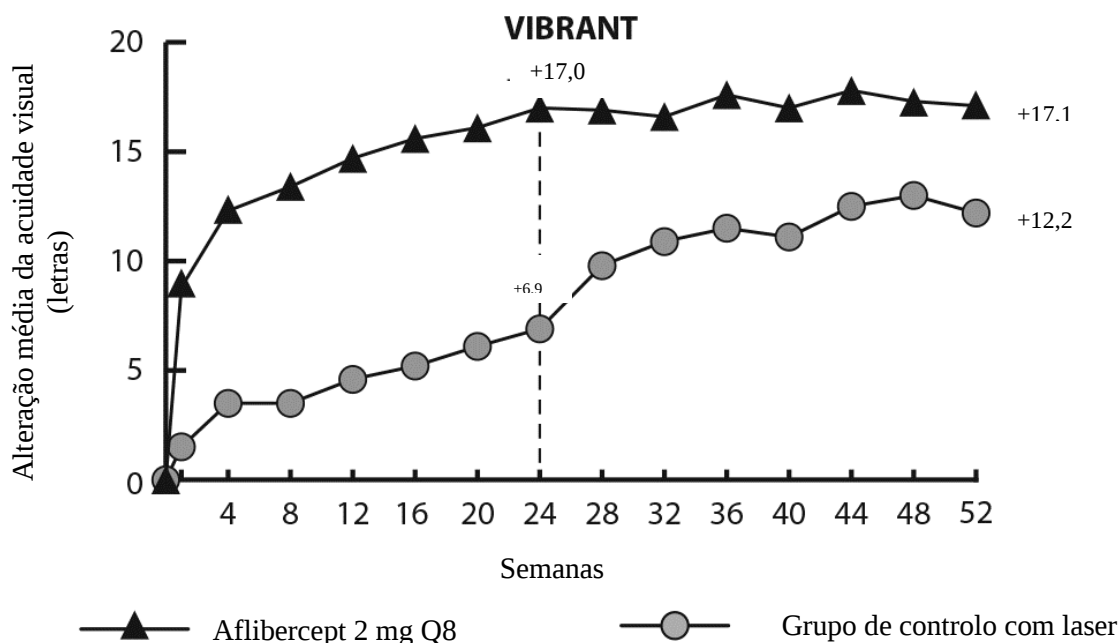


Figura 3: Alteração média da BCVA medida pela pontuação de letras na tabela ETDRS desde o início até à semana 52 no estudo VIBRANT

No início, a proporção de doentes sujeitos a perfusão no grupo do aflibercept e no grupo de laser foi de 60% e 68%, respetivamente. Na semana 24, estas proporções foram de 80% e 67%, respetivamente. No grupo do aflibercept, a proporção de doentes sujeitos a perfusão manteve-se até à semana 52. No grupo de laser, quando os doentes foram elegíveis para o tratamento de recurso com aflibercept, 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 do aflibercept foram avaliadas em dois estudos aleatorizados, multicêntricos, com dupla simulação, controlados com comparador ativo, em doentes com EMD (VIVID^{DME} e VISTA^{DME}). Um total de 862 doentes, 576 com aflibercept, 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 aflibercept 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) aflibercept administrado na dose de 2 mg de 8 em 8 semanas após 5 injeções mensais iniciais (aflibercept 2Q8),
- 2) aflibercept administrado na dose de 2 mg de 4 em 4 semanas (aflibercept 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 do aflibercept podiam receber laser e os doentes no grupo de controlo podiam receber aflibercept.

Em ambos os estudos, o objetivo de eficácia primário consistiu na alteração média da BCVA na semana 52 e ambos os grupos de aflibercept 2Q8 e aflibercept 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^{DME} e VISTA^{DME} estão 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^{DME} e VISTA^{DME}

Resultados de eficácia	VIVID ^{DME}						VISTA ^{DME}					
	52 Semanas			100 Semanas			52 Semanas			100 Semanas		
	Aflibercept 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 136)	Controlo ativo (laser) (N = 132)	Aflibercept 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 136)	Controlo ativo (laser) (N = 132)	Aflibercept 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 154)	Controlo ativo (laser) (N = 154)	Aflibercept 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 154)	Controlo ativo (laser) (N = 154)
Alteração média da BCVA medida pela pontuação de letras na tabela ETDRS ^E 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 ^{B,C,E} (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 ^{D,C,E} (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)	

^A Após início do tratamento com 5 injeções mensais

^B A 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 o VIVID^{DME} e antecedentes de EM e/ou AVC como fator para o VISTA^{DME}

^C A diferença é o grupo do aflibercept menos o grupo de controlo ativo (laser)

^D 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) for VIVID^{DME} e história clínica de EM ou AVC para o VISTA^{DME}

^E 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

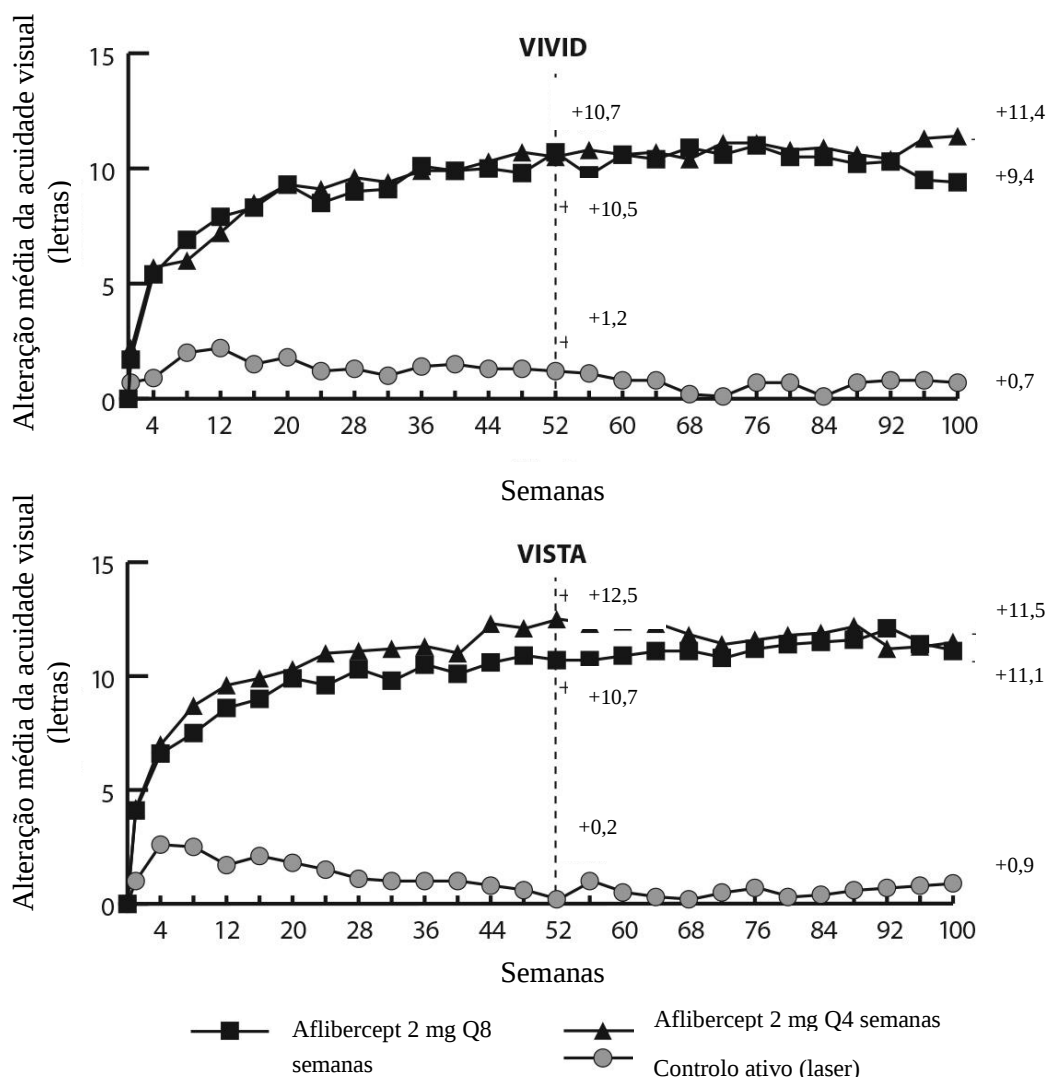


Figura 4: Alteração média da BCVA medida pela pontuação de letras na tabela ETDRS desde o início até à semana 100 nos estudos VIVID^{DME} e VISTA^{DME}

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^{DME} e VISTA^{DME}, 36 (9%) e 197 (43%) doentes receberam terapêutica anti-VEGF anterior, respetivamente, com um período de eliminação 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^{DME}, 217 (70,7%) dos doentes com aflibercept receberam injeções bilaterais de aflibercept até à semana 100; no estudo VIVID^{DME}, 97 (35,8%) dos doentes com aflibercept 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 do aflibercept (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 do aflibercept 2Q8 no VIVID^{DME} e

VISTA^{DME}, enquanto que a eficácia geral no grupo de tratamento do aflibercept no Protocolo T foi comparável ao grupo do aflibercept 2Q8 no VIVID^{DME} e VISTA^{DME}. 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 aflibercept 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, seguidas por uma dose a cada 2 meses. O estudo avaliou a não inferioridade do aflibercept 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 prolongados, com base nos resultados anatómicos e clínicos) e aflibercept 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 aflibercept 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 do aflibercept foram avaliadas num estudo aleatorizado, multicêntrico, com dupla ocultação, com controlo com simulação da administração do fármaco, em doentes asiáticos sem exposição anterior, com NVC miópica. Um total de 121 doentes foram tratados e avaliados quanto à eficácia (90 com aflibercept). As idades dos doentes variaram entre 27 e 83 anos, com uma média de 58 anos. No estudo de NVC miópica, aproximadamente, 36% (33/91) dos doentes aleatorizados para o tratamento com aflibercept 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 para receberem 2 mg de aflibercept por via intravítrea 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 aflibercept. 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 os grupos de tratamento foi estatisticamente significativa a favor do aflibercept, no que respeita ao objetivo de eficácia primário (alteração da 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 MYRROR estão apresentados abaixo na Tabela 6 e Figura 5.

Tabela 6: Resultados de eficácia na semana 24 (análise primária) e na semana 48 no estudo MYRROR (Conjunto de Todas as Análises com a Última Observação Transportada [LOCF]^{A)}

Resultados de eficácia	MYRROR			
	24 semanas		48 semanas	
	Aflibercept 2 mg (N = 90)	Controlo com simulação (N = 31)	Aflibercept 2 mg (N = 90)	Controlo com simulação Aflibercept 2 mg (N = 31)
Alteração média da BCVA ^{B)} medida pela tabela da pontuação de letras ETDRS em relação ao valor inicial (DP) ^{B)}	12,1 (8,3)	-2,0 (9,7)	13,5 (8,8)	3,9 (14,3)
Diferença na média pelos mínimos quadrados ^{C,D,E)} (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 ^{D,F)} (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) 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)

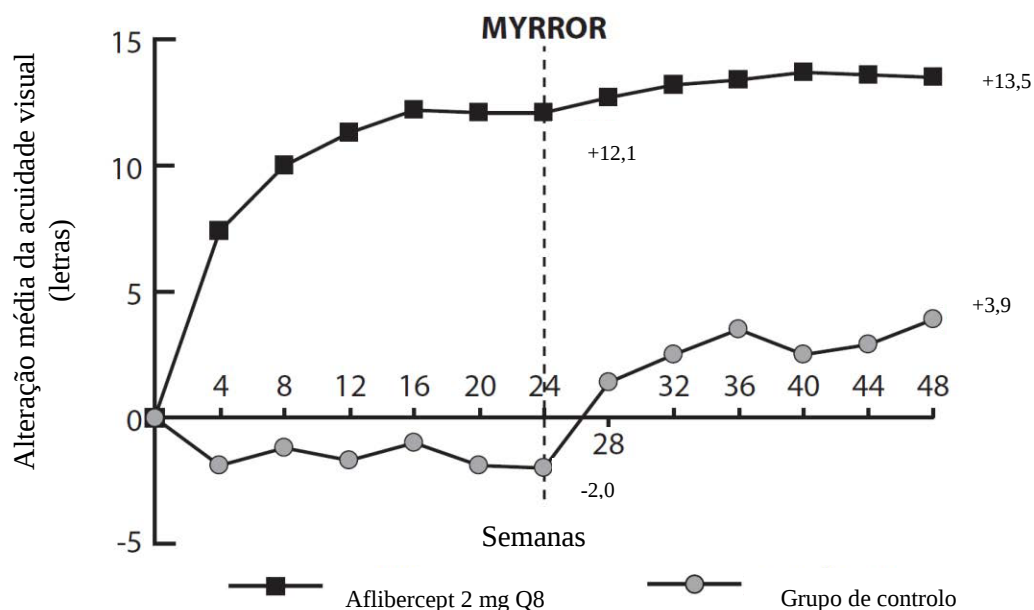


Figura 5: Alteração média desde o início até à semana 48 na Acuidade Visual por grupo de tratamento para o estudo MYRROR (Conjunto de Todas as Análises, LOCF)

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com aflibercept 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

O aflibercept 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 intravítrea 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 intravítrea de 2 mg, e foram indetetáveis duas semanas após a administração em quase todos os doentes. O aflibercept não se acumula no plasma quando administrado por via intravítrea 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 intravítrea 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). 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 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 indetetáveis antes da próxima administração.

Eliminação

Como Opuviz 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 aflibercept em doentes com compromisso renal.

A análise farmacocinética de doentes no estudo VIEW 2, 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 intravítrea a cada 4 ou 8 semanas.

Observaram-se resultados semelhantes em doentes com OVCR no estudo GALILEO, em doentes com EMD no estudo VIVID^{DME} 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 a partir de níveis de exposição sistémica considerados suficientemente excessivos em relação ao nível máximo de exposição humana, após administração intravítrea na dose clínica prevista, pelo que se revelam pouco pertinentes para a utilização clínica.

Observaram-se erosões e ulcerações do epitélio respiratório nos cornetos nasais, em macacos tratados com aflibercept por administração intravítrea, com exposições sistémicas que excedem a exposição humana máxima. A exposição sistémica baseada na C_{max} e na AUC do aflibercept livre foram cerca de 200 e 700 vezes mais elevadas, respetivamente, em comparação com os valores correspondentes observados no ser humano após uma dose intravítrea 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_{max} e na AUC, respetivamente.

Não se estudaram os efeitos sobre o potencial mutagénico e carcinogénico do 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_{max} e na AUC cumulativa do aflibercept livre foram, respetivamente, cerca de 17 e 10 vezes mais elevadas, em comparação com os valores correspondentes observados no ser humano após uma dose intravítrea 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_{max} e na AUC do aflibercept livre observadas com a dose intravenosa de 3 mg/kg, as exposições sistémicas foram, respetivamente, do cerca de 4900 e 1500 vezes mais elevadas, do que a exposição observada no ser humano após uma dose intravítrea de 2 mg. Todas as alterações foram reversíveis.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Di-hidrogenofosfato de sódio, di-hidratado (para ajuste do pH)
Hidrogenofosfato dissódico, di-hidratado (para ajuste do pH)
Sacarose
Polissorbato 20 (E 432)
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

43 meses

6.4 Precauções especiais de conservação

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

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

O frasco para injetáveis não aberto pode ser conservado fora do frigorífico, à temperatura ambiente até 30 °C, durante um período de até 3 dias. Após abertura do frasco para injetáveis, prossiga em condições assépticas.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagem do frasco para injetáveis apenas

Solução num frasco para injetáveis (vidro tipo I) com uma rolha (borracha butílica). Cada frasco para injetáveis contém um volume extraível de, pelo menos, 0,1 ml. Embalagem com apresentação de 1 frasco para injetáveis.

Embalagem do frasco para injetáveis + agulha com filtro

Solução num frasco para injetáveis (vidro tipo I) com uma rolha (borracha butílica) e uma agulha com filtro de 5 micron e calibre 18 G x 1½ polegada. 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 aflibercept (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.

Embalagem do frasco para injetáveis apenas

Para preparação e injeção intravítrea, são necessários os seguintes dispositivos médicos de utilização única:

- uma agulha com filtro de 5 µm (18 G x 1½")
- uma agulha de injeção (30 G x ½")
- uma seringa estéril de 1 ml (incluindo uma marcação de 0,05 ml)

Estes dispositivos médicos não estão incluídos nesta embalagem.

Embalagem do frasco para injetáveis + agulha com filtro

Para preparação e injeção intravítrea, são necessários os seguintes dispositivos médicos de utilização única:

- uma agulha com filtro de 5 µm (18 G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, fornecida)
- uma agulha de injeção (30 G x ½", não incluída nesta embalagem)
- uma seringa estéril de 1 ml (incluindo uma marcação de 0,05 ml, não incluída nesta embalagem)

Agulha com filtro:

Agulha com filtro, não é para injeção cutânea. Não autoclave a agulha com filtro.

Não utilize se a embalagem individual estiver danificada. Elimine a agulha com filtro utilizada num recipiente aprovado para objetos cortantes.

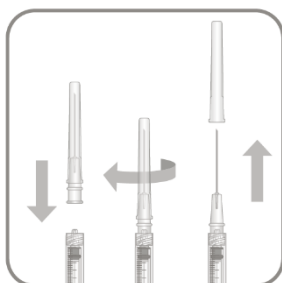
Atenção: A reutilização da agulha com filtro pode causar infecções ou outras doenças/lesões. Para a injeção intravítrea deve ser utilizada uma agulha de injeção de calibre 30 G x ½ polegada.

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.

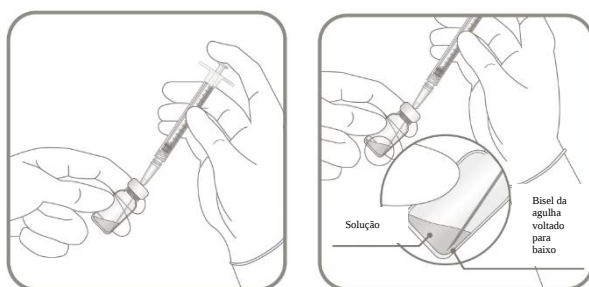


2. Encaixe a agulha com filtro de 5 microns e calibre 18 G x 1½ polegada numa seringa estéril de 1 ml.



3. Insira a agulha com filtro no centro da rolha do frasco para injetáveis até a agulha estar completamente inserida no frasco para injetáveis e a ponta tocar no fundo ou no extremo inferior do frasco para injetáveis.

4. Utilizando técnica assética, extraia todo o conteúdo do frasco para injetáveis de Opuviz para dentro da seringa, mantendo o frasco para injetáveis na posição direita, mas com uma ligeira inclinação para facilitar uma extração completa. Para impedir a entrada de ar, assegure-se de que o bisel da agulha com filtro está submerso no líquido. Continue a inclinar o frasco para injetáveis durante a extração,



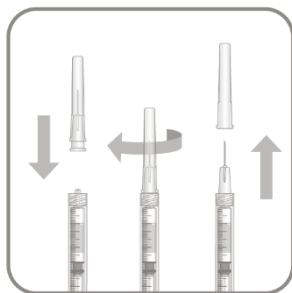
mantendo o bisel da agulha com filtro submerso no líquido.

5. Assegure-se que a haste do êmbolo está suficientemente puxada para trás ao esvaziar o frasco para injetáveis, de modo a esvaziar a agulha com filtro por completo.

6. Retire a agulha com filtro e elimine-a de forma apropriada.

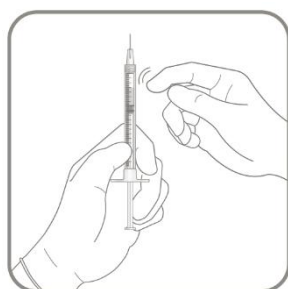
Nota: Não utilize a agulha com filtro para a injeção intravítrea.

7. Utilizando técnica assética, enrosque com firmeza uma agulha de injeção de 30 G x ½ polegada

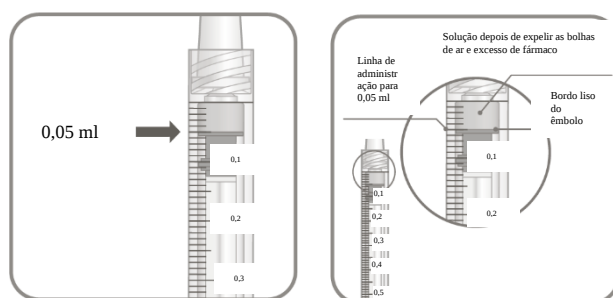


na ponta da seringa.

8. Segurando na seringa com a agulha voltada para cima, verifique se a seringa tem bolhas. Se existirem bolhas, bata cuidadosamente com o seu dedo na seringa até as bolhas virem para cima.



9. Elimine todas as bolhas e rejeite o excesso de medicamento pressionando lentamente no êmbolo, de modo a que o bordo achatado do êmbolo fique alinhado com a linha que marca 0,05 ml na seringa.



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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Países Baixos

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

EU/1/24/1865/001
EU/1/24/1865/002

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

Data da primeira autorização: 13 novembro 2024

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>.

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

2. NOME DO MEDICAMENTO

Opuviz 40 mg/ml solução injetável numa seringa pré-cheia.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml de solução injetável contém 40 mg de aflibercept*.

Uma seringa pré-cheia contém um volume extraível de, pelo menos 0,1 ml, equivalente a, pelo menos, 4 mg de aflibercept. Isto proporciona uma quantidade utilizável para administração de uma dose única de 0,05 ml contendo 2 mg de aflibercept em doentes adultos.

*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

Opuviz 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

Opuviz é apenas para injeção intravítrea.

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

Posologia

DMI húmida

A dose recomendada para Opuviz é de 2 mg de aflibercept, equivalente a 0,05 ml.

O tratamento com Opuviz 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 prolongar” (“*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 deteriore, 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 Opuviz é de 2 mg de aflibercept, 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, Opuviz deve ser interrompido.

O tratamento mensal continua até a acuidade visual máxima ser atingida e/ou não existirem 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 deteriore, 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 fluoresceínica).

Edema macular diabético

A dose recomendada para Opuviz é de 2 mg de aflibercept, equivalente a 0,05 ml.

O tratamento com Opuviz 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 deteriore, 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, Opuviz deve ser interrompido.

Neovascularização coroideia miópica

A dose recomendada para Opuviz é de uma única injeção intravítrea de 2 mg de aflibercept, equivalente a 0,05 ml.

Poderão ser administradas doses adicionais se os resultados visuais e/ou anatómicos indicarem que a doença persiste. As recorrências devem ser tratadas como uma 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 aflibercept em doentes com compromisso hepático e/ou renal.

Os dados disponíveis não sugerem a necessidade de ajustes posológicos com aflibercept 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.

Modo de administração

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

Imediatamente após a injeção intravítrea, 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 ótico ou tonometria. Se necessário, deverá estar disponível equipamento estéril para paracentese.

Após a injeção intravítrea, 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).

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

Adultos

A seringa pré-cheia contém mais do que a dose recomendada de 2 mg de aflibercept (equivalente a 0,05 ml de solução injetável). O volume extraível da seringa é a quantidade que pode ser expelida da seringa e não é para ser utilizado no total. Para a seringa pré-cheia de Opuviz, 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 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 o bordo superior abaixo da cúpula da rolha de borracha com o marcador de dose translúcido na seringa** (equivalente a 0,05 ml, i.e., 2 mg de aflibercept) (ver secções 4.9 e 6.6).

A agulha de injeção deve ser inserida 3,5-4,0 mm posteriormente 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; deve utilizar-se um local escleral diferente para as injeções subsequentes.

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

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa aflibercept 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 intravítrea

As injeções intravítreas, incluindo as injeções com aflibercept, foram associadas com endoftalmite, inflamação intraocular, descolamento regmatogénico da retina, rasgaduras da retina e catarata traumática iatrogénica (ver secção 4.8). Ao administrar Opuviz, têm de ser sempre utilizadas técnicas de injeção assépticas 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 infeção. Os doentes adultos devem ser instruídos a comunicar imediatamente quaisquer sintomas sugestivos de endoftalmite ou qualquer dos acontecimentos acima mencionados.

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

Observaram-se aumentos da pressão intraocular num período de 60 minutos após injeção intravítrea, incluindo injeções com o aflibercept (ver secção 4.8). São necessárias precauções especiais em doentes com glaucoma mal controlado (não administrar o aflibercept enquanto a pressão intraocular for ≥ 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 o aflibercept (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 intravítrea 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 aflibercept, 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, o 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 aflibercept 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 o aflibercept, 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 ≥ 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.
- O aflibercept 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 intravítrea de aflibercept (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.

O aflibercept não foi estudado em doentes com infeções sistémicas ativas ou em doentes com afeções oculares concomitantes, tais como descolamento da retina ou buracos maculares. Também não existe experiência do tratamento com aflibercept 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 aflibercept 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 polissorbatos 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 aflibercept 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 até, pelo menos, 3 meses após a última injeção intravítrea de aflibercept (ver secção 4.4).

Gravidez

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

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

Embora a exposição sistémica após administração ocular seja muito baixa, Opuviz 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 aflibercept pode ser excretado no leite humano em níveis baixos. O aflibercept é uma grande molécula de proteína e é expectável que a quantidade de medicamento absorvida pelo lactente seja mínima. Os efeitos de aflibercept num recém-nascido/lactente em amamentação são desconhecidos.

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

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos da injeção com aflibercept 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 3102 doentes constituiu a população de segurança nos oito estudos de fase III. Entre estes, 2501 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 1900 injeções intravítreas com aflibercept 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 aflibercept) 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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), desconhecida (não podem ser calculada a partir dos dados disponíveis).

As reações adversas medicamentosas estão 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, Uveíte, 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/anafilactóides 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 aflibercept.

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 intravítrea de inibidores do VEGF.

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

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

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

O aflibercept 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, conseqüentemente, 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 corioideia 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 aflibercept (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 VIEW 1, observaram-se diminuições médias da CRT na tomografia de coerência ótica (OCT) (-130 e -129 micrómetros na semana 52 nos grupos de estudo de 2 mg de aflibercept, a cada dois meses, e de 0,5 mg de ranibizumab todos os meses, respetivamente). No ponto de observação de 52 semanas no estudo VIEW 2, observaram-se também diminuições médias da CRT na OCT (-149 e -139 micrómetros nos grupos de estudo de 2 mg de aflibercept, 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 aflibercept, 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 micrones 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 aflibercept 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 micrones, 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 aflibercept 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 micrones; GALILEO na OVCR: -449 vs. -169 micrones; VIBRANT na ORVR: -280 vs. -128 micrones). 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 aflibercept, a maioria dos quais foram classificados como tendo diabetes do tipo II, observou-se uma resposta rápida e robusta da morfologia (CRT, nível EGRD).

Nos estudos VIVID^{DME} e VISTA^{DME}, foi observada nos doentes tratados com aflibercept, 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 micrones nos grupos do aflibercept 2Q8 e de -66,2 e -73,3 micrones nos grupos de controlo, respetivamente. Na semana 100, a diminuição manteve-se com -195,8 e -191,1 micrones nos grupos do aflibercept 2Q8 e com -85,7 e -83,9 micrones nos grupos de controlo, nos estudos VIVID^{DME} e VISTA^{DME}, respetivamente.

Avaliou-se uma melhoria ≥ 2 etapas na Escala de Gravidade da Retinopatia Diabética (EGRD) de maneira pré-especificada nos estudos VIVID^{DME} e VISTA^{DME}. A pontuação EGRD foi classificável em 73,7% dos doentes no estudo VIVID^{DME} e em 98,3% dos doentes no estudo VISTA^{DME}. Na semana 52, 27,7% e 29,1% nos grupos do aflibercept 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 do aflibercept 2Q8 e de 8,2% e 15,6% nos grupos de controlo.

O estudo VIOLET comparou três regimes posológicos de aflibercept 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, seguidas 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 micrones na semana 52 e 2,3, -13,9 e - 15,5 micrones 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 aflibercept 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 do aflibercept na semana 24 (-79 micrones e -4 micrones no grupo de tratamento com aflibercept 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 do aflibercept foram avaliadas em dois estudos aleatorizados, multicêntricos, com dupla ocultação, controlados com controlo ativo em doentes com DMI húmida (VIEW 1 e VIEW 2), com um total de 2412 doentes tratados e avaliados quanto à eficácia (1817 com aflibercept). As idades dos doentes variaram entre 49 e 99 anos, com uma média de 76 anos. Nestes estudos clínicos, aproximadamente 89% (1616/1817) dos doentes aleatorizados para tratamento com o aflibercept tinham uma idade igual ou superior a 65 anos e, aproximadamente, 63% (1139/1817) 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) aflibercept administrado na dose de 2 mg a cada 8 semanas após 3 doses mensais iniciais (aflibercept 2Q8);
- 2) aflibercept administrado na dose de 2 mg a cada 4 semanas (aflibercept 2Q4);
- 3) aflibercept administrado na dose de 0,5 mg a cada 4 semanas (aflibercept 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 VIEW 1, na semana 52, 95,1% dos doentes no grupo do aflibercept 2Q8 manteve a visão em comparação com 94,4% dos doentes do grupo do ranibizumab 0,5Q4. No estudo VIEW 2, na semana 52, 95,6% dos doentes no grupo do aflibercept 2Q8 manteve a visão em comparação com 94,4% dos doentes do grupo do ranibizumab 0,5Q4. Em ambos os estudos, demonstrou-se a não inferioridade e a equivalência clínica do aflibercept em relação ao grupo do ranibizumab 0,5Q4.

Os resultados detalhados da análise combinada de ambos os estudos estão 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 VIEW 1 e VIEW 2^{B)}

Resultados de eficácia	Aflibercept 2Q8 ^{E)} (Aflibercept na dose de 2 mg a cada 8 semanas após 3 doses mensais iniciais) (N = 607)		Ranibizumab 0,5Q4 (ranibizumab na dose de 0,5 mg a cada 4 semanas) (N = 595)	
	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 em relação ao valor inicial (PPS ^{A)})	95,33% ^{B)}	92,42%	94,42% ^{B)}	91,60%
Diferença ^{C)} (IC 95%) ^{D)}	0,9% (-1,7; 3,5) ^{F)}	(0,8%) (-2,3; 3,8) ^{F)}		
Alteração média da BCVA medida pela pontuação de letras na tabela ETDRS ^{A)} em relação ao valor inicial	8,40	7,62	8,74	7,89
Diferença na alteração média dos LS ^{A)} (letras na tabela ETDRS) ^{C)} (IC 95%) ^{D)}	-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 ^{C)} (IC 95%) ^{D)}	-1,5% (-6,8; 3,8)	1,8% (-3,5; 7,1)		

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

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

LS: Médias pelos mínimos quadrados obtidas por ANCOVA

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

^{B)} *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

^{C)} A diferença corresponde ao grupo do aflibercept menos o valor do grupo do ranibizumab. Um valor positivo é a favor do aflibercept.

^{D)} Intervalo de confiança (IC) calculado por aproximação normal

^{E)} Após início do tratamento com três doses mensais

^{F)} Um intervalo de confiança totalmente situado acima de -10% indica uma não inferioridade do aflibercept em relação ao ranibizumab

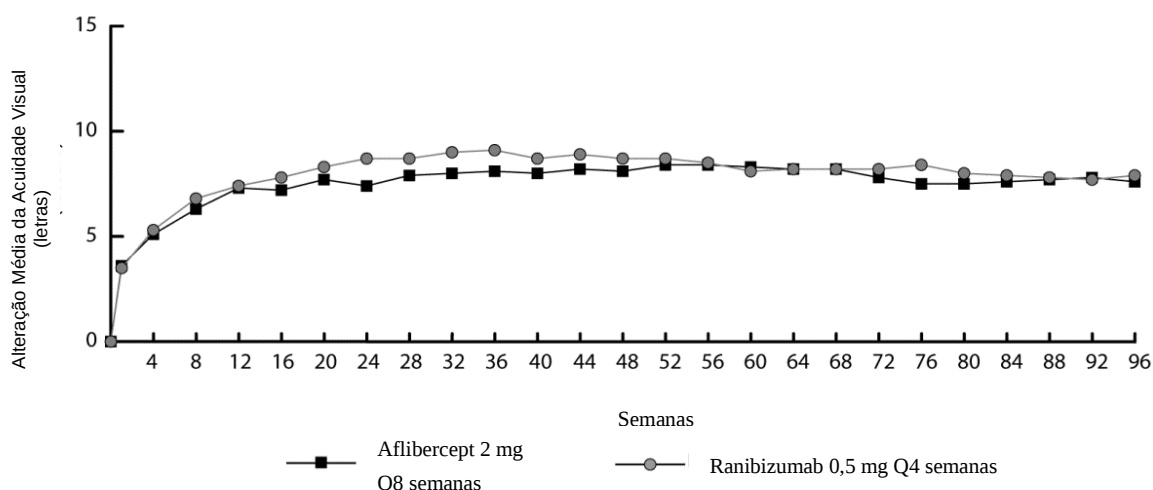


Figura 1: Alteração média da Acuidade Visual desde os valores iniciais até à semana 96 em relação aos dados combinados dos estudos View 1 e View 2

Na análise de dados combinados do VIEW 1 e VIEW 2, o aflibercept demonstrou alterações clinicamente significativas do parâmetro de avaliação 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 de 96 semanas, aleatorizado, aberto, realizado em 247 doentes japoneses não submetidos a tratamento para a DMI húmida, concebido para avaliar a eficácia e segurança do aflibercept 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 aflibercept 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) aflibercept em “tratar e estender” (“*treat- and-extend*”) com ajustes de 2 semanas e 2) aflibercept em “tratar e estender” (“*treat- and-extend*”) com ajustes 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 ≥ 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 ajustes 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 ≥ 15 letras nos dois braços de tratamento foi semelhante (96,7% no grupo de ajuste de 2 semanas e 95,9% no grupo de ajuste de 4 semanas). A proporção de doentes que ganhou ≥ 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 de 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 nos grupos de ajuste 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 de 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 de 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 e 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 VIEW 1 e VIEW 2.

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 do 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. A 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 do aflibercept 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 aflibercept). 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 aflibercept 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 aflibercept 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-especificados, 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 aflibercept 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 estão apresentados na Tabela 3 e Figura 2 seguintes.

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

Resultados de eficácia	COPERNICUS						GALILEO					
	24 semanas		52 semanas		100 semanas		24 semanas		52 semanas		76 semanas	
	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 114)	Controlo (N = 73)	Aflibercept 2 mg (N = 114)	Controlo ^{E)} (N = 73)	Aflibercept ^{F)} 2 mg (N = 114)	Controlo ^{E,F)} (N = 73)	Aflibercept ^t 2 mg Q4 (N = 103)	Controlo (N = 68)	Aflibercept 2 mg (N = 103)	Controlo (N = 68)	Aflibercept ^{G)} 2 mg (N = 103)	Controlo ^{G)} (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 ^{A,B,E)} (IC 95%) valor-de 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 ^{C)} medida pela pontuação de letras na tabela ETDRS ^{C)} 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) ^{A,C,D,E)} (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 aflibercept 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) 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 aflibercept 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 do aflibercept 2 mg foi administrado aflibercept 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 do aflibercept 2 mg foi administrado aflibercept 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.

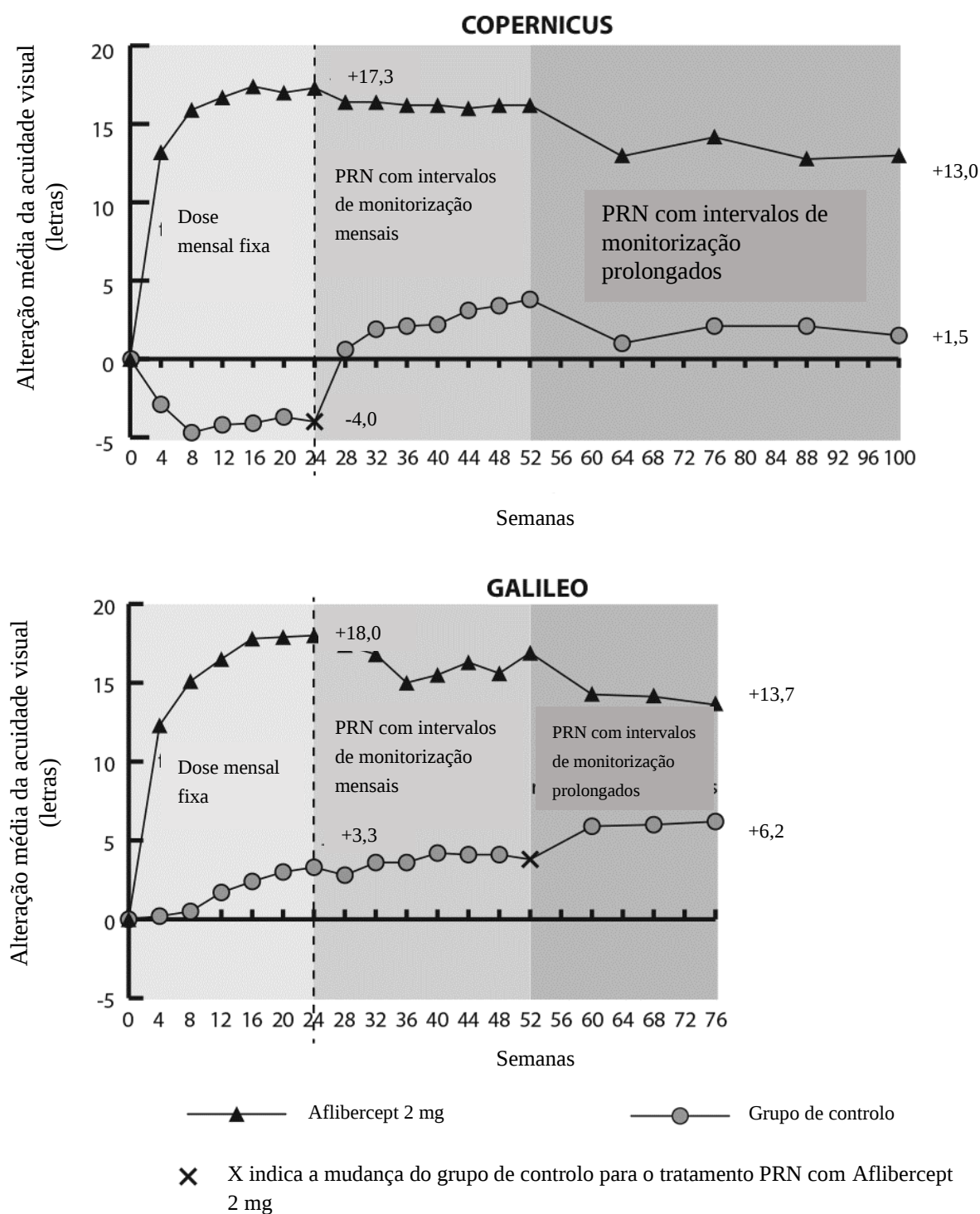


Figura 2: Alteração média desde o valor inicial até à semana 76/100 na Acuidade Visual por grupo de tratamento para os estudos COPERNICUS e GALILEO (Conjunto de Todas as Análises)

No GALILEO, 86,4% (n=89) no grupo do aflibercept e 79,4% (n=54) no grupo de simulação da administração do fármaco foram sujeitos a perfusão na OVCR, no início. Na semana 24, isto correspondeu a 91,8% (n=89) no grupo do aflibercept 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 do aflibercept e 84,0% (n=42) no grupo de simulação da administração do fármaco.

No COPERNICUS, 67,5% (n=77) no grupo do aflibercept e 68,5% (n=50) no grupo de simulação da administração do fármaco foram sujeitos a perfusão na OVRC, no início. Na semana 24 isto correspondeu a 87,4% (n=90) no grupo do aflibercept 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 do aflibercept 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 receberem aflibercept a partir da semana 24.

Nos subgrupos de doentes sujeitos e não sujeitos a perfusão, o efeito benéfico do tratamento com aflibercept na função visual foi semelhante aos 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, o aflibercept 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 aflibercept 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 aflibercept). 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 aflibercept 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 aflibercept, 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 aflibercept, 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 de doentes que ganharam, pelo menos, 15 letras em BCVA na semana 24 comparativamente aos valores iniciais e o grupo do aflibercept 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 aflibercept. 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 de laser, a partir da semana 24 (controlo ativo/grupo do aflibercept 2 mg), foi administrado tratamento de reforço com aflibercept 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 estão 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	
	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 91)	Controlo ativo (laser) (N = 90)	Aflibercept 2 mg Q8 (N = 91)^{D)}	Controlo ativo (laser)/Aflibercept 2 mg^{E)} (N = 90)
Proporção de doentes com ganho ≥ 15 letras em relação ao valor inicial (%)	52,7%	26,7%	57,1%	41,1%
Diferença ponderada ^{A,B} (%) (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 ^{A,C} (IC 95%) valor-p	10,5 (7,1;14,0) p<0,0001		5,2 (1,7; 8,7) p=0,0035 ^{F)}	

^{A)} A diferença corresponde ao aflibercept 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 de BCVA inicial ($> 20/200$ e $\leq 20/200$)

^{C)} Diferença média pelos mínimos quadrados e intervalo de confiança (IC) 95% com base num modelo por ANCOVA, com o grupo de tratamento, a categoria de 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 aflibercept, 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 aflibercept se tivessem, pelo menos, um critério pré-especificado de elegibilidade. No total, 67 indivíduos neste grupo receberam o tratamento de recurso com aflibercept. O regime fixo de tratamento de recurso com aflibercept era três administrações de aflibercept 2 mg, de 4 em 4 semanas, seguido de injeções de 8 em 8 semanas

^{F)} Valor-p nominal

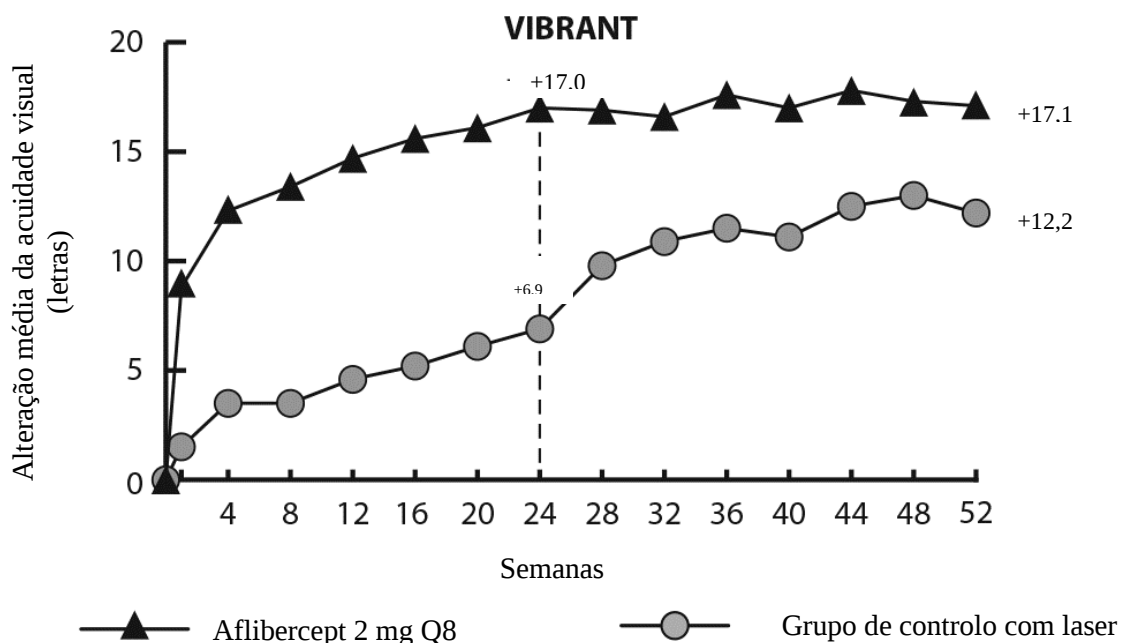


Figura 3: Alteração média da BCVA medida pela pontuação de letras na tabela ETDRS desde o início até à semana 52 no estudo VIBRANT

No início, a proporção de doentes sujeitos a perfusão no grupo do aflibercept e no grupo de laser foi de 60% e 68%, respetivamente. Na semana 24, estas proporções foram de 80% e 67%, respetivamente. No grupo do aflibercept, a proporção de doentes sujeitos a perfusão manteve-se até à semana 52. No grupo de laser, quando os doentes foram elegíveis para o tratamento de recurso com aflibercept, 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 do aflibercept foram avaliadas em dois estudos aleatorizados, multicêntricos, com dupla simulação, controlados com comparador ativo, em doentes com EMD (VIVID^{DME} e VISTA^{DME}). Um total de 862 doentes, 576 com aflibercept, 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 aflibercept 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) aflibercept administrado na dose de 2 mg de 8 em 8 semanas após 5 injeções mensais iniciais (aflibercept 2Q8),
- 2) aflibercept administrado na dose de 2 mg de 4 em 4 semanas (aflibercept 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 do aflibercept podiam receber laser e os doentes no grupo de controlo podiam receber aflibercept.

Em ambos os estudos, o objetivo de eficácia primário consistiu na alteração média da BCVA na semana 52 e ambos os grupos de aflibercept 2Q8 e aflibercept 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^{DME} e VISTA^{DME} estão 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^{DME} e VISTA^{DME}

Resultados de eficácia	VIVID ^{DME}						VISTA ^{DME}					
	52 Semanas			100 Semanas			52 Semanas			100 Semanas		
	Aflibercept 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 136)	Controlo ativo (laser) (N = 132)	Aflibercept 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 136)	Controlo ativo (laser) (N = 132)	Aflibercept 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 154)	Controlo ativo (laser) (N = 154)	Aflibercept 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 154)	Controlo ativo (laser) (N = 154)
Alteração média da BCVA medida pela pontuação de letras na tabela ETDRS ^E 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 ^{B,C,E} (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 ^{D,C,E} (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)	

^A Após início do tratamento com 5 injeções mensais

^B A 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 o VIVID^{DME} e antecedentes de EM e/ou AVC como fator para o VISTA^{DME}

^C A diferença é o grupo do aflibercept menos o grupo de controlo ativo (laser)

^D 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) for VIVID^{DME} e história clínica de EM ou AVC para o VISTA^{DME}

^E 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

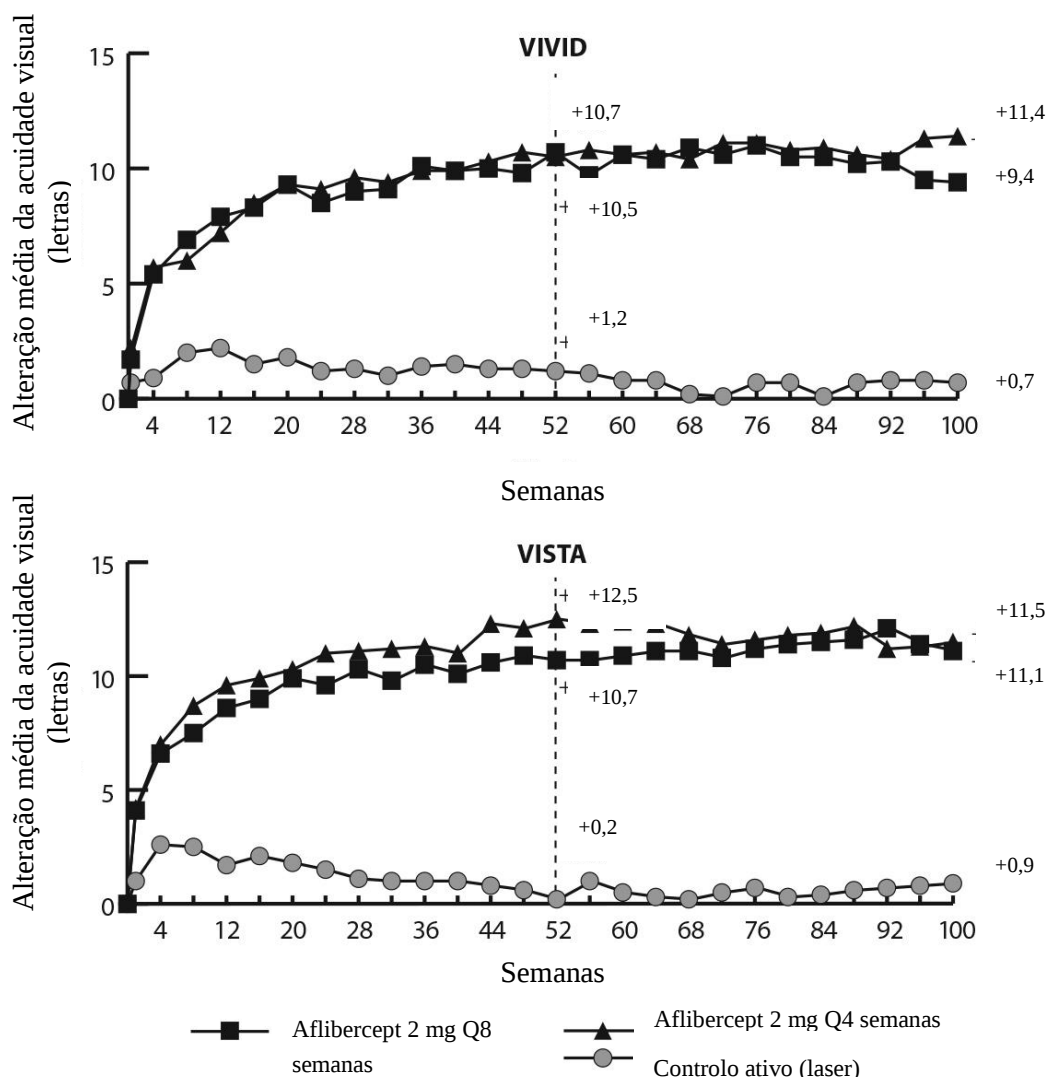


Figura 4: Alteração média da BCVA medida pela pontuação de letras na tabela ETDRS desde o início até à semana 100 nos estudos VIVID^{DME} e VISTA^{DME}

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^{DME} e VISTA^{DME}, 36 (9%) e 197 (43%) doentes receberam terapêutica anti-VEGF anterior, respetivamente, com um período de eliminação 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^{DME}, 217 (70,7%) dos doentes com aflibercept receberam injeções bilaterais de aflibercept até à semana 100; no estudo VIVID^{DME}, 97 (35,8%) dos doentes com aflibercept 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 do aflibercept (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 do aflibercept 2Q8 no VIVID^{DME} e

VISTA^{DME}, enquanto que a eficácia geral no grupo de tratamento do aflibercept no Protocolo T foi comparável ao grupo do aflibercept 2Q8 no VIVID^{DME} e VISTA^{DME}. 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 a incidência global dos acontecimentos adversos oculares e não oculares (incluindo ATEs) foi comparável 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 aflibercept 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, seguidas por uma dose a cada 2 meses. O estudo avaliou a não inferioridade do aflibercept 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 prolongados, com base nos resultados anatómicos e clínicos) e aflibercept 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 aflibercept 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 do aflibercept foram avaliadas num estudo aleatorizado, multicêntrico, com dupla ocultação, com controlo com simulação da administração do fármaco, em doentes asiáticos sem exposição anterior, com NVC miópica. Um total de 121 doentes foram tratados e avaliados quanto à eficácia (90 com aflibercept). As idades dos doentes variaram entre 27 e 83 anos, com uma média de 58 anos. No estudo de NVC miópica, aproximadamente, 36% (33/91) dos doentes aleatorizados para o tratamento com aflibercept 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 para receberem 2 mg de aflibercept por via intravítrea 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 aflibercept. 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 os grupos de tratamento foi estatisticamente significativa a favor do aflibercept, no que respeita ao objetivo de eficácia primário (alteração da 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 MYRROR estão apresentados abaixo na Tabela 6 e Figura 5.

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

Resultados de eficácia	MYRROR			
	24 semanas		48 semanas	
	Aflibercept 2 mg (N = 90)	Controlo com simulação (N = 31)	Aflibercept 2 mg (N = 90)	Controlo com simulação Aflibercept 2 mg (N = 31)
Alteração média da BCVA ^{B)} medida pela tabela da pontuação de letras ETDRS em relação ao valor inicial (DP) ^{B)}	12,1 (8,3)	-2,0 (9,7)	13,5 (8,8)	3,9 (14,3)
Diferença na média pelos mínimos quadrados ^{C,D,E)} (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 ^{D,F)} (IC 95%)	29,2% (14,4; 44,0)		21,0% (1,9; 40,1)	

G) LOCF: Última observação transportada

H) 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

I) LS: Médias pelos mínimos quadrados obtidas por ANCOVA

J) IC: Intervalo de confiança

K) 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.

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

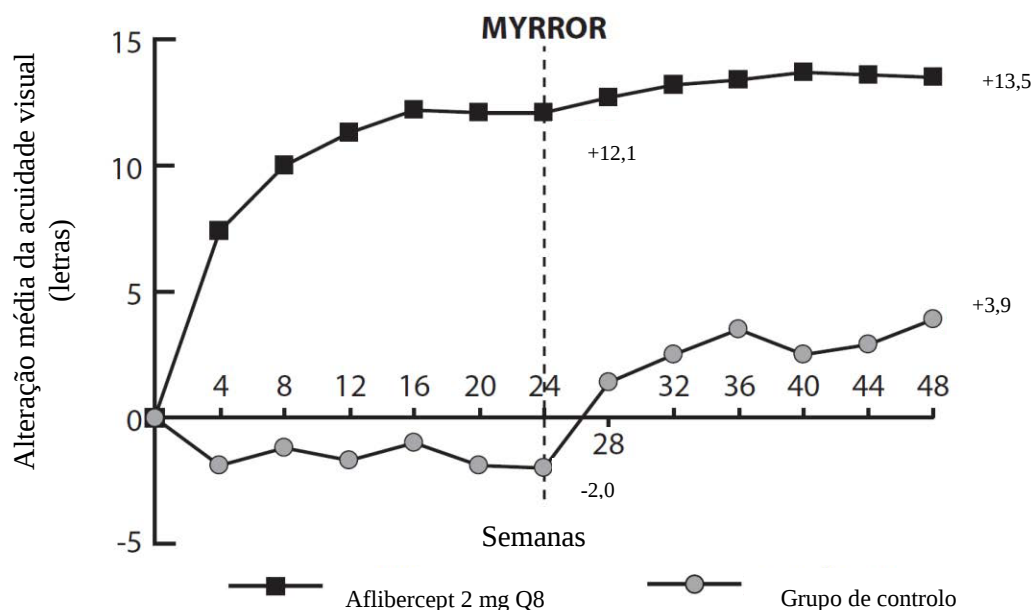


Figura 5: Alteração média desde o início até à semana 48 na Acuidade Visual por grupo de tratamento para o estudo MYRROR (Conjunto de Todas as Análises, LOCF)

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com aflibercept 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

O aflibercept 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 intravítrea 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 intravítrea de 2 mg, e foram indetetáveis duas semanas após a administração em quase todos os doentes. O aflibercept não se acumula no plasma quando administrado por via intravítrea 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 intravítrea 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). 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 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 indetetáveis antes da próxima administração.

Eliminação

Como Opuviz 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 aflibercept em doentes com compromisso renal.

A análise farmacocinética de doentes no estudo VIEW 2, 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 intravítrea a cada 4 ou 8 semanas.

Observaram-se resultados semelhantes em doentes com OVCR no estudo GALILEO, em doentes com EMD no estudo VIVID^{DME} 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 a partir de níveis de exposição sistémica considerados suficientemente excessivos em relação ao nível máximo de exposição humana, após administração intravítrea na dose clínica prevista, pelo que se revelam pouco pertinentes para a utilização clínica.

Observaram-se erosões e ulcerações do epitélio respiratório nos cornetos nasais, em macacos tratados com aflibercept por administração intravítrea, com 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 o aflibercept livre foi 42 e 56 vezes mais elevada com base na C_{max} e na AUC, em comparação com os valores correspondentes observados em doentes adultos, e 2 vezes mais elevada com base na C_{max} , em comparação com os valores correspondentes observados em bebés prematuros.

Não se estudaram os efeitos sobre o potencial mutagénico e carcinogénico do 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_{max} e na AUC cumulativa do aflibercept livre foram, respetivamente, cerca de 17 e 10 vezes mais elevadas, em comparação com os valores correspondentes observados no ser humano após uma dose intravítrea 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_{max} e na AUC do aflibercept livre observadas com a dose intravenosa de 3 mg/kg, as exposições sistémicas foram, respetivamente, de cerca de 4900 e 1500 vezes mais elevadas, do que a exposição observada no ser humano após uma dose intravítrea de 2 mg. Todas as alterações foram reversíveis.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Di-hidrogenofosfato de sódio, di-hidratado (para ajuste do pH)
Hidrogenofosfato dissódico, di-hidratado (para ajuste do pH)
Sacarose
Polissorbato 20 (E 432)
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

29 meses

6.4 Precauções especiais de conservação

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

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

O blister não aberto pode ser conservado fora do frigorífico, a uma temperatura inferior a 30 °C, durante um máximo de 3 dias. Após abertura do blister, prossiga em condições assépticas.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Solução em seringa pré-cheia (polímero de ciclo-olefina) com um marcador de dose, uma rolha do êmbolo (borracha de isopreno-isobuteno clorinada) e um adaptador de fecho Luer com uma tampa na ponta (borracha de isopreno-isobuteno clorinada). Cada seringa pré-cheia contém um volume extraível de, pelo menos, 0,1 ml. Embalagem com apresentação de 1 seringa pré-cheia.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A seringa pré-cheia é apenas para utilização única apenas num olho. A extração de doses múltiplas de uma seringa pré-cheia poderá aumentar o risco de contaminação e infeção subsequente.

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 aflibercept (equivalente a 0,05 ml) para doentes adultos. Ver a secção seguinte “Utilização na população adulta”.

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.

Para a injeção intravítrea deve ser utilizada uma agulha de injeção de calibre 30 G x ½ polegada (não fornecida).

Nota: A dose tem de ser definida para 0,05 ml.

Instruções de utilização da seringa pré-cheia:

Descrição do dispositivo

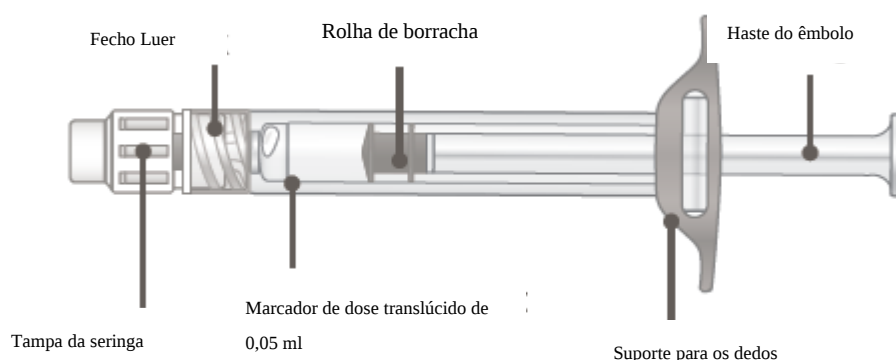


Figura 1

A seringa pré-cheia contém mais volume do que a dose recomendada (0,05 ml); uma parte do volume contido na seringa tem de ser eliminado antes da administração.

Passo 1: Preparar

- Assegure-se que a sua embalagem contém uma seringa pré-cheia, estéril, numa manga selada.
- Mantenha a seringa na manga estéril até estar pronto para utilizar.
- Descole a tampa da manga da seringa e retire a seringa utilizando técnica assética.

Passo 2: Inspeccionar a seringa

- Opuviz deve ser incolor a amarelo pálido.
- **Não** utilize a seringa pré-cheia se:
 - estiverem visíveis partículas em suspensão, turvação ou alteração da cor.
 - a seringa estiver danificada.
 - a tampa da seringa não estiver completamente fechada.
 - a borracha cinzenta estiver visível na parte transparente da tampa da seringa ao segurar na seringa verticalmente ao nível dos olhos (ver Figura 2), o que indica que a seringa foi violada.

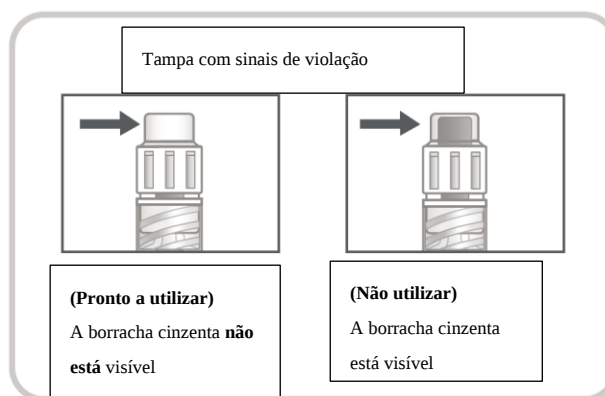


Figura 2

Passo 3: Retirar a tampa da seringa

- Torça (**não** puxe ou parta) a tampa da seringa, segurando na seringa com uma mão e na tampa da seringa com o polegar e indicador da outra mão (ver Figura 3).

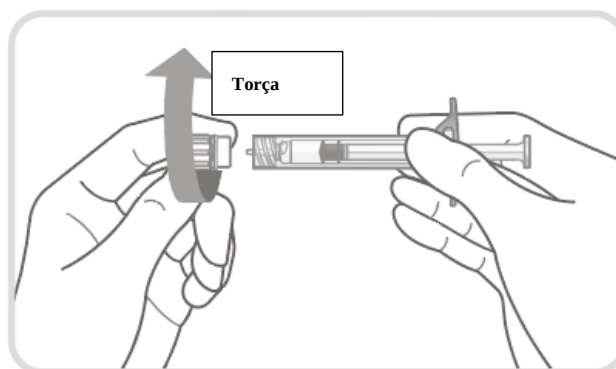


Figura 3

Passo 4: Encaixar a agulha

- Encaixe com firmeza uma agulha de injeção estéril de 30 G x ½ polegada na seringa enroscando-a bem no fecho Luer (ver Figura 4).
- Retire cuidadosamente a tampa da agulha puxando-a diretamente para fora quando estiver pronto para administrar Opuviz.

Nota: Não limpe a agulha em momento algum.

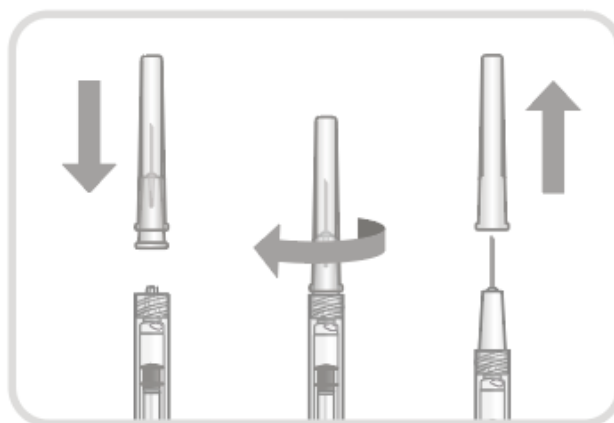


Figura 4

Passo 5: Deslocar as bolhas de ar

- Segure na seringa na vertical com a agulha voltada para cima.
- Se existirem quaisquer bolhas de ar, bata levemente na seringa com o seu dedo até à subida das bolhas de ar (ver Figura 5)

Nota: Não puxe a haste do êmbolo para trás em qualquer momento para evitar comprometer a esterilidade do produto.

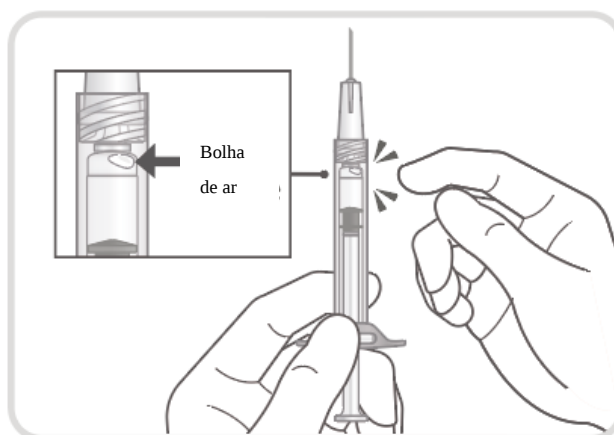


Figura 5

Passo 6: Expelir o ar e ajustar a dose do fármaco

- Segure na seringa ao nível dos olhos.
- Olhe cuidadosamente e localize o marcador de dose translúcido.
- Pressione cuidadosamente a haste do êmbolo até que o **bordo superior abaixo da cúpula** da rolha de borracha esteja alinhado com o marcador de dose translúcido de 0,05 ml (ver Figura 6).
- Poderá sentir resistência quando a rolha de borracha entrar em contacto com o marcador de dose. A resistência indica que se alcançou o volume de dose correto de Opuviz.

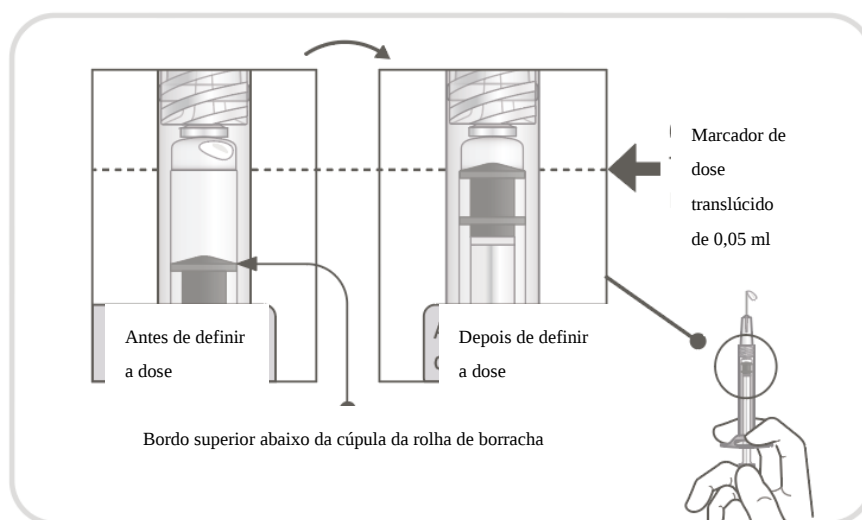


Figura 6

Passo 7: Injetar

- O procedimento de injeção deve ser efetuado em condições assépticas.
- Insira a agulha no local de injeção.
- Injete lentamente até a rolha de borracha chegar ao fundo da seringa para administrar o volume de 0,05 ml.
- Deve utilizar-se um local escleral diferente para as injeções subsequentes.

Passo 8: Eliminar

Nota: *Após a injeção, não volte a tapar a agulha com a tampa nem a desencaixe da seringa. Isto poderá levar a uma lesão por picada de agulha.*

- A seringa pré-cheia destina-se apenas a utilização única. A extração de doses múltiplas de uma seringa pré-cheia poderá aumentar o risco de contaminação e infecção subsequente.
- Elimine qualquer medicamento não usado ou a seringa usada juntamente com a agulha, de acordo com os requisitos locais ou num recipiente para eliminação de objetos cortantes.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Países Baixos

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

EU/1/24/1865/003

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

Data da primeira autorização: DD de mês de AAAA

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. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) 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. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) da(s) substância(s) ativa(s) de origem biológica

Samsung Biologics Co., Ltd.
300, Songdo bio-daero,
Yeonsu-gu, Incheon, 21987,
República da Coreia

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10,
2616 LR Delft,
Países Baixos

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 Opuviz. 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 Opuviz é comercializado, o titular da AIM assegura que todas as clínicas de oftalmologia onde se espera que Opuviz 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 intravítrea
- Pictograma relativo ao procedimento de injeção intravítrea
- Pacotes de informação destinada ao doente

No material educacional, a informação destinada ao médico contém os seguintes elementos chave:

- Técnicas de injeção intravítrea, incluindo a utilização de uma agulha 30 G e ângulo de injeção
- O frasco para injetáveis é apenas para utilização única
- A necessidade de expelir o excesso de volume da seringa antes de injetar Opuviz a fim de evitar uma sobredosagem
- Monitorização dos doentes após injeção intravítrea incluindo monitorização da acuidade visual e aumento da pressão intraocular pós-injeção
- Sinais chave e sintomas de acontecimentos adversos relacionados com a injeção intravítrea, 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 Opuviz

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 Opuviz
- Como se preparar para o tratamento com Opuviz
- Quais os passos que se seguem ao tratamento com Opuviz
- 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 Opuviz

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
EMBALAGEM EXTERIOR
Frasco para injetáveis + agulha com filtro

1. NOME DO MEDICAMENTO

Opuviz 40 mg/ml solução injetável em frasco para injetáveis
aflibercept

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

1 frasco para injetáveis contém 4 mg de aflibercept em 0,1 ml de solução (40 mg/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: di-hidrogenofosfato de sódio, di-hidratado; hidrogenofosfato dissódico, di-hidratado; sacarose; E 432; 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 (40 mg/ml).

Agulha com filtro de 18 G

Liberta 1 dose única de 2 mg/0,05 ml.

5. MODO E VIA(S) 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 (2 °C to 8 °C). 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**

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1865/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****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 + agulha com filtro

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Opuviz 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

Opuviz 40 mg/ml solução injetável em frasco para injetáveis
aflibercept

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

1 frasco para injetáveis contém 4 mg de aflibercept em 0,1 ml de solução (40 mg/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: di-hidrogenofosfato de sódio, di-hidratado; hidrogenofosfato dissódico, di-hidratado; sacarose; E 432; 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 (40 mg/ml).
Liberta 1 dose única de 2 mg/0,05 ml.

5. MODO E VIA(S) 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 (2 °C to 8 °C). 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**

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1865/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****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

Opuviz 40 mg/ml injeção
afibercept
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
Seringa pré-cheia

1. NOME DO MEDICAMENTO

Opuviz 40 mg/ml solução injetável em seringa pré-cheia
aflibercept

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

1 seringa pré-cheia contém 4 mg de aflibercept em 0,1 ml de solução (40 mg/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: E 432; di-hidrogenofosfato de sódio, di-hidratado; hidrogenofosfato dissódico, di-hidratado; sacarose; água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

1 seringa pré-cheia contém 4 mg de aflibercept em 0,1 ml de solução (40 mg/ml).
Liberta 1 dose única de 2 mg/0,05 ml.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Uso intravítreo.
Apenas para utilização única.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Abra o blister estéril apenas na 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 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**

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1865/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****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

Opuviz 40 mg/ml solução injetável em seringa pré-cheia
aflibercept

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Liberta 1 dose única de 2 mg/0,05 ml.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Abra o blister estéril apenas na sala de administração limpa.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

Samsung Bioepis NL B.V.

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO
--

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

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(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Opuviz 40 mg/ml injeção
aflibercept
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

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente adulto

Opuviz 40 mg/ml solução injetável num frasco para injetáveis aflibercept

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

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 Opuviz e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Opuviz
3. Como lhe será administrado Opuviz
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Opuviz
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Opuviz e para que é utilizado

Opuviz 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 corioideia associada à miopia patológica (NVC miópica).

O aflibercept, a substância ativa de Opuviz, 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 Opuviz para o crescimento de novos vasos sanguíneos anormais no olho que muitas vezes perdem líquido ou sangue. Opuviz 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 Opuviz

Não lhe será administrado Opuviz:

- se tem alergia ao aflibercept ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem uma infeção ativa ou suspeita no olho ou à sua volta (infeção 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 Opuviz:

- se tem glaucoma.
- se tem antecedentes de ver luzes intensas repentinas 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 Opuviz não é recomendado.

Além disso, é importante que saiba que:

- a segurança e eficácia de Opuviz 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 indesejáveis.
- as injeções com Opuviz 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 infeção 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 Opuviz deverá ser administrado com precaução.
- Opuviz 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 Opuviz.

A utilização sistémica de inibidores do VEGF, substâncias semelhantes às que Opuviz 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 Opuviz 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, Opuviz 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 infeções agudas.
- doentes com outras afeções 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 Opuviz.

Crianças e adolescentes

A utilização de Opuviz 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 Opuviz

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 Opuviz.
- Não existe experiência com a utilização de Opuviz em mulheres grávidas. Opuviz 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 Opuviz.
- Podem passar pequenas quantidades de Opuviz para o leite humano. Os efeitos nos recém-nascidos/lactentes em amamentação são desconhecidos. Opuviz 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 Opuviz.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Após a sua injeção com Opuviz pode ter algumas perturbações visuais temporárias. Não conduza ou utilize máquinas enquanto durarem.

Opuviz 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 polissorbatos podem provocar reacções alérgicas. Informe o seu médico se tiver alguma alergia conhecida.

3. Como lhe será administrado Opuviz

Um médico com experiência na administração de injeções nos olhos injetará Opuviz no interior do seu olho em condições assépticas (limpas e estéreis).

A dose recomendada é de 2 mg de aflibercept (0,05 ml).

Opuviz é administrado sob a forma de uma injeção no interior do seu olho (injeção intravítrea).

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 (OVC))

O seu médico determinará o esquema de tratamento mais adequado para si. Iniciará o seu tratamento com uma série de injeções mensais de Opuviz.

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

O seu médico pode decidir interromper o tratamento com Opuviz 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 Opuviz 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.

No final do folheto encontram-se instruções de utilização detalhadas sob “Como preparar e administrar Opuviz a adultos”.

Caso seja esquecida uma dose de Opuviz

Marque uma nova consulta para um exame e injeção.

Se parar o tratamento com Opuviz

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 indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, 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 Opuviz podem ocorrer alguns efeitos indesejáveis 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 indesejáveis graves que afetam os olhos ocorreram em menos de 1 em 1900 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 indesejáveis comunicados

Segue-se uma lista dos efeitos indesejáveis 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 indesejáveis suspeitos com o seu médico.

Efeitos indesejáveis 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 indesejáveis 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)
*Afeções que se sabe estarem associadas a DMI húmida; observado apenas nos 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 indesejáveis pouco frequentes (*podem afetar até 1 em 100 pessoas*):

- reações alérgicas (hipersensibilidade)**
** Foram comunicadas reações alérgicas como erupção na pele, comichão (prurido), urticária e alguns casos de alergia grave (reações anafiláticas/anafilatóides).
- infecção ou inflamação grave no interior do olho (endoftalmite)
- inflamação da íris ou de outras partes do olho (irite, uveíte, iridociclite, *flare* na câmara anterior)
- sensação anormal no olho
- irritação da pálpebra
- inchaço da camada anterior do globo ocular (córnea).

Efeitos indesejáveis raros (*pode afetar até 1 em 1000 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 aflibercept.

A utilização sistémica de inibidores do VEGF, substâncias semelhantes às substâncias que constituem Opuviz, 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 intravítrea de inibidores do VEGF.

Tal como com todas as proteínas terapêuticas, existe uma reação imunitária (formação de anticorpos) com Opuviz.

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 Opuviz

- 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 frasco para injetáveis não aberto pode ser conservado fora do frigorífico, à temperatura ambiente até 30 °C, durante um período de até 3 dias.

- 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 Opuviz

- A substância ativa é: aflibercept. Um frasco para injetáveis contém um volume extraível de pelo menos 0,1 ml, equivalente a pelo menos 4 mg de aflibercept. Um frasco para injetáveis liberta uma dose de 2 mg de aflibercept em 0,05 ml.
- Os outros componentes são: di-hidrogenofosfato de sódio di-hidratado, hidrogenofosfato dissódico di-hidratado, sacarose, polissorbato 20 (E 432), água para preparações injetáveis.

Para mais informações, ver “Opuviz contém” na secção 2.

Qual o aspeto de Opuviz e conteúdo da embalagem

Opuviz é uma solução para injeção (injeção) num frasco para injetáveis. A solução é límpida, incolor a amarelo pálido.

Embalagem com apresentação de 1 frasco para injetáveis + 1 agulha com filtro.

Embalagem com apresentação de 1 frasco para injetáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Países Baixos

Este folheto foi revisto pela última vez em MM/AAAA.

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

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Como preparar e administrar Opuviz a adultos

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

O frasco para injetáveis contém mais do que a dose recomendada de 2 mg de aflibercept (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.

Embalagem do frasco para injetáveis apenas

Para preparação e injeção intravítrea, são necessários os seguintes dispositivos médicos de utilização única:

- uma agulha com filtro de 5 μ m (18 G x 1½")
- uma agulha de injeção (30 G x ½")
- uma seringa estéril de 1 ml (incluindo uma marcação de 0,05 ml)

Estes dispositivos médicos não estão incluídos nesta embalagem.

Embalagem do frasco para injetáveis + agulha com filtro

Para preparação e injeção intravítrea, são necessários os seguintes dispositivos médicos de utilização única:

- uma agulha com filtro de 5 μ m (18 G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, fornecida)
- uma agulha de injeção (30 G x ½", não incluída nesta embalagem)
- uma seringa estéril de 1 ml (incluindo uma marcação de 0,05 ml, não incluída nesta embalagem)

Agulha com filtro:

Agulha com filtro, não é para injeção cutânea. Não autoclave a agulha com filtro.

Não a utilize se a embalagem individual estiver danificada. Elimine a agulha com filtro utilizada num recipiente aprovado para objetos cortantes.

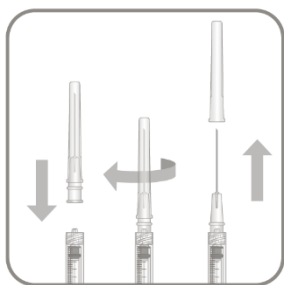
Atenção: A reutilização da agulha com filtro pode causar infeções ou outras doenças/lesões. Para a injeção intravítrea deve ser utilizada uma agulha de injeção de calibre 30 G x ½ polegada.

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.

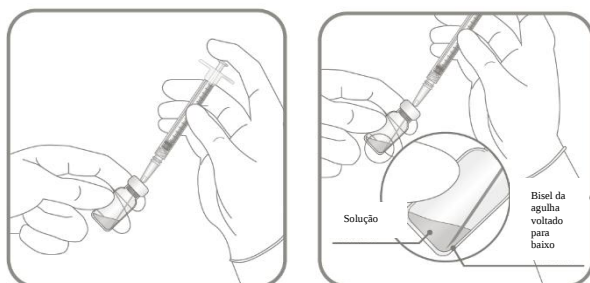


2. Encaixe a agulha com filtro de 5 micron e calibre 18 G x 1½ polegada numa seringa estéril de 1 ml.



3. Insira a agulha com filtro no centro da rolha do frasco para injetáveis até a agulha estar completamente inserida no frasco para injetáveis e a ponta tocar no fundo ou no extremo inferior do frasco para injetáveis.

4. Utilizando técnica assética, extraia todo o conteúdo do frasco para injetáveis de Opuviz para dentro da seringa, mantendo o frasco para injetáveis na posição direita, mas com uma ligeira inclinação para facilitar uma extração completa. Para impedir a entrada de ar, assegure-se de que o bisel da agulha com filtro está submerso no líquido. Continue a inclinar o frasco para injetáveis durante a extração,



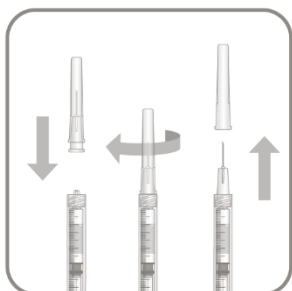
mantendo o bisel da agulha com filtro submerso no líquido.

5. Assegure-se que a haste do êmbolo está suficientemente puxada para trás ao esvaziar o frasco para injetáveis, de modo a esvaziar a agulha com filtro por completo.

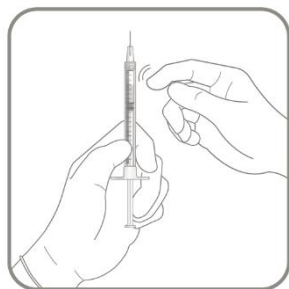
6. Retire a agulha com filtro e elimine-a de forma apropriada.

Nota: Não utilize a agulha com filtro para a injeção intravítrea.

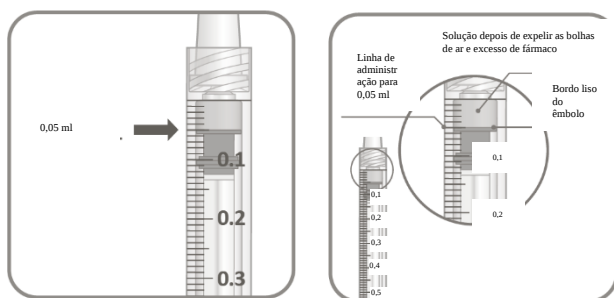
7. Utilizando técnica assética, enrosque com firmeza uma agulha de injeção de 30 G x ½ polegada na ponta da seringa.



8. Segurando na seringa com a agulha voltada para cima, verifique se a seringa tem bolhas. Se existirem bolhas, bata cuidadosamente com o seu dedo na seringa até as bolhas virem para cima.



9. Elimine todas as bolhas e rejeite o excesso de medicamento pressionando lentamente no êmbolo, de modo a que o bordo achatado do êmbolo fique alinhado com a linha que marca 0,05 ml na seringa.



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

Folheto informativo: Informação para o doente adulto

Opuviz 40 mg/ml solução injetável numa seringa pré-cheia aflibercept

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

ADULTOS

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 Opuviz e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Opuviz
3. Como lhe será administrado Opuviz
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Opuviz
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Opuviz e para que é utilizado

Opuviz 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 corioideia associada à miopia patológica (NVC miópica).

O aflibercept, a substância ativa de Opuviz, 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 Opuviz para o crescimento de novos vasos sanguíneos anormais no olho que muitas vezes perdem líquido ou sangue. Opuviz 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 Opuviz

Não lhe será administrado Opuviz:

- se tem alergia ao aflibercept ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem uma infeção ativa ou suspeita no olho ou à sua volta (infeção 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 Opuviz:

- se tem glaucoma.
- se tem antecedentes de ver luzes intensas repentinas 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 Opuviz não é recomendado.

Além disso, é importante que saiba que:

- a segurança e eficácia de Opuviz 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 indesejáveis.
- as injeções com Opuviz 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 infeção 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 Opuviz deverá ser administrado com precaução.
- Opuviz 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 Opuviz.

A utilização sistémica de inibidores do VEGF, substâncias semelhantes às que Opuviz 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 Opuviz 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, Opuviz 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 infeções agudas.
- doentes com outras afeções 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 Opuviz.

Crianças e adolescentes

A utilização de Opuviz 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 Opuviz

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 Opuviz.
- Não existe experiência com a utilização de Opuviz em mulheres grávidas. Opuviz 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 Opuviz.
- Podem passar pequenas quantidades de Opuviz para o leite humano. Os efeitos nos recém-nascidos/lactentes em amamentação são desconhecidos. Opuviz 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 Opuviz.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Após a sua injeção com Opuviz pode ter algumas perturbações visuais temporárias. Não conduza ou utilize máquinas enquanto durarem.

Opuviz 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 polissorbatos podem provocar reacções alérgicas. Informe o seu médico se tiver alguma alergia conhecida.

3. Como lhe será administrado Opuviz

Um médico com experiência na administração de injeções nos olhos injetará Opuviz no interior do seu olho em condições assépticas (limpas e estéreis).

A dose recomendada é de 2 mg de aflibercept (0,05 ml).

Opuviz é administrado sob a forma de uma injeção no interior do seu olho (injeção intravítrea).

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 Opuviz.

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

O seu médico pode decidir interromper o tratamento com Opuviz 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 Opuviz 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.

No final do folheto encontram-se instruções de utilização detalhadas sob “Como preparar e administrar Opuviz a adultos”.

Caso seja esquecida uma dose de Opuviz

Marque uma nova consulta para um exame e injeção.

Se parar o tratamento com Opuviz

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 indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, 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 Opuviz podem ocorrer alguns efeitos indesejáveis 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 indesejáveis graves que afetam os olhos ocorreram em menos de 1 em 1900 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 indesejáveis comunicados

Segue-se uma lista dos efeitos indesejáveis 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 indesejáveis suspeitos com o seu médico.

Efeitos indesejáveis 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 indesejáveis 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)
*Afeções que se sabe estarem associadas a DMI húmida; observado apenas nos 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 indesejáveis pouco frequentes (*podem afetar até 1 em 100 pessoas*):

- reações alérgicas (hipersensibilidade)**
** Foram comunicadas reações alérgicas como erupção na pele, comichão (prurido), urticária e alguns casos de alergia grave (reações anafiláticas/anafilatóides).
- infecção ou inflamação grave no interior do olho (endoftalmite)
- inflamação da íris ou de outras partes do olho (irite, uveíte, iridociclite, *flare* na câmara anterior)
- sensação anormal no olho
- irritação da pálpebra
- inchaço da camada anterior do globo ocular (córnea).

Efeitos indesejáveis raros (*pode afetar até 1 em 1000 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 aflibercept.

A utilização sistémica de inibidores do VEGF, substâncias semelhantes às substâncias que constituem Opuviz, 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 intravítrea de inibidores do VEGF.

Tal como com todas as proteínas terapêuticas, existe uma reação imunitária (formação de anticorpos) com o aflibercept.

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 Opuviz

- 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, a temperatura inferior a 30 °C, durante um máximo de 3 dias.

- 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 Opuviz

- A substância ativa é: aflibercept. Uma seringa pré-cheia contém um volume extraível de pelo menos 0,1 ml, equivalente a pelo menos 4 mg de aflibercept. Uma seringa pré-cheia liberta uma dose de 2 mg de aflibercept em 0,05 ml.
- Os outros componentes são: polissorbato 20 (E 432), di-hidrogenofosfato de sódio di-hidratado, hidrogenofosfato dissódico di-hidratado, sacarose, água para preparações injetáveis.

Para mais informações, ver “Opuviz contém” na secção 2.

Qual o aspeto de Opuviz e conteúdo da embalagem

Opuviz é uma solução para injeção (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

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Países Baixos

Este folheto foi revisto pela última vez em MM/AAAA.

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>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Como preparar e administrar Opuviz a adultos

A seringa pré-cheia só deve ser utilizada **para o tratamento de um único 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 aflibercept (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 blister não aberto pode ser conservado fora do frigorífico, a temperatura inferior a 30 °C, durante um máximo de 3 dias. Após abertura do blister, prossiga em condições asséticas. Para a injeção intravítrea deve ser utilizada uma agulha de injeção de calibre 30 G x ½ polegada.

Nota: A dose tem de ser definida para 0,05 ml.

Instruções de utilização da seringa pré-cheia:

Descrição do dispositivo

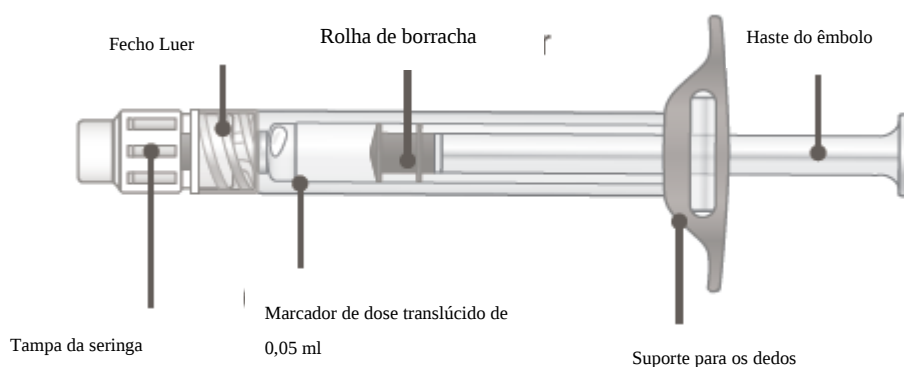


Figura 1

A seringa pré-cheia contém mais volume do que a dose recomendada (0,05 ml); uma parte do volume contido na seringa tem de ser eliminado antes da administração.

Passo 1: Preparar

- Assegure-se que a sua embalagem contém uma seringa pré-cheia, estéril, numa manga selada.
- Mantenha a seringa na manga estéril até estar pronto para utilizar.
- Descole a tampa da manga da seringa e retire a seringa utilizando técnica assética.

Passo 2: Inspeccionar a seringa

- Opuviz deve ser incolor a amarelo pálido.
- **Não** utilize a seringa pré-cheia se:
 - estiverem visíveis partículas em suspensão, turvação ou alteração da cor.
 - a seringa estiver danificada.
 - a tampa da seringa não estiver completamente fechada.
 - a borracha cinzenta estiver visível na parte transparente da tampa da seringa ao segurar na seringa verticalmente ao nível dos olhos (ver Figura 2), o que indica que a seringa foi violada.

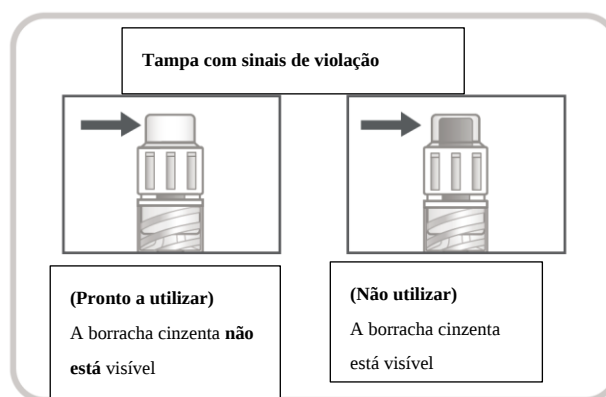


Figura 2

Passo 3: Retirar a tampa da seringa

- Torça (**não** puxe ou parta) a tampa da seringa, segurando na seringa com uma mão e na tampa da seringa com o polegar e indicador da outra mão (ver Figura 3).

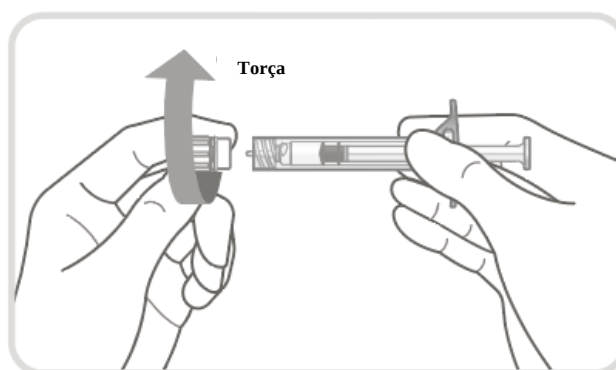


Figura 3

Passo 4: Encaixar a agulha

- Encaixe com firmeza uma agulha de injeção esteril de 30 G x ½ polegada na seringa enroscando-a bem no fecho Luer (ver Figura 4).
- Retire cuidadosamente a tampa da agulha puxando-a diretamente para fora quando estiver pronto para administrar Opuviz.

Nota: Não limpe a agulha em momento algum.

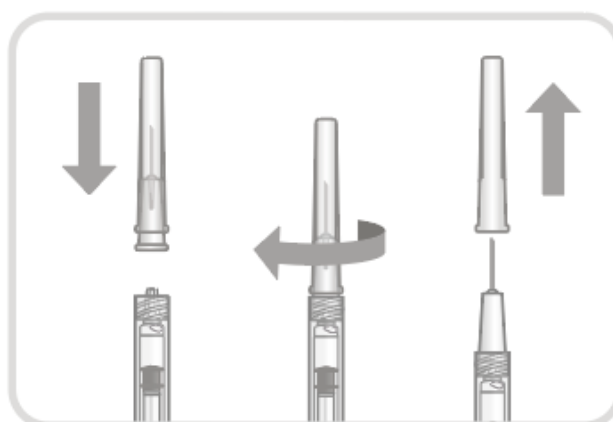


Figura 4

Passo 5: Deslocar as bolhas de ar

- Segure na seringa na vertical com a agulha voltada para cima.

- Se existirem quaisquer bolhas de ar, bata levemente na seringa com o seu dedo até à subida das bolhas de ar (ver Figura 5)

Nota: Não puxe a haste do êmbolo para trás em qualquer momento para evitar comprometer a esterilidade do produto.

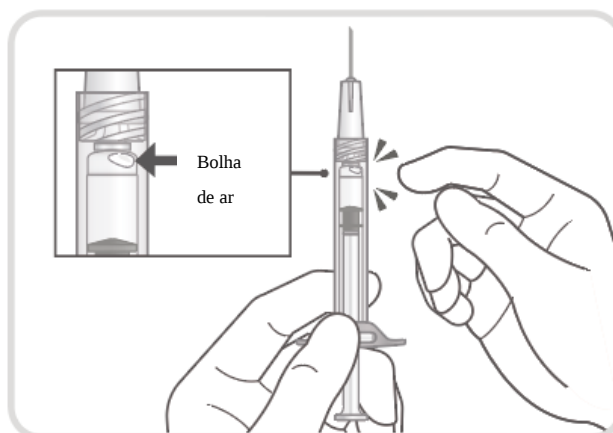


Figura 5

Passo 6: Expelir o ar e ajustar a dose do fármaco

- Segure na seringa ao nível dos olhos.
- Olhe cuidadosamente e localize o marcador de dose translúcido.
- Pressione cuidadosamente a haste do êmbolo até que o **bordo superior abaixo da cúpula** da rolha de borracha esteja alinhado com o marcador de dose translúcido de 0,05 ml (ver Figura 6).
- Poderá sentir resistência quando a rolha de borracha entrar em contacto com o marcador de dose. A resistência indica que se alcançou o volume de dose correto de Opuviz.

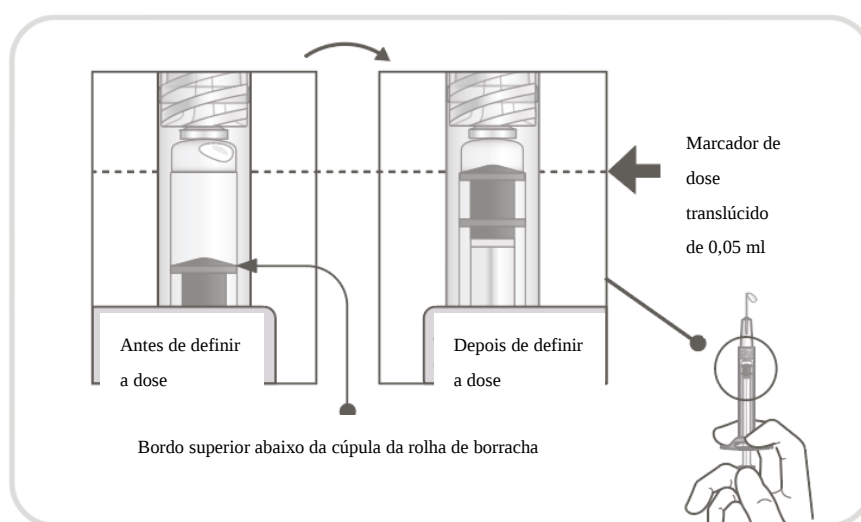


Figura 6

Passo 7: Injetar

- O procedimento de injeção deve ser efetuado em condições assépticas.
- Insira a agulha no local de injeção.
- Injete lentamente até a rolha de borracha chegar ao fundo da seringa para administrar o volume de 0,05 ml.
- Deve utilizar-se um local escleral diferente para as injeções subsequentes.

Passo 8: Eliminar

Nota: Após a injeção, não volte a tapar a agulha com a tampa nem a desencaixe da seringa. Isto poderá levar a uma lesão por picada de agulha.

- A seringa pré-cheia destina-se apenas a utilização única. A extração de doses múltiplas de uma seringa pré-cheia poderá aumentar o risco de contaminação e infeção subsequente.
- Elimine qualquer medicamento não usado ou a seringa usada juntamente com a agulha, de acordo com os requisitos locais ou num recipiente para eliminação de objetos cortantes.