VSIQQ®
brolucizumabe

APRESENTAÇÕES
VSIQQ® 120 mg/mL solução injetável - embalagem contendo um frasco-ampola com 0,23 mL de solução e uma agulha com filtro

VIA INTRAVÍTREA
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada frasco contém 27,6 mg de brolucizumabe em 0,23 mL de solução. Isso fornece uma quantidade utilizável para administrar uma dose única de 0,05 mL contendo 6 mg de brolucizumabe.
Excipientes: citrato de sódio, sacarose, polissorbato 80, hidróxido de sódio e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS PARA PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
O VSIQQ® é indicado para o tratamento da:
- degeneração macular relacionada à idade (DMRI) neovascular (úmida)
- deficiência visual devido ao edema macular diabético (EMD).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Tratamento da Degeneração Macular Relacionada à Idade (DMRI) neovascular (úmida)[1,2]
A segurança e a eficácia do VSIQQ® foram avaliadas em dois estudos de Fase III randomizados, multicêntricos, duplo-mascarados e de controle ativo (HAWK e HARRIER) em pacientes com DMRI neovascular (úmida). Um total de 1.817 pacientes foram tratados nesses estudos por dois anos (1.088 com VSIQQ® e 729 com aflibercepte). A idade dos pacientes variou de 50 a 97 anos, com uma idade média de 76 anos.

No HAWK, os pacientes foram randomizados na proporção de 1:1:1 para os seguintes regimes posológicos:
• brolucizumabe 3mg administrado a cada 12 ou a cada 8 semanas (q12w/q8w) após as primeiras 3 doses mensais,
• brolucizumabe 6 mg administrado a cada 12 ou a cada 8 semanas (q12w/q8w) após as primeiras 3 doses mensais,
• aflibercepte 2 mg administrado a cada 8 semanas (q8w) após as primeiras 3 doses mensais.

No HARRIER, os pacientes foram randomizados na proporção de 1:1 para os seguintes regimes posológicos:
• brolucizumabe 6 mg administrado a cada 12 ou a cada 8 semanas (q12w/q8w) após as primeiras 3 doses mensais,
• aflibercepte 2 mg administrado a cada 8 semanas (q8w) após as primeiras 3 doses mensais.

Em ambos os estudos, após as três primeiras doses mensais (semana 0, 4 e 8), os pacientes com brolucizumabe foram tratados q12w (cada 12 semanas), com a opção de ajustar o intervalo de doses para q8w (cada 8 semanas) com base na atividade da doença.
A atividade da doença foi avaliada por um médico durante o primeiro intervalo de 12 semanas (nas semanas 16 e 20) e em cada visita de tratamento subsequente programada em intervalo de 12 semanas. Os pacientes que apresentaram atividade da doença (por exemplo, diminuição da acuidade visual, aumento da espessura do subcampo central (CST) e/ou presença de fluidos da retina (IRF/SRF, sub-RPE) em qualquer uma dessas visitas, foram ajustados para um intervalo de tratamento de 8 semanas.

Resultados
O desfecho primário de eficácia dos estudos foi a mudança da Melhor Acuidade Visual Corrigida na semana 48 em relação ao valor medido na linha de base (BCVA), conforme medida pelo *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS), com o objetivo principal de demonstrar a não inferioridade do VSIQQ® *vs* aflibercepte. Nos dois estudos, o VSIQQ® (administrado em regime q12w/q8w) demonstrou eficácia não inferior ao aflibercepte 2 mg (administrado em q8w). Os ganhos de acuidade visual observados no primeiro ano foram mantidos no segundo ano.
Os resultados detalhados de ambos os estudos são mostrados na Tabela 1 e na Figura 1 abaixo.

Tabela 1 Resultados de acuidade visual nas semanas 48 e 96 dos estudos de fase III - estudos HAWK e HARRIER

		HAWK			HARRIER		
Resultado de eficácia	**Na semana**	VSIQQ® **(n=360)**	**Aflibercepte 2 mg (n=360)**	**Diferença (IC de 95%) brolucizumabe – aflibercepte**	VSIQQ® **(n=370)**	**Aflibercepte 2 mg (n=369)**	**Diferença (IC de 95%) brolucizumabe – aflibercepte**
Alteração média do BCVA em relação à linha de base (medida pelo escore de letras do ETDRS)	48	6,6 (EP= 0,71)	6,8 (EP = 0,71)	-0,2 (-2,1, 1,8) P <0,0001 [a)]	6,9 (EP = 0,61)	7,6 (EP = 0,61)	-0,7 (-2,4, 1,0) P <0,0001 [a)]
	36–48 [b)]	6,7 (EP=0,68)	6,7 (EP=0,68)	0,0 (-1,9, 1,9) P <0,0001 [a)]	6,5 (EP= 0,58)	7,7 (EP= 0,58)	-1,2 (-2,8, 0,4) P =0,0003 [a)]
	96	5,9 (EP= 0,78)	5,3 (EP= 0,78)	0,5 (-1,6, 2,7)	6,1 (EP=0,73)	6,6 (EP=0,73)	-0,4 (-2,5,1,6)
% de pacientes que ganharam pelo menos 15 letras de visão	48	33,6	25,4	8,2 (2,2, 15,0)	29,3	29,9	-0,6 (-7,1, 5,8)
	96	34,2	27,0	7,2 (1,4, 13,8)	29,1	31,5	-2,4 (-8,8, 4,1)
% de pacientes que perderam acuidade visual (%) (≥ 15 letras de perda no BCVA)	48	6,4	5,5	0,9 (-2,7, 4,3)	3,8	4,8	-1,0 (-3,9, 2,2)
	96	8,1	7,4	0,7 (-3,6, 4,6)	7,1	7,5	-0,4 (-3,8, 3,3)

BCVA: Melhor acuidade visual corrigida; dados ausentes são imputados usando o método da última observação transportada (LOCF – Last Observation Carried Forward)

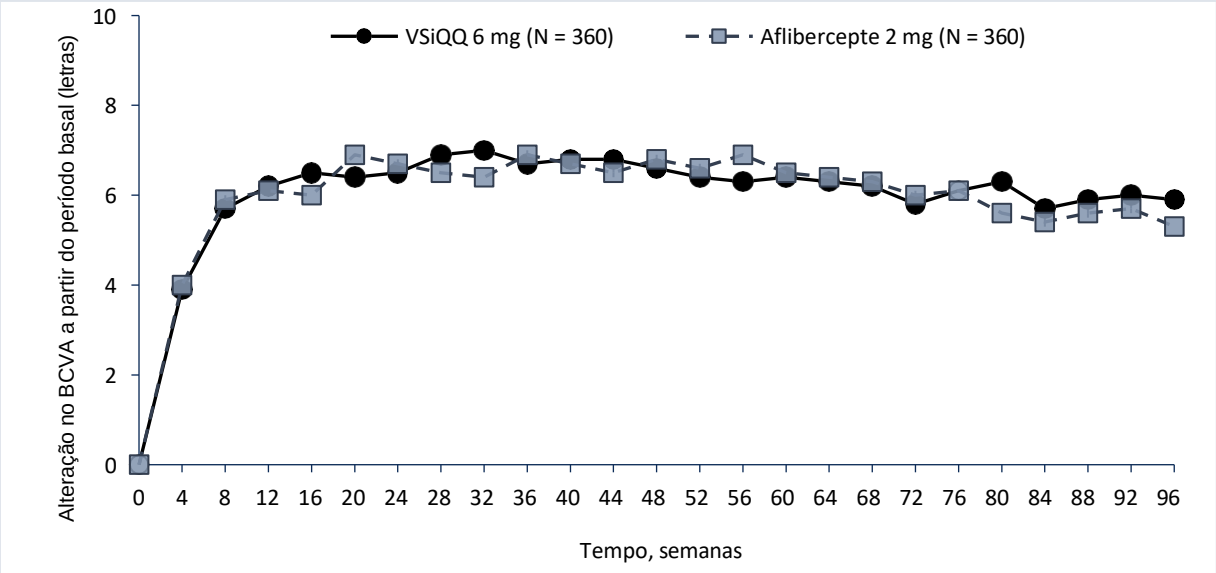
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

[a)] Valor P referente à hipótese de não-inferioridade com margem de não-inferioridade de 4,0 letras

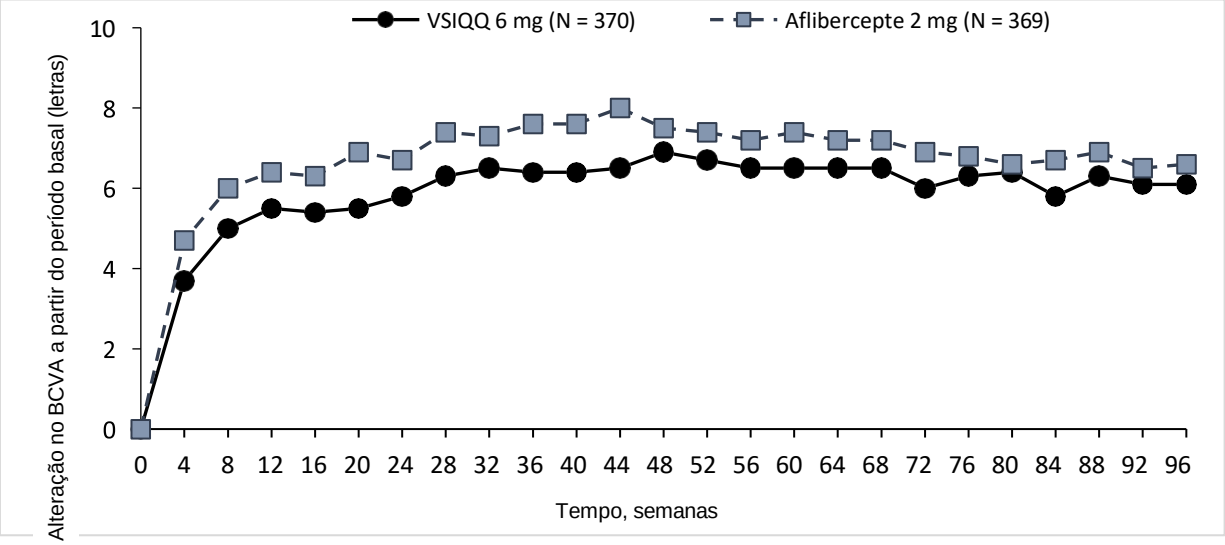
[b)] Desfecho secundário chave, contabilizando diferenças no tempo dos tratamentos com VSIQQ® e aflibercepte

Figura 1 Alteração média da acuidade visual desde o período basal até a semana 96, nos estudos HAWK e HARRIER

HAWK



HARRIER



Esses ganhos de acuidade visual foram alcançados com 56% e 51% dos pacientes tratados com VSIQQ® no intervalo de doses a cada 12 semanas (q12w) na semana 48, e com 45% e 39% dos pacientes na semana 96, em HAWK e HARRIER, respectivamente. Entre os pacientes identificados como elegíveis para o intervalo q12w durante as primeiras 12 semanas, 85% e 82% permaneceram no intervalo de doses a cada 12 semanas até a semana 48. Dos pacientes no intervalo q12w na semana 48, 82% e 75% permaneceram no intervalo de cada 12 semanas até a semana 96.

Os efeitos do tratamento em subgrupos avaliados (por exemplo, idade, sexo, raça, acuidade visual basal, espessura basal de retina, tipo de lesão, tamanho da lesão, *status* do fluido), em cada estudo, foram geralmente consistentes com os resultados nas populações gerais.

A atividade da doença foi avaliada por alterações na acuidade visual e/ou parâmetros anatômicos, incluindo espessura do subcampo central (CST) e/ou presença de fluidos retinianos (IRF/SRF, sub-RPE). Na semana 16, quando a atividade da doença foi avaliada pela primeira vez para determinar o intervalo de tratamento, estatisticamente menos pacientes apresentaram atividade da doença com VSIQQ® em comparação com aflibercepte 2 mg. A atividade da doença foi avaliada ao longo dos estudos. Os parâmetros anatômicos da atividade da doença foram menores na semana 48 e na semana 96 para o VSIQQ® em comparação com o aflibercepte (Tabela 2).

Tabela 2 Avaliação da atividade de doenças nos estudos HAWK e HARRIER até a semana 96

		HAWK			**HARRIER**		
Resultado da eficácia (desfechos secundários pré-especificados)	**Na semana**	**VSIQQ® (N=360)**	**Aflibercepte 2mg (N=360)**	**Diferença (IC de 95%) brolucizumabe – aflibercepte**	**VSIQQ® (N=370)**	**Aflibercepte 2mg (N=369)**	**Diferença (IC de 95%) brolucizumabe – aflibercepte**
% de pacientes com atividade da doença[c)]	16 [d)]	24,0	34,5	-10,5 (-17,1, -3,5) P=0,0013 [a)]	22,7	32,2	-9,5 (-15,8, -3,1) P=0,0021 [a)]
Mudança média em CST a partir do período basal (µm)	16 [d)]	-161,4 (EP=6,2)	- 133,6 (EP=6,2)	-27,8 (-45,1,-10,5) P=0,0008 [a)]	-174,4 (EP=6,7)	-134,2 (EP=6,7)	-40,2 (-58,9,-21,6) P<0,0001 [a)]
	48	-172,8 (EP=6,7)	-143,7 (EP=6,7)	-29,0 (-47,6, -10,4) P=0,0012 [a)]	-193,8 (EP=6,8)	-143,9 (EP=6,8)	-49,9 (-68,9,-30,9) P<0,0001 [a)]
	96	-174,8 (EP=7,3)	-148,7 (EP=7,3)	-26,0 (-46,2, -5,9) P=0,0115 [b)]	-197,7 (EP=7,0)	-155,1 (EP=7,0)	-42,6 (-62,0, -23,3) P<0,0001 [b)]
% de pacientes com fluido IRF e/ou SRF	16 [d)]	33,9	52,2	-18,2 (-25,3,-10,9) P<0,0001 [a)]	29,4	45,1	-15,7 (-22,9, -9,0) P<0,0001 [a)]
	48	31,2	44,6	-13,5 (-20,7, -6,1) P=0,0001 [a)]	25,8	43,9	-18,1 (-24,9,-11,8) P<0,0001 [a)]
	96	24,0	36,9	-12,9 (-19,7, -6,6) P=0,0002 [b)]	24,4	38,5	-14,1 (-21,3, -7,2) P<0,0001 [b)]
% de pacientes com fluido sub-RPE	16 [d)]	18,7	27,3	-8,6 (-14,4, -2,9) P=0,0030 [b)]	16,0	23,8	-7,8 (-13,0, -2,7) P=0,0041 [b)]
	48	13,5	21,6	-8,1 (-13,6, -2,7) P=0,0035 [b)]	12,9	22,0	-9,1 (-13,8, -3,9) P=0,0007 [b)]
	96	10,9	14,7	-3,8 (-8,5, 0,8) P=0,1213 [b)]	16,5	22,4	-5,9 (-11,5, -0,3) P=0,0371 [b)]

CST: Espessura do subcampo central; IRF/SRF: Fluido intrarretiniano/sub-retiniano; RPE: Epitélio pigmentado da retina;

[a)] Desfecho secundário em HARRIER, análise confirmatória em HAWK; Valores p unilaterais para superioridade do brolucizumabe

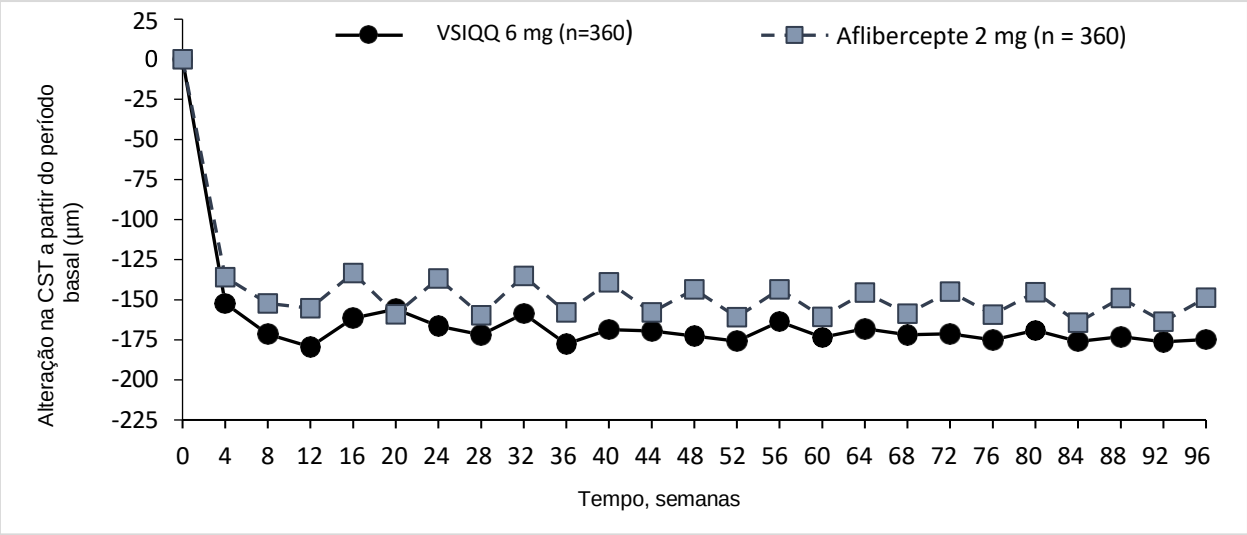
[b)] Desfechos secundários em HAWK e HARRIER; Valores p de dois lados

[c)] As avaliações da atividade da doença foram baseadas no julgamento do médico, apoiado nas orientações do protocolo, na semana 16: Diminuição da BCVA de ≥ 5 letras em comparação com a linha de base, diminuição da BCVA de ≥ 3 letras e aumento do CST ≥75 µm em comparação com a semana 12, diminuição da BCVA de ≥ 5 letras devido à atividade da doença por DMRI neovascular em comparação com a semana 12 ou novos ou piora dos cistos intrarretinianos (IRC)/fluido intrarretiniano (IRF) em comparação com a semana 12

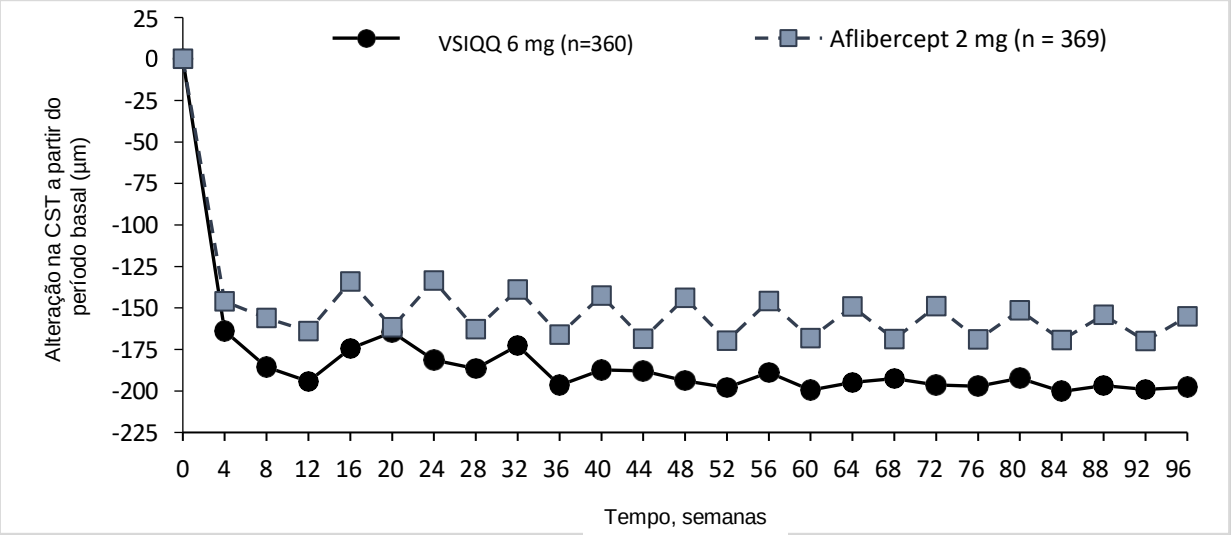
[d)] Até a semana 16, a exposição ao tratamento era idêntica, permitindo uma comparação direta entre VSIQQ® e aflibercepte

Figura 2 Alteração da espessura do subcampo central desde o período basal até a semana 96, nos estudos HAWK e HARRIER

HAWK



HARRIER



Nos dois estudos, o VSIQQ® demonstrou aumentos clinicamente significativos desde o período basal, no desfecho secundário de eficácia pré-especificado, dos resultados reportados pelo paciente, relatados através do Questionário de Função Visual do Instituto Nacional do Olho (*National Eye Institute Visual Function Questionnaire* - NEI VFQ-25). A magnitude dessas alterações foi semelhante à observada em estudos publicados, que correspondeu a um ganho de 15 letras na melhor acuidade visual corrigida (BCVA). Os benefícios relatados pelos pacientes foram mantidos no segundo ano.

Não foram encontradas diferenças clinicamente significativas entre o VSIQQ® e o aflibercepte nas alterações a partir do período basal até a semana 48 na pontuação total e nas sub-escalas do NEI VFQ-25 (visão geral, dor ocular, atividades de perto, atividades à distância, sociabilidade, saúde mental, dificuldades profissionais, dependência, manejo de automóveis, visão de cores e visão periférica).

Tratamento de Edema Macular Diabético (EMD)[3]

A segurança e eficácia de VSIQQ® foram avaliadas em dois estudos da Fase III randomizados, multicêntricos, duplo-mascarados e de controle ativo (KESTREL e KITE) em pacientes com deficiência visual devido ao edema macular diabético (EMD). Um total de 926 pacientes foram tratados nesses estudos por um ano (558 com brolucizumabe e 368 com aflibercepte 2 mg). A idade dos pacientes variou de 23 a 87 anos, com uma idade média de 63 anos.

Em ambos os estudos, após as primeiras cinco doses (semanas 0, 6, 12, 18 e 24), os pacientes tratados com brolucizumabe seguiram o tratamento a cada 12 semanas, com a opção de ajustar o intervalo de dose para a cada 8 semanas, com base na atividade da doença. A atividade da doença foi avaliada por um médico durante o primeiro intervalo de 12 semanas (nas semanas 32 e 36) e em cada visita de tratamento subsequente a cada 12 semanas agendada. Os pacientes que apresentaram atividade da doença (por exemplo, diminuição da acuidade visual, aumento da espessura do subcampo central) em qualquer uma dessas visitas tiveram o tratamento ajustado para um intervalo de dose a cada 8 semanas. O comparador aflibercepte foi administrado a cada 8 semanas após as primeiras cinco doses mensais.

Resultados
O desfecho primário de eficácia para os estudos foi a mudança da Melhor Acuidade Visual Corrigida (BCVA) na semana 52 em relação ao valor medido na linha de base, conforme medida pelo *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS), com o objetivo principal de demonstrar a não inferioridade do VSIQQ® *vs* aflibercepte 2 mg. Em ambos os estudos, VSIQQ® (administrado em regime a cada 12 semanas ou a cada 8 semanas) demonstrou eficácia não inferior ao aflibercepte(administrado a cada 8 semanas).
Os resultados dos estudos KESTREL e KITE também demonstraram a não inferioridade de VSIQQ® *vs* aflibercepte 2 mg para o desfecho secundário principal (alteração média da linha de base em BCVA durante o período da semana 40 até a semana 52).

Os resultados detalhados de ambos os estudos são mostrados na Tabela 3 e Figura 3 a seguir.

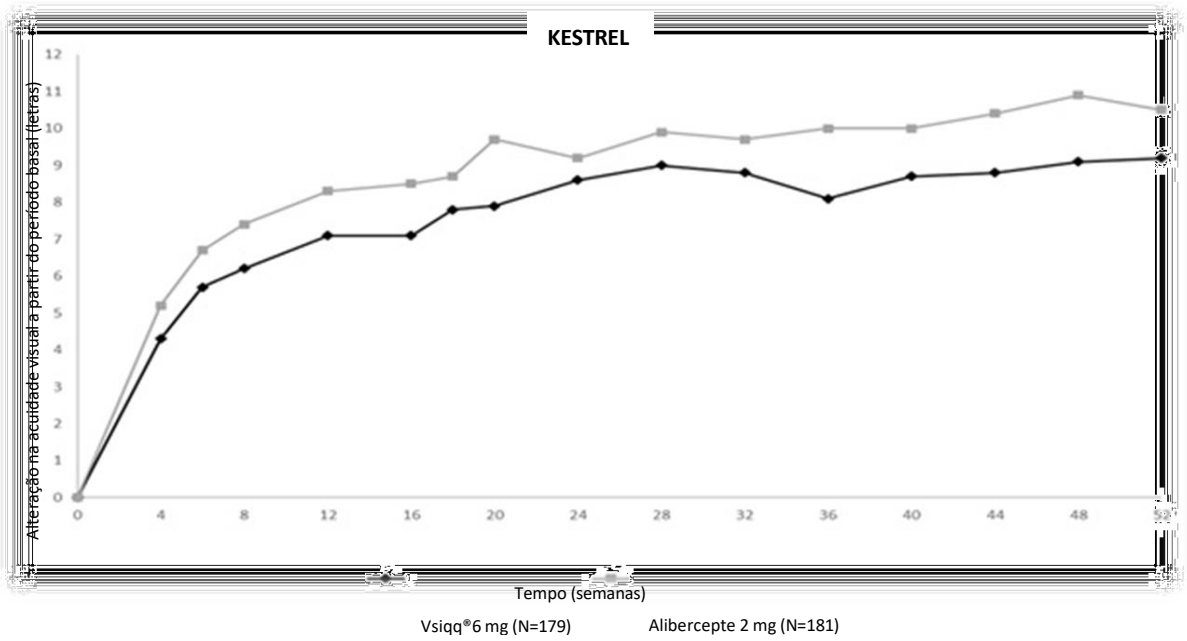
Tabela 3 Resultados de eficácia na Semana 52 dos estudos de Fase III – estudos KESTREL e KITE

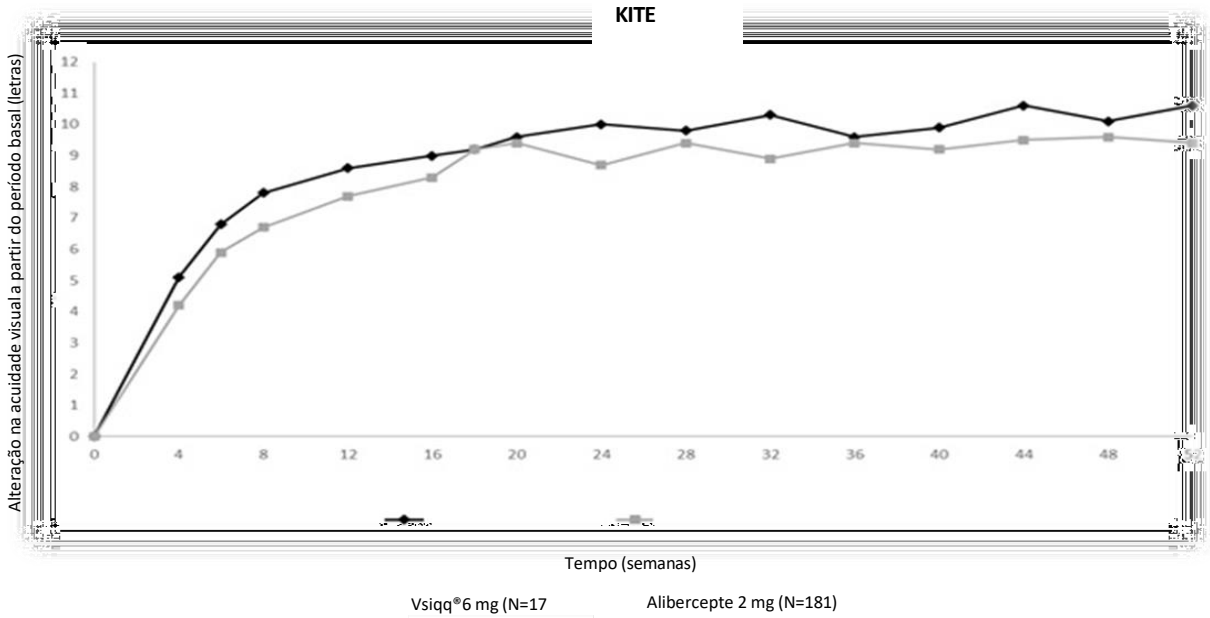
		KESTREL			KITE		
Resultado de eficácia	**Na semana**	**VSIQQ® (n=189)**	**aflibercepte 2 mg (n=187)**	**Diferença (IC 95%) VSIQQ® – aflibercepte**	**VSIQQ® (n=179)**	**aflibercepte 2 mg (n=181)**	**Diferença (IC 95%) VSIQQ® – aflibercepte**
Alteração da linha de base no BCVA (medida pela pontuação de letras ETDRS) – média (DP) LS	52	9.2 (0.57)	10.5 (0.57)	-1.3 (-2.9, 0.3) P <0.001ª	10.6 (0.66)	9.4 0.66)	1.2 (-0.6, 3.1) P <0.001ª
	40-52	9.0 (0.53)	10.5 (0.53)	-1.5 (-3.0, 0.0) P <0.001ª	10.3 (0.62)	9.4 (0.62)	0.9 (-0.9, 2.6) P <0.001ª
Ganho de pelo menos 15 letras no BCVA na linha de base	52	36.0	40.1	-4.1 (-13.3, 5.9)	46.8	37.2	9.6 (-0.4, 20.2)

ou BCVA ≥84 letras (%)							

BCVA: Melhor acuidade visual corrigida; avaliações da BCVA depois do início do tratamento alternativo para EMD no olho do estudo foram censuradas e substituídas pelo último valor anterior ao início desse tratamento alternativo
ETDRS: estudo de tratamento precoce da retinopatia diabética
LS: mínimos quadrados
DP: desvio padrão
[a] Valor p referente à hipótese de não inferioridade com uma margem de não inferioridade de 4 letras

Figura 3 Alteração média da acuidade visual a partir do período basal até a semana 52, nos estudos KESTREL e KITE





Esses ganhos em acuidade visual foram alcançados com 55% e 50% dos pacientes tratados com VSIQQ® no intervalo de dosagem de 12 semanas na semana 52 em KESTREL e KITE, respectivamente. Entre os pacientes identificados como elegíveis para o regime posológico de 12 semanas durante o primeiro intervalo de 12 semanas, 88% e 95% permaneceram no regime posológicos de 12 semanas na semana 52.

Os efeitos do tratamento em subgrupos avaliáveis (ou seja, idade, sexo, HbA1c, acuidade visual basal, espessura do subcampo central basal, tipo de lesão EMD, duração do EMD desde o diagnóstico, estado do fluido retiniano) em cada estudo foram geralmente consistentes com os resultados na população geral.

A atividade da doença foi avaliada através das alterações na acuidade visual e/ou parâmetros anatômicos, incluindo CST e/ou presença de IRF/SRF. A atividade da doença foi avaliada pelos estudos.

O escore de gravidade da retinopatia diabética (DRSS) foi avaliado nos estudos KESTREL e KITE. No início do estudo, 98,1% dos pacientes nos estudos KESTREL e KITE tinham pontuações DRSS saudáveis. Com base na análise conjunta, o VSIQQ® mostrou não inferioridade ao aflibercepte 2 mg na proporção de indivíduos com pelo menos uma melhora de 2 etapas desde o início até a semana 52 na pontuação DRSS, usando uma margem de não inferioridade de 10%. As proporções estimadas foram de 28,9% e 24,9% em VSIQQ e aflibercepte 2 mg, respectivamente, resultando em uma diferença de 4,0% (IC 95%: [-0,6; 8,6]).

Referências bibliográficas

1. [*Clinical Overview*] RTH258 - 2.5 *Clinical Overview in neovascular age-related macular degeneration* (nAMD). Novartis. *Dec*-2018.
2. [*Summary of Clinical Efficacy*] RTH258 - 2.7.*3 Summary of Clinical Efficacy in neovascular age-related macular degeneration* (nAMD). Novartis. *Dec*-2018.
3. [*Summary of Clinical Efficacy] RTH258 - 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy in Diabetic Macular Edema* (DME). Novartis. *27-Apr-2021*.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: oftalmológicos, agentes antineovascularizantes. **Código ATC:** S01LA06

Mecanismo de ação

Níveis aumentados de sinalização através do fator de crescimento vascular endotelial A (VEGF-A) estão associados à angiogênese ocular patológica e edema da retina. O brolucizumabe se liga com alta afinidade às isoformas de VEGF-A (por exemplo, $VEGF_{110}$, $VEGF_{121}$ e $VEGF_{165}$), impedindo, assim, a ligação do VEGF-A aos seus receptores VEGFR-1 e VEGFR-2. Ao inibir a ligação ao VEGF-A, o brolucizumabe suprime a proliferação de células endoteliais, reduzindo assim a neovascularização patológica e diminuindo a permeabilidade vascular.

Farmacodinâmica

Degeneração Macular Relacionada à Idade (DMRI) neovascular (úmida)

Nos estudos HAWK e HARRIER, os parâmetros anatômicos relacionados fizeram parte das avaliações da atividade da doença que norteiam as decisões de tratamento. Foram observadas reduções na espessura do subcampo central (CST) e na presença de fluido intrarretiniano/sub-retiniano (IRF/SRF) ou fluido sob o epitélio pigmentado da retina (sub-RPE) em pacientes tratados com VSIQQ®, já em 4 semanas após o início do tratamento e até a semana 48 e a semana 96. Foram demonstradas reduções maiores, estatisticamente significativas, na CST e na presença de IRF/SRF em relação ao aflibercepte nas semanas 16 e 48 (ver seção 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA).
Nestes estudos, para pacientes tratados com VSIQQ®, foram observadas reduções no tamanho da lesão de neovascularização coroidal já em 12 semanas e nas semanas 48 e 96 após o início do tratamento.

Edema Macular Diabético (EMD)

Nos estudos KESTREL e KITE, os parâmetros anatômicos relacionados fazem parte das avaliações da atividade da doença que norteiam as decisões de tratamento. Foram observadas reduções na espessura do subcampo central (CST) e na presença de fluido intrarretiniano/sub-retiniano (IRF/SRF) em pacientes tratados com VSIQQ®, já em 4 semanas após o início do tratamento e até a semana 52.

Farmacocinética
O VSIQQ® é administrado diretamente no vítreo para exercer efeitos locais no olho.

Absorção/Distribuição
Após administração intravítrea de 6 mg de brolucizumabe por olho, em pacientes com DMRI neovascular (úmida), a Cmáx média de brolucizumabe livre no plasma foi de 49,0 ng/mL (intervalo: 8,97 a 548 ng/mL) e foi atingida em 1 dia.

Metabolismo/Eliminação
O brolucizumabe é um fragmento de anticorpo monoclonal e não foram realizados estudos de metabolismo de medicamentos. Como um fragmento de anticorpo de cadeia única, espera-se que o brolucizumabe livre seja eliminado através de disposição mediada pelo alvo, via ligação ao VEGF endógeno livre, eliminação renal passiva e metabolismo por proteólise.
Após injeções intravítreas, o brolucizumabe foi eliminado com uma aparente meia-vida sistêmica de 4,3 dias (± 1.9 dias) após uma dose única intravítrea. As concentrações foram geralmente próximas ou abaixo do limite de quantificação (<0,5 ng/mL), aproximadamente 4 semanas após a administração, na maioria dos pacientes. O VSIQQ® não se acumulou no soro sanguíneo quando administrado por via intravítrea a cada 4 semanas.

Excreção
A excreção de brolucizumabe não foi totalmente caracterizada. No entanto, espera-se que o brolucizumabe livre sofra disposição mediada por alvo e/ou excreção renal passiva.

Populações especiais

Pacientes geriátricos (65 anos ou mais)
Nos estudos clínicos HAWK e HARRIER, aproximadamente 90% (978/1088) dos pacientes randomizados para tratamento com VSIQQ® tinham idade ≥65 anos e aproximadamente 60% (648/1088) tinham idade ≥75 anos. Nos estudos clínicos KESTREL e KITE, aproximadamente 45% (164/368) dos pacientes randomizados para tratamento com VSIQQ® tinham idade ≥65 anos e aproximadamente 10% (37/368) tinham idade ≥75 anos. Não foram observadas diferenças significativas em eficácia ou segurança com o aumento da idade, nesses estudos.

Raça/Etnia
Não houve diferenças étnicas na farmacocinética sistêmica após injeção intravítrea em um estudo com 24 pacientes caucasianos e 26 japoneses.

Insuficiência renal
A insuficiência renal de leve a grave não deve impactar na exposição sistêmica geral ao brolucizumabe, porque a concentração sistêmica de brolucizumabe é direcionada pela distribuição a partir do olho e não pela taxa de eliminação, e porque a exposição sistêmica do brolucizumabe é baixa.
A depuração sistêmica do brolucizumabe foi avaliada em pacientes com DMRI neovascular (úmida) que tinham disponíveis dados séricos da farmacocinética de brolucizumabe e dados da depuração da creatinina. Indivíduos com insuficiência renal leve (50 a 79 mL/min (n = 13)) apresentaram taxas médias de depuração sistêmica de brolucizumabe, que estavam dentro de 15% da taxa média de depuração para indivíduos com função renal normal (≥80 mL/min (n = 25)). Pacientes com insuficiência renal moderada (30 a 49 mL/min (n = 3)) apresentaram taxas médias de depuração sistêmica do brolucizumabe mais baixas que pacientes com função renal normal, mas o número de pacientes foi muito baixo para fazer conclusões definitivas. Não foram estudados pacientes com insuficiência renal grave (<30 mL/min).

Insuficiência hepática
A insuficiência hepática de leve a grave não deve impactar na exposição sistêmica geral ao brolucizumabe, porque o metabolismo ocorre via proteólise e não depende da função hepática.

Dados de segurança pré-clínica
Carcinogenicidade e mutagenicidade
Não foram realizados estudos sobre o potencial carcinogênico ou mutagênico do VSIQQ®.

Toxicidade de dose repetida
Os dados não-clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, com base em estudos de toxicidade de dose repetida em 3 e 6 meses. As injeções intravítreas de brolucizumabe em macacos *cynomolgus* em doses de até 6 mg por olho a cada 4 semanas por 26 semanas não resultaram em efeitos oculares ou sistêmicos e foram bem toleradas. As avaliações incluíram observações diárias de morbimortalidade, observações clínicas (incluindo respiração e comportamento anormais), determinações de peso corporal, exames de biomicroscopia e oftalmoscopia indireta, medições de pressão intraocular, eletrorretinogramas, patologia clínica, análise toxicocinética e de anticorpos antidrogas plasmática e do vítreo, e exames macroscópicos e microscópicos.
O nível ocular e sistêmico de efeito adverso não observado (*No Observed Adverse Effect Level* - NOAEL) com brolucizumabe 6 mg por olho a cada 4 semanas fornece uma margem 2 vezes maior de segurança ocular (com base no volume ocular comparativo) para a dose humana recomendada.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Hipersensibilidade ao ingrediente ativo ou a qualquer um dos excipientes.
- Infecção ocular ativa ou suspeita ou periocular
- Inflamação intraocular ativa.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Endoftalmite, descolamento de retina e ruptura da retina
As injeções intravítreas, incluindo aquelas com VSIQQ®, têm sido associadas à endoftalmite, ao descolamento de retina e à ruptura da retina (seções 4. CONTRAINDICAÇÕES e 9. REAÇÕES ADVERSAS). Técnicas adequadas de injeção asséptica sempre devem ser usadas ao administrar o VSIQQ®.

Vasculite retiniana e/ou oclusão vascular da retina
Vasculite retiniana e/ou oclusão vascular da retina, geralmente na presença de inflamação intraocular, foram relatadas com o uso de VSIQQ®. Essas reações adversas imunomediadas podem ocorrer após a primeira injeção intravítrea. Suspenda o tratamento com VSIQQ® em pacientes que desenvolverem essas reações. Os pacientes tratados com VSIQQ® que apresentam inflamação intraocular podem estar em risco de desenvolver vasculite retiniana e / ou oclusão vascular da retina e devem ser monitorados de perto (ver seções 4. CONTRAINDICAÇÕES e 9. REAÇÕES ADVERSAS). Os pacientes devem ser instruídos a relatar qualquer alteração na visão o mais cedo possível.

Em um estudo clínico de Fase IIIa (MERLIN), pacientes com DMRI que receberam a dose de manutenção de VSIQQ® a cada 4 semanas apresentaram uma maior incidência de inflamação intraocular (incluindo vasculite retiniana) e oclusão vascular da retina do que pacientes que receberam a dose de manutenção de VSIQQ® a cada 8 ou 12 semanas nos estudos clínicos pivotais de Fase III (HAWK e HARRIER). O intervalo entre duas doses de VSIQQ® não deve ser inferior a 8 semanas (ver seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Aumento da pressão intraocular
Aumentos transitórios da pressão intraocular foram observados 30 minutos após a injeção, semelhantes aos observados com a administração intravítrea de outros inibidores do VEGF (ver seção 9. REAÇÕES ADVERSAS). É necessário ter uma precaução especial com os pacientes com glaucoma não controlado (não injetar VSIQQ® enquanto a pressão intraocular for ≥30 mmHg).
Aumentos sustentados da pressão intraocular também foram relatados com VSIQQ®. Tanto a pressão intraocular quanto a perfusão da cabeça do nervo óptico devem ser monitoradas e gerenciadas adequadamente.

Tratamento bilateral
A segurança e eficácia de brolucizumabe administrado simultaneamente em ambos os olhos não foi estudada.

Eventos tromboembólicos
Embora tenha sido observada uma baixa taxa de eventos tromboembólicos arteriais (ETAs) nos ensaios clínicos de VSIQQ®, existe um risco potencial de ETAs após o uso intravítreo de inibidores de VEGF. Eventos tromboembólicos

arteriais são definidos como acidente vascular cerebral não fatal, infarto do miocárdio não fatal ou morte vascular (incluindo mortes de causa desconhecida).
A taxa de ETA nos dois estudos controlados de 96 semanas de DMRI neovascular (HAWK e HARRIER) durante as primeiras 96 semanas foi de 4,5% (33 de 730) nos braços de brolucizumabe combinados, em comparação com 4,7% (34 de 729) nos braços agrupados de aflibercepte. Além disso, existem dados limitados de segurança no tratamento de pacientes com DMRI com antecedentes de AVC, episódios isquêmicos transitórios ou infarto do miocárdio nos últimos 3 meses. Assim, deve-se ter precaução no uso de VSIQQ® quando se tratam esses pacientes.

Gravidez
Não existem estudos adequados e bem controlados da administração de VSIQQ® em mulheres grávidas. O risco potencial de uso de VSIQQ® na gravidez é desconhecido. Um estudo em fêmeas prenhes de macaco *cynomolgus* não indicou nenhum efeito prejudicial com relação ao desenvolvimento pré- ou pós-natal com aproximadamente 6 vezes a exposição humana, com base na Cmáx sérica (consulte Dados em animais). No entanto, com base no mecanismo de ação anti-VEGF, o brolucizumabe deve ser considerado potencialmente teratogênico e embrio/fetotóxico. Portanto, o VSIQQ® não deve ser usado durante a gravidez, a menos que os benefícios esperados superem os riscos potenciais para o feto.
Este produto pertence à categoria C de risco na gravidez. Este produto não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Dados em animais
Em um estudo aprimorado de desenvolvimento pré- e pós-natal (ePPND) em fêmeas prenhes de macaco *cynomolgus*, o brolucizumabe foi administrado a todos os animais por injeção intravítrea (IVT) em um olho, em doses de 3 ou 6 mg uma vez a cada 4 semanas até o parto. Uma injeção adicional foi administrada a um subconjunto de animais 28 dias após o parto e foi feita coleta de sangue e leite desse subconjunto para avaliações toxicocinéticas. Não houve impacto da administração IVT de brolucizumabe no desenvolvimento embriofetal, gestação ou parto, nem na sobrevida, crescimento ou desenvolvimento pós-natal da prole. Isso representa uma exposição aproximadamente 6 vezes a exposição humana (com base na Cmáx sérica) na dose clínica proposta de 6 mg. No entanto a inibição do VEGF demonstrou afetar o desenvolvimento folicular, a função do corpo lúteo e a fertilidade. Com base no mecanismo de ação dos inibidores do VEGF, existe um risco potencial para a reprodução feminina e o desenvolvimento embriofetal.

Lactação
Não se sabe se o brolucizumabe é transferido para o leite humano após a administração de VSIQQ®. Não há dados sobre os efeitos do VSIQQ® na criança amamentada ou na produção de leite. Em um estudo ePPND, o brolucizumabe não foi detectado no leite materno ou soro de filhotes de macaco *cynomolgus*. Devido ao potencial de reações adversas a medicamentos na criança amamentada, a amamentação não é recomendada durante o tratamento e pelo menos por um mês após a última dose, ao interromper o tratamento com VSIQQ®.

Mulheres com potencial reprodutivo
Mulheres com potencial reprodutivo devem usar métodos contraceptivos eficazes (métodos que resultam em taxas de gravidez inferiores a 1%) durante o tratamento com VSIQQ® e no mínimo por mais um mês após a última dose ao interromper o tratamento com VSIQQ®.

Dirigir veículos e/ou operar máquinas
Os pacientes podem sofrer distúrbios visuais temporários após uma injeção intravítrea com VSIQQ® e o exame oftalmológico associado e, portanto, devem ser aconselhados a não dirigir ou usar máquinas até que a função visual se recupere suficientemente.

Imunogenicidade
Uma vez que é uma proteína terapêutica, existe um potencial para imunogenicidade com brolucizumabe (ver seção 9. REAÇÕES ADVERSAS). Os pacientes devem ser instruídos a informar o seu médico se desenvolverem sintomas como dor ocular ou desconforto aumentado, agravamento da vermelhidão ocular, visão turva ou diminuída, um aumento do número de pequenas partículas na visão ou aumento da sensibilidade à luz (vide seção 9. REAÇÕES ADVERSAS). A imunogenicidade do VSIQQ® foi avaliada em amostras plasmáticas. Os dados de imunogenicidade refletem a porcentagem de pacientes cujos resultados do teste foram considerados positivos para anticorpos contra

VSIQQ® em imunoensaios. A detecção de uma resposta imune é altamente dependente da sensibilidade e especificidade dos ensaios utilizados, do manuseio da amostra, da época da coleta das amostras, de medicações concomitantes e de doenças subjacentes. Por esses motivos, a comparação da incidência de anticorpos para VSIQQ® com a incidência de anticorpos para outros produtos pode ser enganosa.
Anticorpos pré-tratamento foram detectados em indivíduos virgens de tratamento para uma variedade de proteínas terapêuticas derivadas da biotecnologia, incluindo anticorpos de cadeia única. A incidência pré-tratamento de anticorpos anti-brolucizumabe foi de 35 a 52% (ver seção 9. REAÇÕES ADVERSAS).

Suspensão do tratamento
Em tratamentos intravítreos com anti-VEGF, a dose deve ser suspensa e a próxima aplicação do tratamento não deve ser antecipada em caso de:

- redução na melhor acuidade visual corrigida (BVCA) de ≥30 letras em comparação com a última avaliação da acuidade visual;
- descolamento da retina;
- hemorragia sub-retiniana envolvendo o centro da fóvea, ou, se a dimensão da hemorragia for ≥50% da área total da lesão;
- cirurgia intraocular realizada nos 28 dias anteriores ou planeada para os próximos 28 dias.

Rasgadura do epitélio pigmentado da retina
Os fatores de risco associados ao desenvolvimento de ruptura do epitélio pigmentado da retina após tratamento com anti-VEGF para a DMRI úmida incluem um grande e/ou elevado descolamento do epitélio pigmentado da retina. Ao iniciar o tratamento com brolucizumabe, deve ter-se precaução em pacientes com estes fatores de risco para ruptura do epitélio pigmentado da retina.

Descolamento regmatogênico da retina ou buracos maculares
O tratamento deve ser interrompido em indivíduos com descolamento regmatogênico da retina ou buraco macular de grau 3 ou 4.

Populações com dados limitados
Existe uma experiência limitada com o tratamento com VSIQQ® em pacientes diabéticos com HbA1c superior a 10% ou com retinopatia diabética proliferativa. Também não há experiência de tratamento com VSIQQ® em pacientes diabéticos com hipertensão não controlada. Essa falta de informação deve ser considerada pelo médico ao tratar esses pacientes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Não foram realizados estudos formais de interação.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Conservar sob refrigeração entre 2°C e 8°C. Não congelar. Manter o frasco dentro da embalagem externa para proteger da luz. Antes de usar, o frasco fechado pode ser mantido à temperatura ambiente (25°C) por até 24 horas. O prazo de validade é de 24 meses.
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
VSIQQ® é uma solução aquosa estéril, límpida a levemente opalescente, incolor a levemente amarelo amarronzada e sem conservantes.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
Frasco de uso único somente para uso intravítreo. Cada frasco deve ser utilizado apenas para o tratamento de um único olho.
VSIQQ® deve ser administrado por um médico qualificado.

População alvo geral

Degeneração Macular Relacionada à Idade (DMRI) neovascular (úmida)

Início do tratamento - indução
A dose recomendada para VSIQQ® é de 6 mg (0,05 mL) administrada por injeção intravítrea a cada 4 semanas (mensalmente) nas três primeiras doses.

Tratamento de manutenção
Após a última dose de indução, o médico poderá individualizar os intervalos de tratamento com base na atividade da doença, avaliada pela acuidade visual e/ou parâmetros anatômicos. A avaliação da atividade da doença é sugerida a cada 16 semanas (4 meses) após o início do tratamento. Em pacientes sem atividade da doença, é recomendado o tratamento a cada 12 semanas (3 meses). Em pacientes com atividade da doença, o tratamento a cada 8 semanas (2 meses) deve ser considerado; entretanto, o intervalo entre duas doses não deve ser inferior a 8 semanas (2 meses) (ver seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). O médico pode individualizar os intervalos de tratamento com base na atividade da doença,
Se os resultados visuais e anatômicos indicarem que o paciente não está se beneficiando da continuação do tratamento, o tratamento com VSIQQ® deverá ser descontinuado.

Edema Macular Diabético
A dose recomendada de VSIQQ® é de 6 mg (0,05 mL) administrada por injeção intravítrea a cada 6 semanas nas cinco primeiras doses. Posteriormente, os intervalos de tratamento devem ser determinados pelo médico com base na atividade da doença, avaliada pela acuidade visual e/ou parâmetros anatômicos. Em pacientes sem atividade da doença, a administração de VSIQQ® a cada 12 semanas (3 meses) deve ser considerada. Em pacientes com atividade da doença, o tratamento a cada 8 semanas (2 meses) deve ser considerado.
Se os resultados visuais e anatômicos indicarem que o paciente não está se beneficiando da continuação do tratamento, o tratamento com VSIQQ® deverá ser descontinuado.

Populações especiais
-Insuficiência renal
Não é necessário ajuste do regime posológico em pacientes com insuficiência renal (ver seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

-Insuficiência hepática
Não é necessário ajuste do regime posológico em pacientes com insuficiência hepática (ver seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

- Pacientes pediátricos (abaixo de 18 anos)
A segurança e eficácia do VSIQQ® em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

- Pacientes geriátricos (65 anos ou mais)
Não é necessário ajuste do regime posológico em pacientes com 65 anos ou mais.

Método de administração
Como todos os medicamentos para uso intravítreo, VSIQQ® deve ser inspecionado visualmente antes da administração (consulte as Instruções de uso).
O procedimento de injeção deve ser realizado em condições assépticas, que incluem o uso de desinfecção cirúrgica das mãos, luvas estéreis, gaze estéril e espéculo estéril da pálpebra (ou equivalente). O equipamento de paracentese estéril deve estar disponível como medida de precaução. O histórico médico do paciente para reações de hipersensibilidade deve ser cuidadosamente avaliado antes da realização do procedimento intravítreo (consulte a seção 4. CONTRAINDICAÇÕES). Anestesia adequada e um microbicida tópico de amplo espectro para desinfetar a pele periocular, a pálpebra e a superfície ocular devem ser administrados antes da injeção.
Para informações sobre a preparação do VSIQQ®, consulte Instruções de uso.
A agulha de injeção deve ser inserida 3,5 a 4,0 mm posteriormente ao limbo, na cavidade vítrea, evitando o meridiano horizontal e apontando para o centro do globo. O volume de injeção de 0,05 mL é, então, injetado lentamente. Um local diferente na esclera deve ser usado para injeções subsequentes.
A segurança e eficácia do VSIQQ® administrado em ambos os olhos simultaneamente não foram estudadas.

Instruções de uso do kit de frasco VSIQQ®
Armazenamento e inspeção

Conservar VSIQQ® na geladeira entre 2°C e 8°C; não congelar. Manter o frasco dentro da embalagem externa para proteger da luz.

Antes de usar, o frasco fechado de VSIQQ® pode ser mantido à temperatura ambiente (abaixo de 25°C) por até 24 horas. Após abrir o frasco, proceda em condições assépticas.

VISIQQ® é uma solução límpida a ligeiramente opalescente e incolor a levemente amarelo-amarronzada.

A solução deve ser inspecionada visualmente após a remoção do refrigerador e antes da administração. Se forem visíveis partículas ou nebulosidade, o frasco não deve ser utilizado, e devem ser seguidos os procedimentos de substituição adequados.

O conteúdo do frasco e a agulha de filtro são estéreis e para uso único. Não use se a embalagem, o frasco e/ou a agulha de filtro estiverem danificados ou vencidos.

Como preparar e administrar VSIQQ®
O procedimento de injeção intravítrea deve ser realizado em condições assépticas, que incluem o uso de desinfecção cirúrgica das mãos, luvas estéreis, gaze estéril, espéculo estéril das pálpebras (ou equivalente) e a disponibilidade de equipamento estéril de paracentese (se necessário). Anestesia adequada e um microbicida tópico de amplo espectro para desinfetar a pele periocular, a pálpebra e a superfície ocular devem ser administrados antes da injeção.

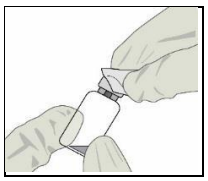
Para preparação e injeção intravítrea, são necessários os seguintes dispositivos médicos de uso único:
- Uma agulha de injeção de 30G x ½”, estéril;
- Uma seringa de 1 mL com uma marca de dose de 0,05 mL, estéril;
- A agulha com filtro, sem corte, de 5 µm (18G x 1½”, 1,2 mm x 40 mm), estéril.

A agulha de injeção e a seringa não estão incluídas no kit do frasco VSIQQ®.

Nota: A dose deve ser ajustada para 0,05 mL.

Certifique-se de que a injeção é administrada imediatamente após a preparação da dose (Etapa 8).

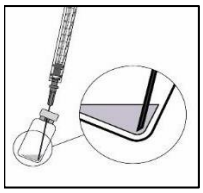
Procedimento de injeção

1 

Retire a tampa do frasco e limpe o septo do frasco (por exemplo, com uma compressa com álcool a 70%).

2 Monte a **agulha com filtro** em uma **seringa de 1 mL**, usando a técnica asséptica.

3 Empurre a agulha com filtro para o centro do septo do frasco até que a agulha toque o fundo do frasco.

4 

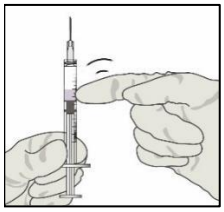
Para retirar o líquido, mantenha o frasco ligeiramente inclinado e retire lentamente todo o líquido do frasco e da agulha com filtro.

Certifique-se de que a haste do êmbolo esteja suficientemente puxada para trás ao esvaziar o frasco para esvaziar completamente a agulha com filtro.

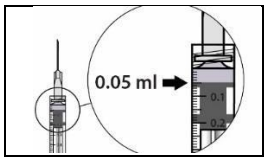
5 Desconecte a agulha com filtro da seringa de maneira asséptica e descarte-a.

A agulha com filtro não deve ser usada para injeção intravítrea.

6 Monte de forma firme e asséptica uma agulha de injeção de 30G x ½" na seringa.

7 

Para verificar se há bolhas de ar, segure a seringa com a agulha apontando para cima. Se houver bolhas de ar, bata suavemente na seringa com o dedo até que as bolhas subam para o topo.

8 

Expulse cuidadosamente o ar da seringa e ajuste a dose para a marca de 0,05 mL. A seringa está pronta para a injeção.

9 Injete lentamente até que o êmbolo de borracha atinja o final da seringa, para fornecer o volume de 0,05 mL. Confirme a administração da dose completa, verificando se o êmbolo de borracha atingiu o fim do corpo da seringa.

Nota: Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser descartados de acordo com os regulamentos locais.

E se eu tiver dificuldade de retirar líquido suficiente do frasco?
Não agite o frasco antes da retirada, mas deixe o líquido assentar no fundo do frasco. Verifique se o frasco está na posição vertical e levemente inclinado. Puxe lentamente o êmbolo e aguarde o líquido aparecer no corpo da seringa. Continue a puxar lentamente para esvaziar completamente o frasco e a agulha de filtro.

E se eu não conseguir remover as bolhas de ar de dentro do líquido?
É importante que o líquido esteja sem ar. No entanto, pequenas bolhas de ar que estão presas ao êmbolo geralmente não se desprendem dele durante a injeção e, portanto, não afetam o volume da dose.

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

9. REAÇÕES ADVERSAS
População com Degeneração Macular Relacionada à Idade (DMRI) neovascular (úmida)
Um total de 1.088 pacientes tratados com brolucizumabe constituiu a população de segurança nos dois estudos de Fase III (HAWK e HARRIER), com uma exposição cumulativa de 96 semanas ao VSIQQ® e 730 pacientes tratados com a dose recomendada de 6 mg.
As reações adversas medicamentosas mais frequentemente relatadas em > 5% dos pacientes tratados com VSIQQ® 6 mg foram redução da acuidade visual (7,3%), catarata (7,0%), hemorragia conjuntival (6,3%) e moscas volantes (5,1%).
As reações adversas graves menos comuns relatadas em <1% dos pacientes tratados com VSIQQ® 6 mg foram endoftalmite, cegueira, oclusão da artéria da retina e descolamento de retina.

População com Edema Macular Diabético (EMD)
Para EMD, um total de 558 pacientes tratados com VSIQQ® constituiu a população de segurança em dois estudos de Fase III (KESTRE e KITE). Destes, 368 pacientes foram tratados com a dose recomendada de 6 mg.
A reação adversa notificada com mais frequência foi hemorragia conjutival (5,7%).
As reações adversas mais graves foram oclusão da artéria retiniana (0,5%) e endoftalmite (0,3%).

Lista tabelada de reações adversas
As reações adversas ocorridas após a administração de VSIQQ® em estudos clínicos estão resumidas na Tabela 4 abaixo.

As reações adversas ao medicamento são listadas de acordo com a classe de órgãos do sistema MedDRA. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas ao medicamento são classificadas por frequência, com as reações mais frequentes primeiro. As categorias de frequência para cada reação adversa são baseadas na seguinte convenção : muito comum (≥1/10); comum (≥1/100 a <1/10); incomum (≥1/1.000 a <1/100); raro (≥1/10.000 a <1/1.000); muito raro (<1/10.000). Dentro de cada grupo de frequências, reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade

Tabela 4 Frequências de reações adversas em estudos clínicos e experiências pós-comercialização

Classe de órgãos do sistema MedDRA	**Categoria de frequência**
Distúrbios do sistema imunológico	
Hipersensibilidade (incluindo urticária, erupção cutânea, prurido, eritema)	Comum
Distúrbios oculares	
Acuidade visual reduzida	Comum
Hemorragia retiniana	Comum
Uveíte	Comum
Irite	Comum
Descolamento vítreo	Comum
Ruptura de retina	Comum
Catarata	Comum
Hemorragia conjuntival	Comum

Classe de órgãos do sistema MedDRA	Categoria de frequência
Moscas volantes	Comum
Dor nos olhos	Comum
Aumento da pressão intraocular	Comum
Conjuntivite	Comum
Ruptura do epitélio pigmentado da retina	Comum
Visão turva	Comum
Abrasão da córnea	Comum
Ceratite pontilhada	Comum
Cegueira	Incomum
Endoftalmite	Incomum
Descolamento da retina	Incomum
Hiperemia conjuntival	Incomum
Lacrimejamento aumentado	Incomum
Sensação anormal no olho	Incomum
Descolamento do epitélio pigmentado da retina	Incomum
Vitreíte	Incomum
Inflamação da câmara anterior	Incomum
Iridociclite	Incomum
Flare de câmara anterior	Incomum
Edema de córnea	Incomum
Hemorragia vítrea	Incomum
Oclusão vascular retiniana	Incomum
Vasculite retiniana	Incomum

Descrição de reações adversas a medicamentos selecionadas

Inflamação intraocular
Com base em estudos clínicos, reações adversas relacionadas à inflamação intraocular, incluindo vasculite retiniana e oclusão vascular da retina, foram relatados mais frequentemente em pacientes do sexo feminino tratados com VSIQQ® do que em pacientes do sexo masculino (por exemplo, 5,3% do sexo feminino versus. 3,2% do masculino nos estudos HAWK e HARRIER).
Os resultados de uma análise retrospectiva de evidências do mundo real em pacientes com DMRI, avaliados por até 6 meses após iniciar o tratamento com VSIQQ®, sugerem que os pacientes com histórico médico de inflamação intraocular e / ou oclusão vascular da retina no ano anterior ao tratamento com VSIQQ® foram mais propensos a apresentar eventos semelhantes após a injeção de VSIQQ® em comparação com pacientes com DMRI sem histórico

desses eventos.

Imunogenicidade
Existe um potencial para uma resposta imunitária em pacientes tratados com VSIQQ®. Os anticorpos anti-brolucizumabe não foram associados com um impacto na segurança clínica. Entre os pacientes com anticorpos emergentes do tratamento, foi observado um maior número de reações adversas de inflamação intraocular. Vasculite retiniana e / ou oclusão vascular retiniana, tipicamente na presença de inflamação intraocular, são reações adversas imunomediadas relacionadas à exposição ao VSIQQ®. Esta resposta de anticorpos emergente do tratamento pode se desenvolver após a primeira injeção intravítrea (ver seção 5**.** Advertências e Precauções).

Degeneração Macular Relacionada à Idade (DMRI) neovascular (úmida)
Após a administração de VSIQQ® durante 88 semanas, foram detectados anticorpos emergentes do tratamento em 23-25% dos pacientes.

Edema Macular Diabético (EMD)
Após a administração de VSIQQ® por 52 semanas, foram detectados anticorpos emergentes do tratamento em 12-18% dos pacientes.

Entre os pacientes com DMRI e com DME com anticorpos emergentes do tratamento, foi observado um maior número de reações adversas de inflamação intraocular. Após investigação, a vasculite retiniana e/ou a oclusão vascular retiniana, tipicamente na presença de inflamação intraocular, foram considerados eventos adversos imunomediados relacionados à exposição ao VSIQQ®. Anticorpos anti-brolucizumabe não foram associados com um impacto na segurança clínica.

Reações adversas relacionadas à classe do produto
Existe um risco teórico de eventos tromboembólicos arteriais, incluindo acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio após o uso intravítreo de inibidores de VEGF. Uma baixa taxa de incidência de eventos tromboembólicos arteriais foi observada nos estudos clínicos de brolucizumabe em pacientes com DMRI e DME. Não houve grandes diferenças notáveis entre os grupos tratados com brolucizumabe e o comparador.

Pós-Comercialização

Reações adversas de relatos espontâneos e casos da literatura (frequência desconhecida)
As seguintes reações adversas foram decorrentes da experiência pós-comercialização com VSIQQ® por meio de relatos de casos espontâneos e casos da literatura. Dado que estas reações são notificadas voluntariamente a partir de uma população de tamanho incerto, não é possível estimar de forma fiável a sua frequência, que é, portanto, categorizada como desconhecida. As reações adversas ao medicamento são listadas de acordo com a classe de órgãos do sistema MedDRA. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas ao medicamento são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Tabela 5. Reações adversas a medicamentos de relatos espontâneos e literatura (frequência desconhecida)

Distúrbios oculares
Esclerite

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da ANVISA.

10. SUPERDOSE
A superdose com um volume de injeção superior ao recomendado pode aumentar a pressão intraocular. Portanto, em caso de superdose, a pressão intraocular deve ser monitorada, e, se o médico considerar necessário, deve iniciar o tratamento apropriado.

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

DIZERES LEGAIS
Reg. M.S. – 1.0068.1185
Farm. Resp.: Flavia Regina Pegorer CRF-SP 18.150

Importado por:
Novartis Biociências S.A.
Av. Prof. Vicente Rao, 90 - São Paulo - SP
CNPJ: 56.994.502/0001-30
Indústria Brasileira

Fabricado por: Novartis Pharma Stein AG, Stein, Suíça
Embalado por: Lek Pharmaceuticals d.d., Ljubljana, Eslovênia ou Novartis Pharma Stein AG, Stein, Suíça

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

® Marca registrada em nome de Novartis AG, Basileia, Suíça.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 11/03/2024.

SIC
SERVIÇO DE INFORMAÇÕES AO CLIENTE
0800 888 3003
sic.novartis@novartis.com

CDS 15.02.24
2023-PSB/GLC-1400-s
VPS9