

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 INTRAVÍTEA**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 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).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

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:

- VSIQQ® 3mg administrado a cada 12 ou a cada 8 semanas (q12w/q8w) após as primeiras 3 doses mensais,
- VSIQQ® 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:

- VSIQQ® 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

Resultado de eficácia	Na semana	HAWK			HARRIER		
		VSIQQ® 6 mg (n=360)	Aflibercepte 2 mg (n=360)	Diferença (IC de 95%) brolucizumabe – aflibercepte	VSIQQ® 6 mg (n=370)	Aflibercepte 2 mg (n=369)	Diferença (IC de 95%) brolucizuma be – 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 (%) (\geq 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)

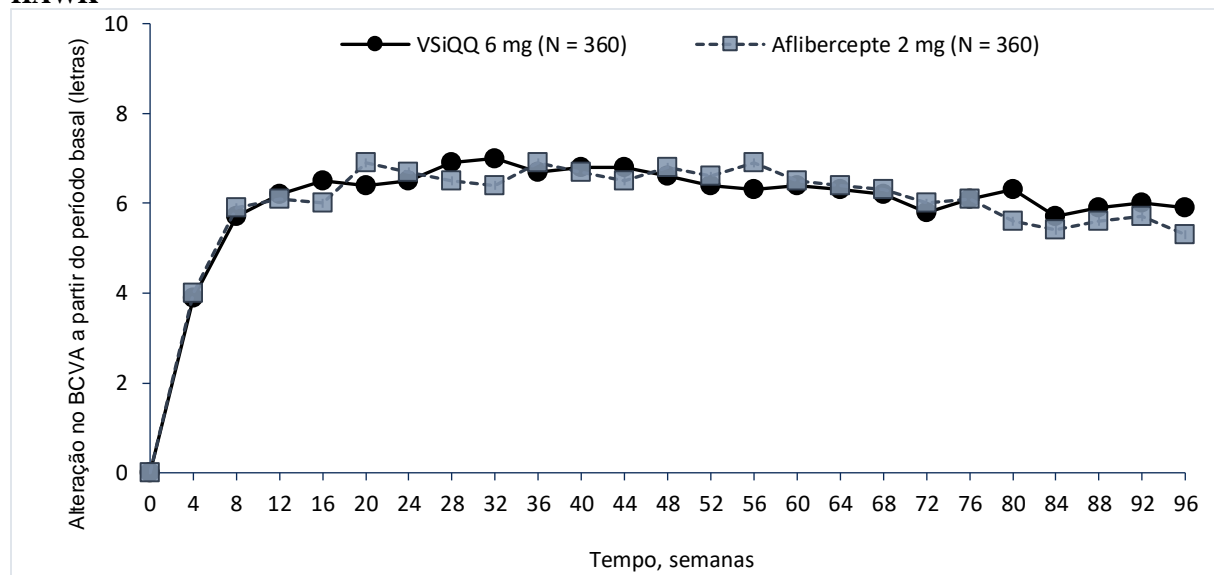
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

^{a)} Valor P referente à hipótese de não-inferioridade com margem de não-inferioridade de 4,0 letras

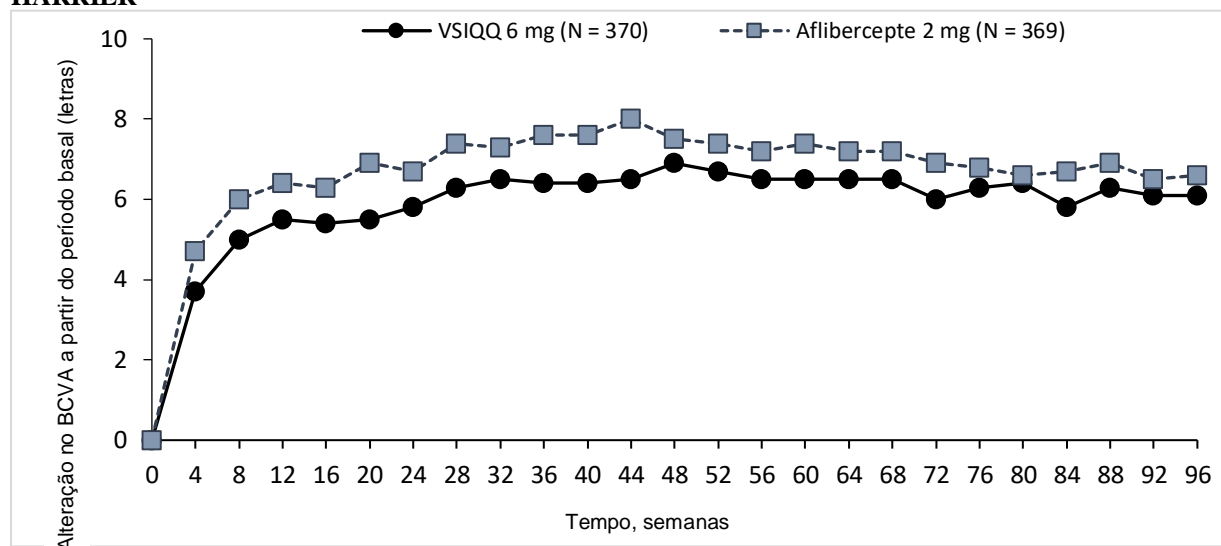
^{b)} Desfecho secundário chave, contabilizando diferenças no tempo dos tratamentos com VSIQQ® e aflibercepte

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® 6 mg 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® 6 mg 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

Resultado da eficácia (desfechos secundários pré-especificados)	Na semana	HAWK			HARRIER		
		VSIQQ® 6mg (N=360)	Aflibercepte 2mg (N=360)	Diferença (IC de 95%) brolocizumabe – aflibercepte	VSIQQ® 6mg (N=370)	Aflibercepte 2mg (N=369)	Diferença (IC de 95%) brolocizumabe – 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 brolocizumabe

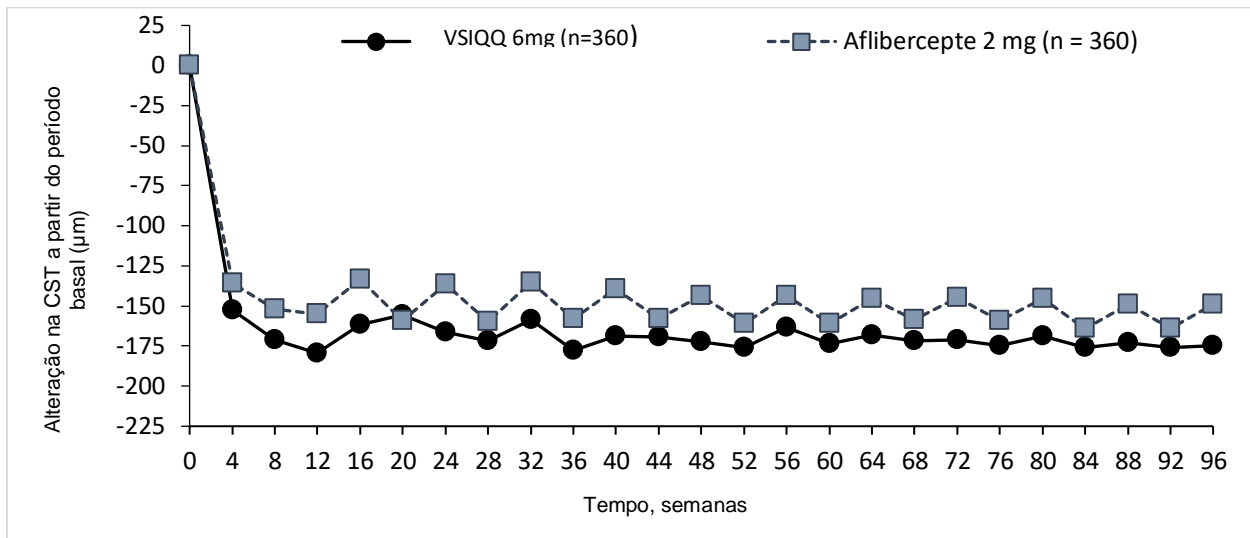
^{b)} Desfechos secundários em HAWK e HARRIER; Valores p de dois lados

^{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

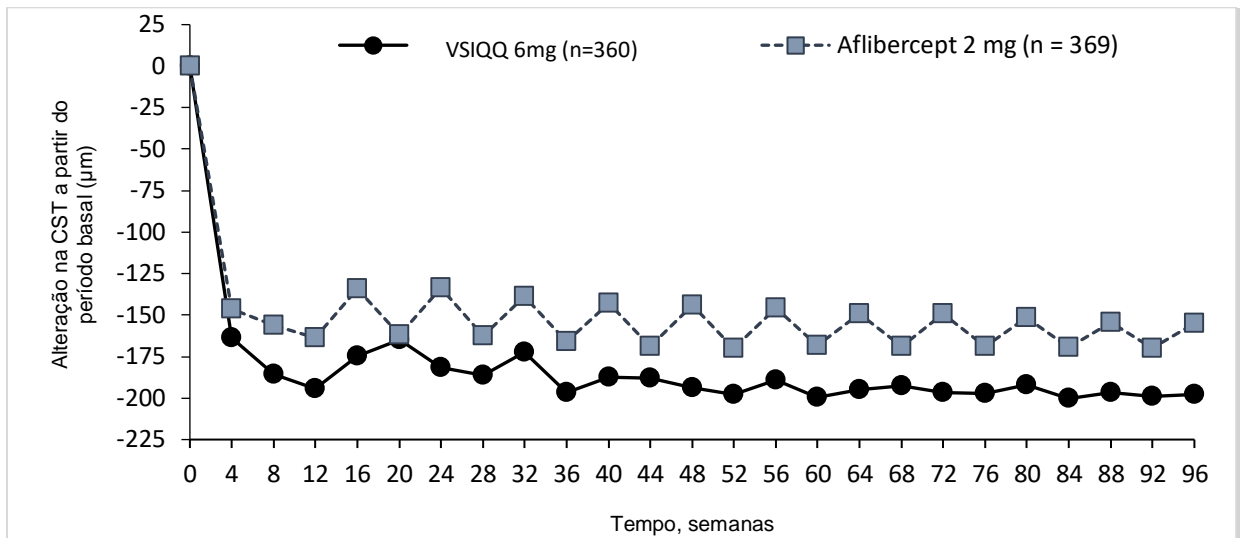
^{d)} Até a semana 16, a exposição ao tratamento era idêntica, permitindo uma comparação direta entre VSIQQ® e aflibercepte

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).

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. 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 brolocizumabe se liga com alta afinidade às isoformas de VEGF-A (por exemplo, VEGF₁₁₀, VEGF₁₂₁ e VEGF₁₆₅), impedindo, assim, a ligação do VEGF-A aos seus receptores VEGFR-1 e VEGFR-2. Ao inibir a ligação ao VEGF-A, o brolocizumabe suprime a proliferação de células endoteliais, reduzindo assim a neovascularização patológica e diminuindo a permeabilidade vascular.

Farmacodinâmica

A degeneração macular neovascular (úmida) relacionada à idade (DMRI) é caracterizada pela neovascularização coroidal (NVC) patológica. O vazamento de sangue e fluidos da NVC pode causar espessamento ou edema da retina e/ou hemorragia sub/intrarretiniana, resultando na perda da acuidade visual.

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.

Farmacocinética

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

Absorção/Distribuição

Após administração intravítrea de 6 mg de brolocizumabe por olho, em pacientes com DMRI neovascular (úmida), a C_{máx} média de brolocizumabe 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 brolocizumabe 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 brolocizumabe 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 brolocizumabe foi eliminado com uma aparente meia-vida sistêmica de 4,3 dias (± 2 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 brolocizumabe não foi totalmente caracterizada. No entanto, espera-se que o brolocizumabe 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. 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 brolocizumabe, porque a concentração sistêmica de brolocizumabe é direcionada pela distribuição a partir do olho e não pela taxa de eliminação, e porque a exposição sistêmica do brolocizumabe é baixa.

A depuração sistêmica do brolocizumabe foi avaliada em pacientes com DMRI neovascular (úmida) que tinham disponíveis dados séricos da farmacocinética de brolocizumabe 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 brolocizumabe, 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 brolocizumabe 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 brolocizumabe, 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 brolocizumabe 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 brolocizumabe 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 e descolamento de retina

As injeções intravítreas, incluindo aquelas com VSIQQ®, têm sido associadas à endoftalmite e ao descolamento de 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 C_{máx} 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 animais

Em um estudo ampliado 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 embrionário, gestação ou parto, nem na sobrevivência, crescimento ou desenvolvimento pós-natal da prole. Isso representa uma exposição aproximadamente 6 vezes a exposição humana (com base na C_{máx} 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 embrionário.

Lactação

Não se sabe se o brolocizumabe 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 brolocizumabe 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 brolocizumabe (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 imunossaios. 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-brolocizumabe 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 $\geq 50\%$ da área total da lesão;
- cirurgia intraocular realizada nos 28 dias anteriores ou planejada 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 brolocizumabe, 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.

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

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. Posteriormente, 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.

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, espécio 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 1/2", 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 1 1/2", 1,2 mm x 40 mm), estéril.

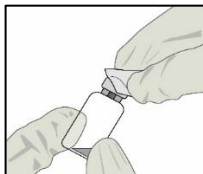
A agulha de injeção e a seringa não estão incluídas no kit do frasco VSIQQ®.

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

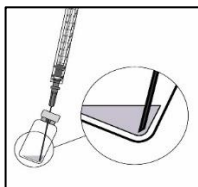


Retire a tampa do frasco e limpe o septo do frasco (por exemplo, com uma compressa com álcool a 70%).

- 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.



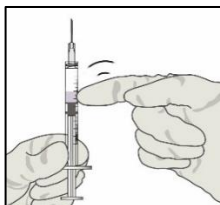
Certifique-se de que a haste do êmbolo esteja suficientemente puxada para trás ao esvaziar o frasco para esvaziar completamente a agulha com filtro.

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

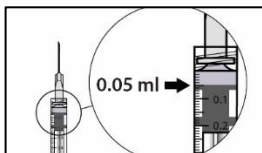
A agulha com filtro não deve ser usada para injeção intravítrea.

- 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

Um total de 1.088 pacientes tratados com VSIQQ[®] 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.

Resumo tabulado dos ensaios clínicos das reações adversas ao medicamento

As reações adversas ao medicamento dos ensaios clínicos (Tabela 3) são listadas por 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. Dentro de cada grupo de frequências, reações adversas a medicamentos são apresentadas em ordem decrescente de gravidade. Além disso, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa ao medicamento é baseada na seguinte convenção (CIOMS III): muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raro ($< 1/10.000$).

Tabela 3 Porcentagem de pacientes com reações adversas ao medicamento em ensaios clínicos

Reações adversas ao medicamento	VSIQQ[®] (N=730)	Aflibercepte (N=729)	Categoria de frequência
Distúrbios oculares			
Acuidade visual reduzida	7,3	7,5	Comum
Hemorragia retiniana	4,1	3,2	Comum
Uveíte	1,6	0,1	Comum
Irite	1,2	0,3	Comum
Descolamento vítreo	4,0	3,3	Comum
Ruptura de retina	1,2	0,7	Comum
Catarata	7,0	11,1	Comum
Hemorragia conjuntival	6,3	7,0	Comum
Moscas volantes	5,1	2,9	Comum
Dor nos olhos	4,9	6,2	Comum

Reações adversas ao medicamento	VSIQQ® (N=730)	Aflibercepte (N=729)	Categoria de frequência
Aumento da pressão intraocular	3,8	4,5	Comum
Conjuntivite	3,3	1,6	Comum
Ruptura do epitélio pigmentado da retina	2,7	1,1	Comum
Visão turva	1,9	1,6	Comum
Abrasão da córnea	1,5	2,2	Comum
Ceratite pontilhada	1,4	2,3	Comum
Endoftalmite	0,7	0,1	Incomum
Cegueira	0,8	0,3	Incomum
Oclusão da artéria retiniana	0,8	0,1	Incomum
Descolamento de retina	0,7	0,4	Incomum
Hiperemia conjuntival	1,0	1,1	Incomum
Lacrimejamento aumentado	1,0	1,1	Incomum
Sensação anormal no olho	0,8	1,8	Incomum
Descolamento do epitélio pigmentado da retina	0,5	0,4	Incomum
Vitreíte	0,4	0,4	Incomum
Inflamação da câmara anterior	0,4	0	Incomum
Iridociclite	0,4	0,1	Incomum
<i>Flare</i> de câmara anterior	0,3	0	Incomum
Edema de córnea	0,3	0	Incomum
Hemorragia vítrea	0,1	0,4	Incomum
Distúrbios do sistema imunológico			
Hipersensibilidade ^{a)}	1,8	1,4	Comum

^{a)} Incluindo urticária, erupção cutânea, prurido, eritema.

Reações adversas a medicamentos de notificações espontâneas e casos da literatura (frequência desconhecida)

As seguintes reações adversas a medicamentos foram derivadas da experiência pós-comercialização com VSIQQ® por meio de relatos de casos espontâneos e de literatura. Como essas reações são relatadas voluntariamente em uma população de tamanho incerto, não é possível estimar com segurança sua frequência, que é, portanto, categorizada como desconhecida. As reações adversas a medicamentos são listadas de acordo com as classes de órgãos do sistema no MedDRA. Dentro de cada classe de órgão do sistema, as RAMs são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Tabela 4 Reações adversas a medicamentos de notificações espontâneas e casos da literatura (frequência desconhecida)

Distúrbios oculares

Oclusão vascular da retina, vasculite da retina

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®. Após a administração de VSIQQ® durante 88 semanas, foram detectados anticorpos emergentes do tratamento em 23-25% dos pacientes.

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).

Pós-Comercialização

Ainda não há dados disponíveis.

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. – 1.0047.0634

Farm. Resp.: Cláudia Larissa S. Montanher – CRF-PR nº 17.379

Fabricado por: Novartis Pharma Stein AG, Stein, Suíça

Registrado por:

Sandoz do Brasil Ind. Farm. Ltda.

Rua Antônio Rasteiro Filho (Marginal PR 445), 1.920 - Cambé - PR

CNPJ: 61.286.647/0001-16

Indústria Brasileira

Importado e comercializado por:

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

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

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 27/09/2021.



CDS 13.09.21
2021-PSB/GLC-1236-e
2021-PSB/GLC-1237-s
VPS4