1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Beovu 120 mg/ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Beovu 120 mg/ml roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 120 mg brolucizumabu*.

* Brolucizumab jest humanizowanym jednołańcuchowym fragmentem przeciwciała monoklonalnego Fv (scFv) wytwarzanym metodą rekombinacji DNA w komórkach *Escherichia coli*.

Beovu 120 mg/ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Każda ampułko-strzykawka zawiera 19,8 mg brolucizumabu w 0,165 ml roztworu. Taka ilość zapewnia podanie pojedynczej dawki 0,05 ml roztworu zawierającej 6 mg brolucizumabu.

Beovu 120 mg/ml roztwór do wstrzykiwań

Każda fiolka zawiera 27,6 mg brolucizumabu w 0,23 ml roztworu. Taka ilość zapewnia podanie pojedynczej dawki 0,05 ml roztworu zawierającej 6 mg brolucizumabu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda wstępnie napełniona strzykawka zawiera 0,03 mg polisorbatu 80 w 0,165 ml roztworu. Odpowiada to 0,01 mg polisorbatu 80 na dawkę (0,05 ml).

Każda fiolka zawiera 0,05 mg polisorbatu 80 w 0,23 ml roztworu. Odpowiada to 0,01 mg polisorbatu 80 na dawkę (0,05 ml).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań).

Przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny do lekko brązowawo-żółtego roztwór wodny.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Beovu jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu

- neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (ang. *age-related macular degeneration,* AMD) (patrz punkt 5.1),
- zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki (ang. *diabetic macular edema,* DME) (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Beovu musi zostać podany przez wykwalifikowanego okulistę, doświadczonego w wykonywaniu wstrzykiwań do ciała szklistego.

Dawkowanie

Wysiękowa postać AMD
Rozpoczęcie leczenia – dawka nasycająca
Zalecana dawka to 6 mg brolucizumabu (0,05 ml roztworu) podawanego we wstrzyknięciu do ciała szklistego co 4 tygodnie (co miesiąc) w przypadku pierwszych 3 dawek. Sugeruje się, by oceny aktywności choroby dokonać po 16 tygodniach (4 miesiącach) od rozpoczęcia leczenia.

Alternatywnie można podawać dawkę 6 mg brolucizumabu (0,05 ml roztworu) co 6 tygodni w przypadku pierwszych 2 dawek. Sugeruje się, by oceny aktywności choroby dokonać po 12 tygodniach (3 miesiącach) od rozpoczęciach leczenia. Trzecią dawkę można podać w oparciu o aktywność choroby ocenianą na podstawie ostrości wzroku i (lub) parametrów anatomicznych po 12 tygodniach.

Leczenie podtrzymujące
Po podaniu ostatniej dawki nasycającej lekarz może indywidualnie ustalić odstępy między dawkami w zależności od aktywności choroby ocenianej na podstawie ostrości wzroku i (lub) parametrów anatomicznych. U pacjentów bez aktywności choroby należy rozważyć dawkowanie co 12 tygodni (3 miesiące). U pacjentów z aktywnością choroby należy rozważyć dawkowanie co 8 tygodni (2 miesiące). W przypadku leczenia pacjentów według schematu „treat-and-extend" (lecz i wydłużaj odstępy między dawkami) i przy braku oznak aktywności choroby, odstępy między dawkami należy wydłużać stopniowo aż do nawrotu oznak aktywności choroby. Odstęp między podaniem dawek należy wydłużać lub skracać o nie więcej niż 4 tygodnie (1 miesiąc) na raz (patrz punkt 5.1). Dane dotyczące przerw w leczeniu dłuższych niż 20 tygodni (5 miesięcy) są ograniczone. Przerwy między dwiema dawkami produktu leczniczego Beovu nie powinny być krótsze niż 8 tygodni (2 miesiące) (patrz punkt 4.4).

Jeżeli parametry wzrokowe i anatomiczne wskazują, że pacjent nie odnosi korzyści z kontynuacji leczenia, powinno się przerwać stosowanie produktu leczniczego Beovu.

DME
Zalecana dawka to 6 mg brolucizumabu (0,05 ml roztworu) podawanego we wstrzyknięciu do ciała szklistego co 6 tygodni w przypadku pierwszych 5 dawek.

Następnie lekarz może indywidualnie ustalić odstępy między dawkami w zależności od aktywności choroby ocenianej na podstawie ostrości wzroku i (lub) parametrów anatomicznych. U pacjentów bez aktywności choroby należy rozważyć dawkowanie co 12 tygodni (3 miesiące). U pacjentów z aktywnością choroby należy rozważyć dawkowanie co 8 tygodni (2 miesiące). Po 12 miesiącach leczenia u pacjentów bez aktywności choroby można rozważyć odstępy w leczeniu wynoszące maksymalnie 16 tygodni (4 miesiące) (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Jeżeli parametry wzrokowe i anatomiczne wskazują, że pacjent nie odnosi korzyści z kontynuacji leczenia, powinno się przerwać stosowanie produktu leczniczego Beovu.

Szczególne grupy pacjentów
Pacjenci w podeszłym wieku
Dostosowanie dawki nie jest konieczne u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek
Dostosowanie dawki nie jest konieczne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby
Nie badano stosowania brolucizumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Dostosowanie dawki nie jest wymagane u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności brolucizumabu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Beovu jest przeznaczony do podawania wyłącznie do ciała szklistego.

Należy sprawdzić wzrokowo roztwór do wstrzykiwań przed podaniem (patrz punkt 6.6).

Procedurę wstrzyknięcia do ciała szklistego należy przeprowadzać w warunkach aseptycznych, które obejmują zastosowanie chirurgicznego odkażania rąk, użycie jałowych rękawiczek, jałowego obłożenia chirurgicznego i jałowej rozwórki powiek (lub innego podobnego przyrządu). W ramach środków ostrożności należy zapewnić dostęp do sprzętu umożliwiającego wykonanie w sposób jałowy paracentezy. Przed podaniem leku do ciała szklistego należy uważnie przeprowadzić wywiad medyczny z pacjentem, aby stwierdzić czy nie występowały u niego reakcje nadwrażliwości (patrz punkt 4.3). Przed wstrzyknięciem leku należy zastosować odpowiednie znieczulenie i miejscowo środek bakteriobójczy o szerokim spektrum działania do odkażania skóry wokół oka, powieki i powierzchni gałki ocznej.

Igłę iniekcyjną należy wprowadzić 3,5-4,0 mm za rąbkiem rogówki do ciała szklistego, unikając południka poziomego i kierując ją do części centralnej gałki ocznej. Następnie należy powoli wstrzyknąć lek w objętości 0,05 ml; należy wybierać różne miejsca wkłucia na twardówce podczas kolejnych wstrzyknięć.

Bezpośrednio po wstrzyknięciu do ciała szklistego pacjenci powinni być monitorowani pod kątem zwiększenia ciśnienia śródgałkowego. Odpowiednie monitorowanie może polegać na kontroli ukrwienia nerwu wzrokowego lub wykonaniu tonometrii. W razie konieczności należy zapewnić dostępność jałowego sprzętu do wykonania paracentezy.

Po wstrzyknięciu do ciała szklistego należy pouczyć pacjentów, by niezwłocznie zgłaszali wszelkie objawy sugerujące zapalenie wnętrza gałki ocznej (np. ból oka, zaczerwienienie oka, światłowstręt, nieostre widzenie).

Ampułko-strzykawka
Ampułko-strzykawka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku. Każdą ampułko-strzykawkę należy użyć do leczenia tylko jednego oka.

Dlatego, że objętość roztworu w ampułko-strzykawce (0,165 ml) jest większa niż zalecana dawka (0,05 ml), część roztworu zawartego w ampułko-strzykawce należy usunąć przed podaniem.

Wstrzyknięcie całej objętości ampułko-strzykawki mogłoby spowodować przedawkowanie. Aby usunąć pęcherzyk powietrza wraz z nadmiarem produktu leczniczego należy powoli naciskać tłok aż do chwili, gdy brzeg poniżej wypukłości gumowej uszczelki zrówna się z oznaczeniem dawki 0,05 ml (co odpowiada 50 µl, tj. dawce 6 mg brolucizumabu).

Fiolka
Fiolka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku. Każdą fiolkę należy użyć do leczenia tylko jednego oka.

Dlatego, że objętość roztworu w fiolce (0,23 ml) jest większa niż zalecana dawka (0,05 ml), część roztworu zawartego w fiolce należy usunąć przed podaniem.

Wstrzyknięcie całej objętości fiolki mogłoby spowodować przedawkowanie. Aby usunąć pęcherzyk powietrza wraz z nadmiarem produktu leczniczego, należy ostrożnie usunąć powietrze ze strzykawki i dostosować dawkę do oznaczenia 0,05 ml (co odpowiada 50 µl, tj. dawce 6 mg brolucizumabu).

Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Pacjenci z czynnymi zakażeniami oka lub jego okolic, lub pacjenci, u których są one podejrzewane.

Pacjenci z czynnym ciężkim zapaleniem wnętrza gałki ocznej.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych, należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zapalenie wnętrza gałki ocznej, zapalenie śródgałkowe, zaćma pourazowa, odwarstwienie siatkówki, przedarcie siatkówki, zapalenie naczyń siatkówki i/lub niedrożność naczyń siatkówki

Wstrzyknięcia do ciała szklistego, w tym wstrzyknięcia produktu Beovu, były związane z występowaniem zapalenia wnętrza gałki ocznej, zapalenia śródgałkowego, zaćmy pourazowej, odwarstwienia siatkówki i przedarcia siatkówki (patrz punkt 4.8). Podczas każdego podania produktu Beovu należy stosować odpowiednie aseptyczne techniki wstrzykiwań.

Należy poinformować pacjentów, by niezwłocznie zgłaszali wszelkie objawy sugerujące wyżej wymienione zdarzenia.

Zapalenie śródgałkowe w tym zapalenie naczyń siatkówki i/lub niedrożność naczyń siatkówki

Podczas stosowania produktu Beovu zgłaszano przypadki zapalenia śródgałkowego, w tym przypadki zapalenia naczyń siatkówki i/lub niedrożności naczyń siatkówki (patrz punkty 4.3 i 4.8). Większą liczbę przypadków zapalenia śródgałkowego obserwowano wśród pacjentów z obecnością przeciwciał powstałych podczas leczenia. Po przeprowadzeniu analizy stwierdzono, że zapalenie naczyń siatkówki i/lub niedrożność naczyń siatkówki są zdarzeniami o podłożu immunologicznym. Zapalenie śródgałkowe, w tym zapalenie naczyń siatkówki i/lub niedrożność naczyń siatkówki, może wystąpić po pierwszym wstrzyknięciu do ciała szklistego jak również w każdym momencie terapii. Zdarzenia te obserwowano częściej na początku leczenia.

Na podstawie badań klinicznych stwierdza się, że zdarzenia te były częstsze u kobiet leczonych produktem leczniczym Beovu niż u mężczyzn (np. 5,3% kobiet w porównaniu z 3,2% mężczyzn w badaniach HAWK i HARRIER) oraz u pacjentów pochodzenia japońskiego.

U pacjentów, u których wystąpią takie zdarzenia, należy przerwać leczenie produktem Beovu i niezwłocznie zastosować leczenie. Pacjenci leczeni produktem Beovu z zapaleniem śródgałkowym i/lub niedrożnością naczyń siatkówki w wywiadzie (w ciągu 12 miesięcy poprzedzających pierwsze wstrzyknięcie brolucizumabu) powinni być ściśle monitorowani, ponieważ podlegają większemu ryzyku zapalenia naczyń siatkówki i/lub niedrożności naczyń siatkówki.

Odstęp pomiędzy dawkami produktu leczniczego Beovu podczas leczenia podtrzymującego nie powinien być mniejszy niż 8 tygodni, biorąc pod uwagę fakt, że u pacjentów z nAMD otrzymujących produkt Beovu co 4 tygodnie w dawkach podtrzymujących w ramach badania klinicznego zgłaszano

większą częstość występowania zapalenia śródgałkowego (w tym zapalenia naczyń siatkówki) i niedrożności naczyń siatkówki niż u pacjentów otrzymujących produkt Beovu co 8 lub 12 tygodni w dawkach podtrzymujących w ramach rejestracyjnych badań klinicznych III fazy.

Wzrost ciśnienia śródgałkowego

Odnotowano przemijające zwiększenie ciśnienia śródgałkowego w ciągu 30 minut od wstrzyknięcia do ciała szklistego po podaniu inhibitorów czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (ang. *vascular endothelial growth factor*, VEGF), w tym brolucizumabu (patrz punkt 4.8). Należy zachować szczególne środki ostrożności u pacjentów z niekontrolowaną jaskrą (nie wstrzykiwać produktu Beovu, gdy ciśnienie śródgałkowe wynosi ≥30 mmHg). Musi być monitorowane zarówno ciśnienie śródgałkowe jak i ukrwienie nerwu wzrokowego, oraz wdrożone odpowiednie postępowanie dotyczące ciśnienia śródgałkowego i ukrwienia nerwu wzrokowego.

Leczenie obojga oczu

Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności brolucizumabu podawanego jednocześnie do obojga oczu.

Immunogenność

Ze względu na to, że brolucizumab jest białkiem terapeutycznym, ma on potencjalne działanie immunogenne (patrz punkt 4.8). Należy pouczyć pacjentów, by informowali swojego lekarza prowadzącego w przypadku wystąpienia takich objawów, jak ból oka lub zwiększone uczucie dyskomfortu, pogorszenie zaczerwienienia oka, nieostre lub osłabione widzenie oraz zwiększenie liczby małych cząstek w polu widzenia bądź zwiększoną wrażliwość na światło (patrz punkt 4.8).

Jednoczesne stosowanie innych produktów anty-VEGF

Dane na temat jednoczesnego stosowania produktu Beovu z innymi produktami leczniczymi anty-VEGF w tym samym oku nie są dostępne. Brolucizumabu nie należy podawać jednocześnie z innymi produktami leczniczymi anty-VEGF (o działaniu układowym lub miejscowym po podaniu do oka) (patrz punkt 4.5).

Wstrzymanie leczenia

Podobnie jak w przypadku terapii innymi produktami anty-VEGF podawanymi do ciała szklistego, podanie dawki produktu należy wstrzymać i nie wznawiać wcześniej niż w zaplanowanym terminie podania kolejnej dawki, w przypadku, gdy wystąpi:

- pogorszenie najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) o ≥30 liter w porównaniu z ostatnią oceną ostrości wzroku;
- przerwanie ciągłości siatkówki;
- krwotok podsiatkówkowy obejmujący centrum dołka siatkówki, lub jeżeli wielkość krwotoku wynosi ≥50% całkowitej powierzchni zmiany;
- przeprowadzenie lub planowanie operacji wewnątrzgałkowej w ciągu 28 dni poprzedzających zabieg lub 28 dni po zabiegu.

Przedarcie nabłonka barwnikowego siatkówki

Do czynników ryzyka związanych z rozwojem przedarcia nabłonka barwnikowego siatkówki po leczeniu wysiękowej postaci AMD produktami anty-VEGF należy rozległe i (lub) wysokie odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki. Rozpoczynając leczenie brolucizumabem należy zachować ostrożność u pacjentów z tymi czynnikami ryzyka przedarcia nabłonka barwnikowego siatkówki.

Przedarciowe odwarstwienie siatkówki lub otwory w plamce

Leczenie należy przerwać u pacjentów z przedarciowym odwarstwieniem siatkówki lub otworami w plamce 3. lub 4. stopnia.

Działania ogólnoustrojowe po podaniu do ciała szklistego

Po podaniu inhibitorów VEGF do ciała szklistego zgłaszano występowanie ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych, w tym krwotoków niedotyczących oczu i tętniczych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Istnieje teoretyczne ryzyko, że zdarzenia te mogą mieć związek z zahamowaniem VEGF. Dane dotyczące bezpieczeństwa w leczeniu pacjentów z AMD i DME, u których w wywiadzie wystąpił udar, przemijający napad niedokrwienny lub zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 3 miesięcy są ograniczone. Należy zachować ostrożność podczas leczenia tych pacjentów.

Populacje, dla których dane są ograniczone

Doświadczenie z leczeniem produktem Beovu pacjentów z cukrzycą i poziomem HbA1c powyżej 10% lub z proliferacyjną retinopatią cukrzycową jest ograniczone. Brak jest także doświadczenia z leczeniem produktem Beovu pacjentów z cukrzycą i niekontrolowanym nadciśnieniem. Podczas leczenia tych pacjentów lekarz powinien uwzględnić brak tych informacji.

Zawartość sodu

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jednostkę dawkowania, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Zawartość polisorbatu 80

Ten lek zawiera 0,01 mg polisorbatu 80 na dawkę (0,05 ml). Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy pouczyć pacjentów, aby poinformowali lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia brolucizumabem i przynajmniej przez jeden miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki, kończąc leczenie brolucizumabem.

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania brolucizumabu u kobiet w okresie ciąży. Badanie przeprowadzone na ciężarnych małpach cynomolgus nie wskazywało na występowanie szkodliwych działań w odniesieniu do toksycznego wpływu na reprodukcję. Badania na zwierzętach dotyczące szkodliwego wpływu na reprodukcję są niewystarczające (patrz punkt 5.3). Mimo, iż ekspozycja ogólnoustrojowa po podaniu leku do oka jest bardzo mała z powodu mechanizmu działania leku, istnieje potencjalne zagrożenie dla rozwoju zarodka i płodu. Dlatego brolucizumabu nie należy stosować podczas ciąży, chyba że potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy brolucizumab przenika do mleka ludzkiego. W badaniu toksycznego wpływu na reprodukcję brolucizumab nie był wykrywany w mleku samic ani w surowicy młodych małp cynomolgus (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci karmionych piersią. Nie zaleca się podawania brolucizumabu podczas karmienia piersią i nie należy rozpoczynać karmienia piersią przez co najmniej jeden miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki, kończąc leczenie brolucizumabem. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie brolucizumabu, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Nie przeprowadzono badań wpływu na reprodukcję i płodność. Wykazano, że zahamowanie VEGF wpływa na rozwój pęcherzyka jajnikowego, czynność ciałka żółtego i płodność. Na podstawie mechanizmu działania inhibitorów VEGF, istnieje potencjalne ryzyko wpływu na reprodukcję u kobiet.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt leczniczy Beovu wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn, ze względu na możliwe przemijające zaburzenia widzenia po wstrzyknięciu produktu do ciała szklistego i związane z nim badanie oka. Pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów ani nie obsługiwać maszyn do czasu powrotu wzroku do normy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Wysiękowa postać AMD
W przypadku wysiękowej postaci AMD łącznie 1 088 pacjentów leczonych brolucizumabem stanowiło populację do oceny bezpieczeństwa w dwóch badaniach III fazy. Z tej grupy 730 pacjentów było leczonych zalecaną dawką 6 mg.

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należało pogorszenie ostrości wzroku (7,3%), zaćma (7,0%), wylew spojówkowy (6,3%) i męty w ciele szklistym (5,1%).

Do najcięższych działań niepożądanych należały: ślepota (0,8%), zapalenie wnętrza gałki ocznej (0,7%), niedrożność tętnicy siatkówki (0,8%) oraz odwarstwienie siatkówki (0,7%).

DME
W przypadku DME łącznie 558 pacjentów leczonych brolucizumabem stanowiło populację do oceny bezpieczeństwa w dwóch badaniach III fazy. Z tej grupy 368 pacjentów było leczonych zalecaną dawką 6 mg.

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należała zaćma (9,0%), wylew spojówkowy (6,5%) i zwiększenie ciśnienia śródgałkowego (5,4%).

Do najcięższych działań niepożądanych należała zaćma (9,0%), niedrożność naczyń siatkówki (1,1%), niedrożność tętnicy siatkówki (0,8%) i zapalenie wnętrza gałki ocznej (0,5%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane występujące po podaniu produktu leczniczego Beovu w badaniach klinicznych zostały podsumowane w Tabeli 1 niżej.

Działania niepożądane (Tabela 1) wymieniono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. W każdej grupie układów i narządów działania niepożądane zostały wymienione według częstości ich występowania, poczynając od najczęstszych. Kategorie częstości dla każdego działania niepożądanego zostały podane zgodnie z następującą konwencją: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000), nieznana (częstość nie można być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1 Częstość występowania działań niepożądanych w badaniach klinicznych

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	**Kategoria częstości występowania***
Zaburzenia układu immunologicznego	
Nadwrażliwość (w tym pokrzywka, wysypka, świąd, rumień)	Często
Zaburzenia oka	
Obniżenie ostrości wzroku	Często
Krwotok siatkówkowy	Często
Zapalenie błony naczyniowej	Często
Zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego	Często
Zapalenie tęczówki	Często
Niedrożność naczyń siatkówki	Często
Krwotok do ciała szklistego	Często
Odłączenie ciała szklistego	Często
Przedarcie siatkówki	Często
Zaćma	Często
Wylew spojówkowy	Często
Męty w ciele szklistym	Często
Ból oka	Często
Wzrost ciśnienia śródgałkowego	Często
Zapalenie spojówek	Często
Przedarcie nabłonka barwnikowego siatkówki	Często
Niewyraźne widzenie	Często
Otarcie rogówki	Często
Punkcikowate zapalenie rogówki	Często
Ślepota	Niezbyt często
Zapalenie wnętrza gałki ocznej	Niezbyt często
Odwarstwienie siatkówki	Niezbyt często
Przekrwienie spojówek	Niezbyt często
Nasilone łzawienie	Niezbyt często
Nieprawidłowe odczucia w oku	Niezbyt często
Odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki	Niezbyt często
Zapalenie ciała szklistego	Niezbyt często
Zapalenie w obrębie komory przedniej oka	Niezbyt często
Odczyn zapalny w komorze przedniej	Niezbyt często
Obrzęk rogówki	Niezbyt często
Zapalenie naczyń siatkówki	Niezbyt często
Zapalenie twardówki**	Niezbyt często

*Kategoria częstości dla każdego działania niepożądanego została ustalona w oparciu o najbardziej zachowawczą częstość występowania w danych zbiorczych z badań kluczowych III fazy z nAMD lub w danych zbiorczych z badań III fazy z DME.
**w tym zapalenie nadtwardówki

Opis wybranych działań niepożądanych

Immunogenność
Istnieje potencjalne ryzyko wystąpienia odpowiedzi immunologicznej u pacjentów leczonych produktem Beovu.

Wysiękowa postać AMD
Po podawaniu produktu Beovu przez 88 tygodni, przeciwciała przeciwko brolucizumabowi pojawiające się w czasie leczenia wykryto u 23–25% pacjentów.

DME
Po podawaniu produktu Beovu przez 96 tygodni, przeciwciała przeciwko brolucizumabowi pojawiające się w czasie leczenia wykryto u 16-23% pacjentów.

Wśród pacjentów z AMD i DME i przeciwciałami pojawiającymi się w czasie leczenia zaobserwowano większą liczbę działań niepożądanych dotyczących zapalenia śródgałkowego. Po przeprowadzeniu analizy stwierdzono, że zapalenie naczyń siatkówki i/lub niedrożność naczyń siatkówki, występujące zazwyczaj w przebiegu zapalenia śródgałkowego, były zdarzeniami niepożądanymi o podłożu immunologicznym, związanymi z ekspozycją na produkt leczniczy Beovu (patrz punkt 4.4). Przeciwciała przeciwko brolucizumabowi nie wiązały się z wpływem na skuteczność kliniczną.

Działania niepożądane związane z grupą leku
Istnieje teoretyczne ryzyko wystąpienia tętniczych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, w tym udaru i zawału mięśnia sercowego po podaniu do ciała szklistego inhibitorów VEGF. W badaniach klinicznych z brolucizumabem stosowanym u pacjentów z AMD i DME odnotowano małą częstość występowania tętniczych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami leczonymi brolucizumabem i grupami leczonymi lekiem porównawczym.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
PL-02 222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie polegające na podaniu większej niż zalecana objętości wstrzyknięcia może zwiększyć ciśnienie śródgałkowe. Dlatego w przypadku przedawkowania należy monitorować ciśnienie śródgałkowe oraz, jeśli lekarz prowadzący uzna to za konieczne, wdrożyć odpowiednie leczenie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki oftalmologiczne, środki antyneowaskularyzacyjne, kod ATC: S01LA06

Mechanizm działania

Brolucizumab jest humanizowanym jednołańcuchowym fragmentem przeciwciała monoklonalnego Fv (scFv) o masie cząsteczkowej ~26 kDa.

Nasilone przesyłanie sygnałów na szlaku czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego A (VEGF-A) jest związane z patologiczną angiogenezą w gałce ocznej i obrzękiem siatkówki. Brolucizumab wiąże się z wysokim powinowactwem z izoformami VEGF-A (np. $VEGF_{110}$, $VEGF_{121}$ i $VEGF_{165}$), przez co zapobiega wiązaniu VEGF-A ze swoimi receptorami VEGFR-1 i VEGFR-2. Hamując wiązanie VEGF-A, brolucizumab powstrzymuje proliferację komórek śródbłonka, a tym samym redukuje patologiczną neowaskularyzację i zmniejsza przepuszczalność naczyń.

Działanie farmakodynamiczne

Wysiękowa postać AMD
W badaniach HAWK i HARRIER ocenę aktywności choroby, stanowiącą podstawę podejmowanych decyzji o leczeniu dokonywano m. in. na podstawie parametrów anatomicznych związanych z przeciekaniem krwi i płynu, które występuje w neowaskularyzacji naczyniówkowej (ang. *choroidal neovascularisation,* CNV). Zmniejszenie grubości centralnej części siatkówki (ang. *central subfield thickness,* CST) i obecności płynu wewnątrzsiatkówkowego (ang. *intraretinal fluid,* IRF) /płynu podsiatkówkowego (ang. *subretinal fluid,* SRF) lub płynu pod nabłonkiem barwnikowym siatkówki (ang. *sub-retinal pigment epithelium,* sub-RPE) obserwowano u pacjentów leczonych produktem Beovu już 4 tygodnie po rozpoczęciu leczenia i aż do tygodnia 48. i tygodnia 96.

W tygodniu 16. zmniejszenie CST było statystycznie znamienne podczas leczenia produktem leczniczym Beovu w porównaniu z leczeniem afliberceptem w obu badaniach (HAWK: -161 *versus (vs.)* -134 mikrony; HARRIER: -174 *vs*. -134 mikrony). To zmniejszenie CST względem wartości wyjściowych było także statystycznie znamienne w tygodniu 48. (HAWK: -173 *vs.* -144 mikrony; HARRIER: -194 *vs*. -144 mikrony) i utrzymywało się do końca obu tych badań w tygodniu 96. (HAWK: -175 *vs*. -149 mikronów; HARRIER: -198 *vs*. -155 mikronów).

W tygodniu 16. procentowa różnica w liczbie pacjentów z płynem IRF i (lub) SRF była statystycznie znamienna w grupie leczonej produktem Beovu w porównaniu z leczeniem afliberceptem w obu badaniach (HAWK: 34% *vs*. 52%; HARRIER: 29% *vs*. 45%). Ta różnica była także statystycznie znamienna w tygodniu 48. (HAWK: 31% *vs*. 45%; HARRIER: 26% *vs*. 44%) i utrzymywała się do końca każdego z tych badań w tygodniu 96. (HAWK: 24% *vs*. 37%; HARRIER: 24% *vs*. 39%).

W tygodniu 16. procentowa różnica w liczbie pacjentów z płynem sub-RPE była statystycznie znamienna w grupie leczonej produktem Beovu w porównaniu z leczeniem afliberceptem w obu badaniach (HAWK: 19% *vs*. 27%; HARRIER: 16% *vs*. z 24%). Ta różnica była także statystycznie znamienna w tygodniu 48. (HAWK: 14% *vs*. z 22%; HARRIER: 13% *vs*. 22%) i utrzymywała się do końca każdego z tych badań w tygodniu 96. (HAWK: 11% *vs*. 15%; HARRIER: 17% *vs*. 22%).

W tych badaniach u pacjentów leczonych produktem Beovu, redukcje wielkości zmiany CNV obserwowano już po 12 tygodniach oraz w tygodniu 48. i 96. po rozpoczęciu leczenia.

DME
W badaniach KESTREL i KITE ocenę aktywności choroby, stanowiącą podstawę podejmowanych decyzji o leczeniu dokonywano m. in. na podstawie powiązanych parametrów anatomicznych. Zmniejszenie CST i obecności IRF/SRF obserwowano u pacjentów leczonych produktem Beovu już

4 tygodnie po rozpoczęciu leczenia i aż do tygodnia 52. Zmniejszenie tych wartości utrzymywało się do tygodnia 100. włącznie.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Wysiękowa postać AMD
Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Beovu oceniano w dwóch randomizowanych, wieloośrodkowych badaniach III fazy z podwójnym maskowaniem i grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną porównawczą (badania HAWK i HARRIER) z udziałem pacjentów z neowaskularną (wysiękową) postacią AMD. Łącznie 1 817 pacjentów leczono w obu badaniach przez dwa lata (1 088 brolucizumabem i 729 lekiem porównawczym, afliberceptem). Wiek pacjentów wahał się od 50 do 97 lat, a średnia wieku wyniosła 76 lat.

W obu badaniach po pierwszych trzech dawkach podawanych co miesiąc (tygodnie 0., 4. i 8.) pacjenci otrzymujący brolucizumab byli leczeni co 12 tygodni, z opcją dostosowania przerwy pomiędzy dawkami co 8 tygodni na podstawie aktywności choroby. Aktywność choroby była oceniana przez lekarza w pierwszym 12-tygodniowym odstępie między dawkami (w tygodniach 16. i 20.) i na każdej kolejnej zaplanowanej co 12 tygodni wizycie, podczas której podawano lek. U pacjentów, u których zaobserwowano aktywność choroby (np. pogorszenie ostrości wzroku, zwiększenie CST i (lub) obecność IRF/SRF lub płynu sub-RPE) na którejkolwiek z tych wizyt, odstęp pomiędzy dawkami zmieniano na 8 tygodni. Lek porównawczy, aflibercept, podawano co 8 tygodni po pierwszych 3 dawkach podawanych raz na miesiąc.

Wyniki
Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności w tych badaniach była zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (*ang. best corrected visual acuity*, BCVA) od wartości wyjściowej do tygodnia 48., na podstawie wyniku liter na tablicy ETDRS (*ang. early treatment diabetic retinopathy study*), a głównym celem było wykazanie nie mniejszej skuteczności produktu Beovu w porównaniu z afliberceptem. W obu badaniach produkt Beovu (podawany w schemacie co 12 tygodni lub co 8 tygodni) wykazał nie mniejszą skuteczność niż aflibercept w dawce 2 mg (podawany co 8 tygodni). Poprawa ostrości wzroku obserwowana w pierwszym roku została utrzymana w drugim roku.

Szczegółowe wyniki obu badań przedstawiono w Tabeli 2. oraz na Rycinie 1. poniżej.

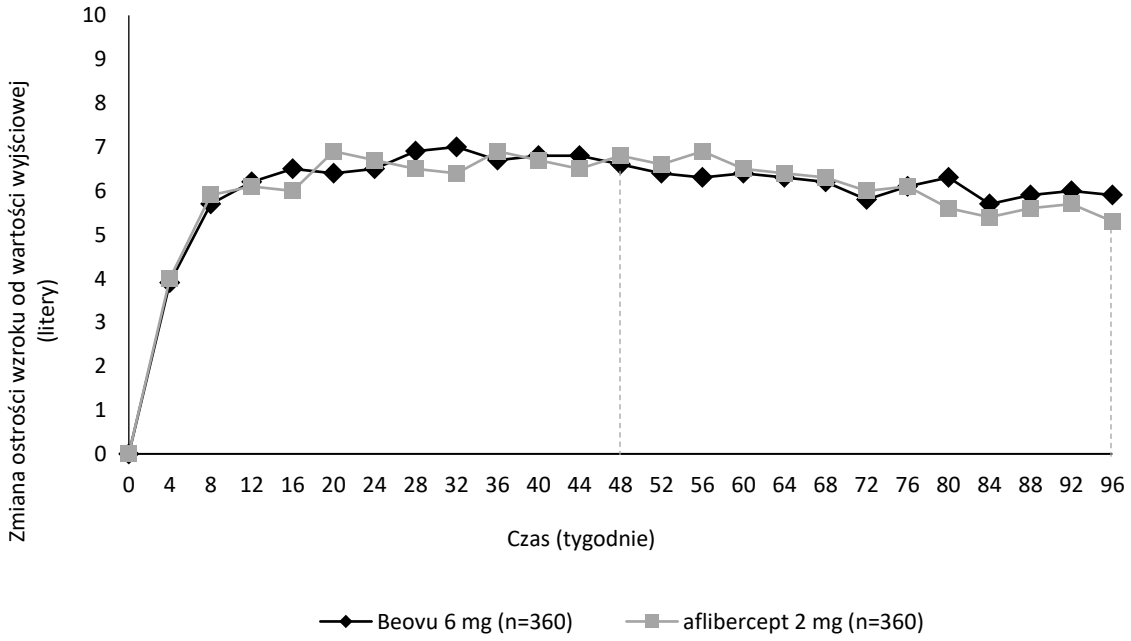
Tabela 2 Wyniki ostrości wzroku w tygodniach 48. i 96. w badaniach III fazy HAWK i HARRIER

		HAWK			HARRIER		
Wynik skuteczności	**Tydzień**	**Beovu (n=360)**	**Aflibercept 2 mg (n=360)**	**Różnica (95% CI) brolucizumab – aflibercept**	**Beovu (n=370)**	**Aflibercept 2 mg (n=369)**	**Różnica (95% CI) brolucizumab – aflibercept**
Średnia zmiana BCVA od wartości wyjściowej (litery na tablicy ETDRS)	48	6,6 (SE=0,71)	6,8 (SE=0,71)	-0,2 (-2,1; 1,8) p<0,0001 [a)]	6,9 (SE=0,61)	7,6 (SE=0,61)	-0,7 (-2,4; 1,0) p <0,0001 [a)]
	36 – 48 [b)]	6,7 (SE=0,68)	6,7 (SE=0,68)	0,0 (-1,9; 1,9) p<0,0001 [a)]	6,5 (SE=0,58)	7,7 (SE=0,58)	-1,2 (-2,8; 0,4) p=0,0003 [a)]
	96	5,9 (SE=0,78)	5,3 (SE=0,78)	0,5 (-1,6; 2,7)	6,1 (SE=0,73)	6,6 (SE=0,73)	-0,4 (-2,5;1,6)
% pacjentów, którzy zyskali przynajmniej 15 liter	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)
% pacjentów, u których odnotowano pogorszenie ostrości wzroku (%) (utrata ≥15 liter 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)

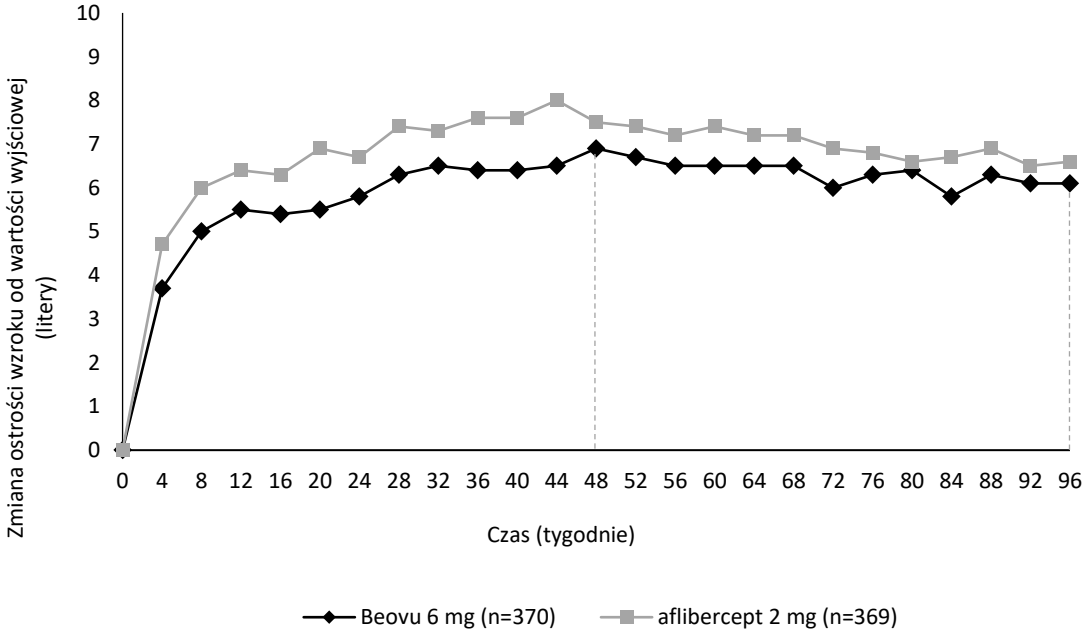
BCVA: najlepsza skorygowana ostrość wzroku (ang. *best corrected visual acuity*); brakujące dane uzupełniono stosując metodę ostatniej obserwacji przeniesionej dalej (ang. *last observation carried forward*, LOCF)
ETDRS: early treatment diabetic retinopathy study
SE: błąd standardowy
[a)] Wartość p odnosi się do hipotezy nie mniejszej skuteczności z marginesem nie mniejszej skuteczności wynoszącym 4,0 litery.
[b)] Najważniejszy drugorzędowy punkt końcowy, odpowiadający za różnice w czasie leczenia produktem Beovu i afliberceptem.

Rycina 1 Średnia zmiana ostrości wzroku od wartości wyjściowej do tygodnia 96. w badaniach HAWK i HARRIER

HAWK



HARRIER



Przedstawiony zysk w zakresie ostrości wzroku osiągnięto u 56% i 51% pacjentów leczonych produktem Beovu podawanym co 12 tygodni w tygodniu 48. oraz u 45% i 39% pacjentów w tygodniu 96., odpowiednio w badaniach HAWK i HARRIER. Wśród pacjentów zidentyfikowanych jako spełniających kryteria schematu leczenia co 12 tygodni podczas pierwszego 12-tygodniowego odstępu między dawkami, 85% i 82% utrzymało 12-tygodniowy odstęp w leczeniu aż do tygodnia 48. Spośród pacjentów z 12-tygodniowym odstępem między dawkami w tygodniu 48., 82% i 75% zachowało 12-tygodniowy odstęp między dawkami aż do tygodnia 96.

Wyniki leczenia w podgrupach możliwych do oceny (np. w podgrupach wyłonionych ze względu na wiek, płeć, rasę, wyjściową ostrość wzroku, wyjściową grubość siatkówki, rodzaj zmiany, wielkość zmiany, obecność płynu) w każdym badaniu były na ogół spójne z wynikami w populacjach ogólnych.

Aktywność choroby oceniano za pomocą zmian ostrości wzroku i (lub) parametrów anatomicznych, w tym CST i (lub) obecności IRF/SRF lub płynu sub-RPE. Aktywność choroby była oceniana przez cały czas trwania badań. Parametry anatomiczne aktywności choroby były mniejsze w tygodniu 48. i w tygodniu 96. po zastosowaniu produktu Beovu w porównaniu z leczeniem afliberceptem (patrz „Działanie farmakodynamiczne").

Procentowa różnica w liczbie pacjentów z aktywnością choroby w tygodniu 16. była statystycznie znamienna w grupie leczonej produktem Beovu w porównaniu z grupą leczoną afliberceptem (24% *vs*. 35% w badaniu HAWK, p=0,0013; 23% *vs*. 32% w badaniu HARRIER, p=0,0021).

W obu badaniach produkt Beovu wykazywał klinicznie znaczące zwiększenie w stosunku do wartości wyjściowej ustalonego wcześniej drugorzędowego punktu końcowego, czyli wyników zgłaszanych przez pacjentów za pomocą kwestionariusza National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25). Wielkość tych zmian była podobna do wielkości obserwowanej w opublikowanych badaniach, która odpowiadała poprawie BCVA o 15-liter. Korzyści dotyczące wyników zgłoszonych przez pacjentów zostały utrzymane w drugim roku.

Nie zaobserwowano klinicznie znaczących różnic pomiędzy produktem Beovu a afliberceptem pod względem zmian od wartości wyjściowej do tygodnia 48. w całkowitym wyniku NEI VFQ-25 oraz podskalach (ogólnej ocenie wzroku, bólu w gałce ocznej, widzenia bliskiego, widzenia dalszego, funkcjonowania społecznego, zdrowia psychicznego, trudności w pełnieniu dotychczasowej roli, samodzielności, prowadzenia samochodu, widzenia barwnego i widzenia obwodowego).

Wyniki otrzymane w grupach stosujących produkt leczniczy Beovu w badaniach HAWK i HARRIER, w których produkt Beovu był podawany co 4 tygodnie (raz na miesiąc) w przypadku pierwszych 3 dawek (dawki nasycające), a następnie stosowano dawkę podtrzymującą co 12 lub 8 tygodni, zostały powielone w badaniu symulacji modelu farmakokinetyki/farmakodynamiki populacyjnej, w którym produkt leczniczy Beovu podawano co 6 tygodni w przypadku pierwszych 2 lub 3 dawek (dawki nasycające), a następnie stosowano dawkę podtrzymującą co 12 lub 8 tygodni.

Schemat dawkowania „treat-and-extend" w fazie leczenia podtrzymującego analizowano w badaniu TALON, które było 64-tygodniowym, randomizowanym, wieloośrodkowym badaniem fazy IIIb z podwójnym maskowaniem i dwiema grupami badanymi, oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Beovu w porównaniu z afliberceptem podawanym w dawce 2 mg u pacjentów z nAMD.

737 pacjentów zostało losowo przydzielonych w stosunku 1:1 do jednej z dwóch grup terapeutycznych: grupy otrzymującej brolucizumab w dawce 6 mg lub grupy otrzymującej aflibercept w dawce 2 mg. Pacjenci z obu grup terapeutycznych otrzymywali dawkę leku co 4 tygodnie dla pierwszych 3 wstrzyknięć, a następnie jedno wstrzyknięcie po 8 tygodniach. Potem odstępy między wstrzyknięciami wynosiły 8 tygodni, 12 tygodni lub 16 tygodni aż do 60. lub 62 tygodnia badania.

Średnia zmiana w BCVA w 64. tygodniu względem stanu początkowego wyniosła +4,7 litery na tablicach ETDRS w porównaniu z +4,9 litery na tablicach ETDRS odpowiednio u pacjentów otrzymujących produkt Beovu lub aflibercept w dawce 2 mg.

Wyniki uzyskane w tygodniu 64. Z uwzględnieniem różnych odstępów w leczeniu przedstawiono w Tabeli 3.

Tabela 3 Ostatni odstęp w leczeniu bez aktywności choroby: odsetek pacjentów w tygodniu 64.

	Grupa badana	
Odstęp (tygodnie)	**Brolucizumab 6 mg n=366**	**Aflibercept 2 mg n=368**
4	23,2%	41,8%
8	26,0%	22,0%
12	22,4%	23,9%
16	28,4%	12,2%

255 pacjentów, którzy ukończyli badanie TALON zostało włączonych do 56-tygodniowej otwartej kontynuacji badania TALON z jedną grupą badaną, w którym pacjentów leczono brolucizumabem według schematu „treat-and-extend" bez podawania dawki nasycającej i z zachowaniem odstępów w leczeniu wynoszących maksymalnie 20 tygodni.

Po 56 tygodniach ponad 50% z 237 pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 2 wstrzyknięcia stosowało leczenie w odstępach 16-tygodniowych (24,9%) lub 20-tygodniowych (28,7%) i nie występowała u nich aktywność choroby, a ostrość wzroku była zachowana przez cały czas trwania badania.

DME
Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Beovu oceniano w dwóch randomizowanych, wieloośrodkowych badaniach III fazy z podwójnym maskowaniem i grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną porównawczą (badania KESTREL i KITE) z udziałem pacjentów z zaburzeniami widzenia spowodowanymi cukrzycowym obrzękiem plamki. Łącznie w tych badaniach 926 pacjentów leczono przez okres dwóch lat (558 brolucizumabem i 368 afliberceptem w dawce 2 mg). Wiek pacjentów wahał się od 23 do 87 lat, a średnia wieku wyniosła 63 lata.

W obu badaniach po pierwszych pięciu dawkach (podawanych w tygodniach 0., 6., 12., 18. i 24.) pacjenci otrzymujący brolucizumab byli leczeni co 12 tygodni, z opcją dostosowania przerwy pomiędzy dawkami co 8 tygodni na podstawie aktywności choroby. Aktywność choroby była oceniana przez lekarza w pierwszym 12-tygodniowym odstępie między dawkami (w tygodniach 32. i 36.) i na każdej kolejnej zaplanowanej wizycie, podczas której podawano lek. U pacjentów, którzy wykazywali aktywność choroby (np. pogorszenie ostrości wzroku, zwiększenie CST) na którejkolwiek z tych wizyt, odstęp pomiędzy dawkami zmieniano na 8 tygodni. W 2. roku badania KITE u pacjentów, u których nie wykazano aktywności choroby, można było wydłużyć okres leczenia do 16 tygodni. Lek porównawczy, aflibercept, podawano co 8 tygodni po pierwszych 5 dawkach podawanych raz na miesiąc.

Wyniki
Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności w tych badaniach była zmiana BCVA od wartości wyjściowej do tygodnia 52., na podstawie wyniku liter na tablicy ETDRS, a głównym celem było wykazanie nie mniejszej skuteczności produktu Beovu w porównaniu z afliberceptem podawanym w dawce 2 mg. W obu badaniach produkt Beovu (podawany w schemacie co 12 tygodni lub co 8 tygodni) wykazał nie mniejszą skuteczność niż aflibercept w dawce 2 mg (podawany co 8 tygodni).

Wyniki badań KESTREL i KITE wykazały także nie mniejszą skuteczność produktu leczniczego Beovu w porównaniu z afliberceptem podawanym w dawce 2 mg w odniesieniu do najważniejszego drugorzędowego punktu końcowego (średnia zmiana w BVCA od wartości wyjściowej w okresie od tygodnia 40. do tygodnia 52.).

Poprawa ostrości wzroku obserwowana w pierwszym roku utrzymywała się w drugim roku.

Szczegółowe wyniki obu badań przedstawiono w Tabeli 4. oraz na Rycinie 2. poniżej.

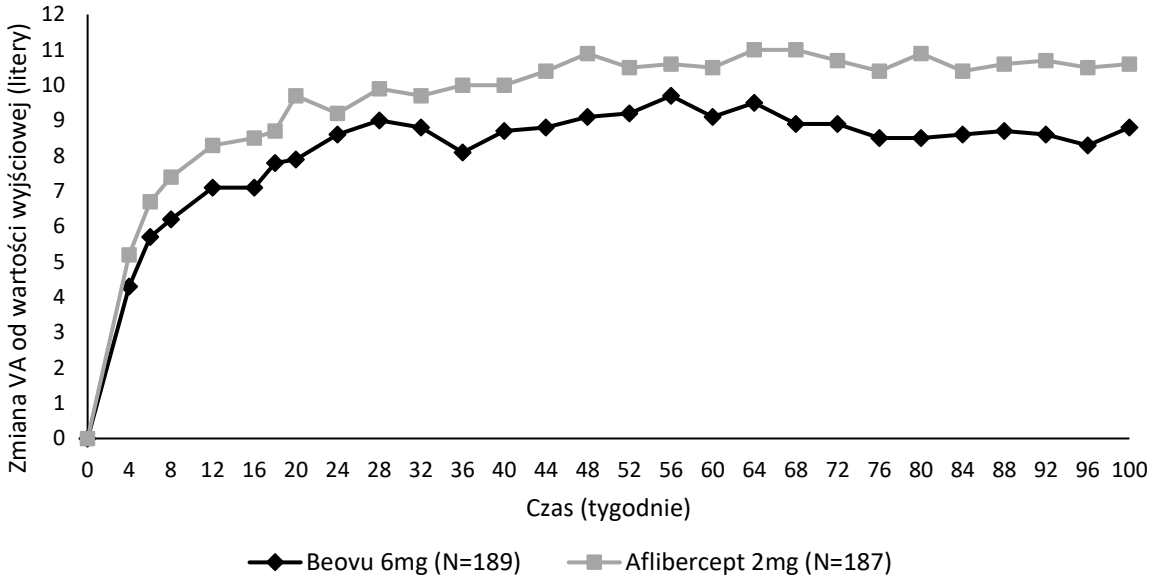
Tabela 4 Wyniki ostrości wzroku w tygodniach 52. i 100. w badaniach III fazy KESTREL i KITE

		KESTREL			KITE		
Wynik skuteczności	**Tydzień**	**Beovu (n=189)**	**Aflibercept 2 mg (n=187)**	**Różnica (95% CI) brolucizumab – aflibercept**	**Beovu (n=179)**	**Aflibercept 2 mg (n=181)**	**Różnica (95% CI) brolucizumab– aflibercept**
Zmiana BCVA od wartości wyjściowej (mierzona za pomocą liter na tablicy ETDRS) – średnia najmniejszych kwadratów (SE)	52	9,2 (0,57)	10,5 (0,57)	-1,3 (-2,9; 0,3) P <0,001[a]	10,6 (0,66)	9,4 0,66)	1,2 (-0,6; 3,1) P <0,001[a]
	40-52	9,0 (0,53)	10,5 (0,53)	-1,5 (-3,0; 0,0) P <0,001[a]	10,3 (0,62)	9,4 (0,62)	0,9 (-0,9; 2,6) P <0,001[a]
	100	8,8 (0,75)	10,6 (0,75)	-1,7 (-3,8; 0,4)	10,9 (0,85)	8,4 (0,85)	2,6 (0,2; 4,9)
Poprawa BCVA o co najmniej 15 liter względem wartości wyjściowej lub BCVA ≥84 litery (%)	52	36,0	40,1	-4,1 (-13,3; 5,9)	46,8	37,2	9,6 (-0,4; 20,2)
	100	39,2	42,2	-3,0 (-12,5; 6,3)	50,4	36,9	13,6 (3,3; 23,5)

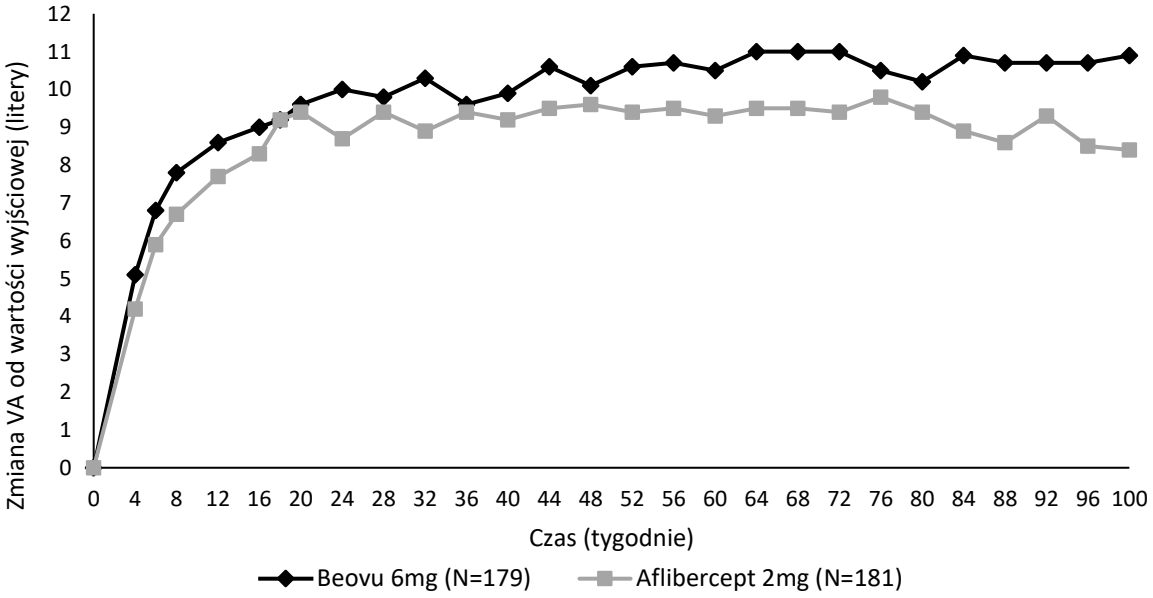
BCVA: najlepsza skorygowana ostrość wzroku; Oceny BCVA dokonane po rozpoczęciu alternatywnego leczenia z powodu DME w badanym oku były ucinane i zastępowano je ostatnią wartością odnotowaną przed rozpoczęciem tego alternatywnego leczenia.
ETDRS: early treatment diabetic retinopathy study
LS: metoda najmniejszych kwadratów
SE: błąd standardowy
[a] Wartość p odnosi się do hipotezy nie mniejszej skuteczności z marginesem nie mniejszej skuteczności wynoszącym 4,0 litery

Rycina 2 Średnia zmiana ostrości wzroku od wartości wyjściowej do tygodnia 100. w badaniach KESTREL i KITE

KESTREL



KITE



Przedstawione zyski w zakresie ostrości wzroku osiągnięto u 55% i 50% pacjentów leczonych produktem Beovu podawanym co 12 tygodni w tygodniu 52. oraz u 44% i 37% pacjentów leczonych produktem Beovu podawanym co 12 tygodni lub co 12/16 tygodni w tygodniu 100. odpowiednio w badaniach KESTREL i KITE. Wśród pacjentów zidentyfikowanych jako uczestnicy spełniający kryteria schematu leczenia co 12 tygodni podczas pierwszego 12-tygodniowego odstępu między dawkami, około 70% utrzymało co najmniej 12-tygodniowy odstęp w leczeniu aż do tygodnia 100. w obu badaniach. W badaniu KITE 25% pacjentów było leczonych produktem Beovu podawanym co 16 tygodni do tygodnia 100.

Wyniki leczenia w podgrupach możliwych do oceny (np. w podgrupach wyłonionych ze względu na wiek, płeć, wyjściową wartość HbA1c, wyjściową ostrość wzroku, wyjściową grubość centralnej części siatkówki, rodzaj zmiany DME, czas trwania DME od rozpoznania, obecność płynu siatkówkowego) w każdym badaniu były na ogół spójne z wynikami w populacjach ogólnych.

W badaniach KESTREL i KITE aktywność choroby oceniano przez cały czas trwania badań na podstawie zmian ostrości wzroku i (lub) parametrów anatomicznych, w tym CST i (lub) obecności IRF/SRF. Zmniejszenie CST względem wartości wyjściowych utrzymało się do tygodnia 100. włącznie. Po 100 tygodniach odsetek pacjentów z IRF/SRFF był mniejszy wśród pacjentów leczonych produktem Beovu (42% w badaniu KESTREL i 41% w badaniu KITE) w porównaniu z pacjentami leczonymi afliberceptem w dawce 2 mg (54% w badaniu KESTREL i 57% w badaniu KITE).

W badaniach KESTREL i KITE posługiwano się skalą oceny progresji retinopatii cukrzycowej (ang. *diabetic retinopathy severity score*, DRSS). W punkcie wyjściowym u 98,1% pacjentów zarówno w badaniu KESTREL, jak i KITE wyniki w skali DRSS były możliwe do stopniowania. Na podstawie analizy zbiorczej stwierdzono, że produkt Beovu wykazywał nie mniejszą skuteczność niż aflibercept podawany w dawce 2 mg w odniesieniu do odsetka uczestników z co najmniej 2-stopniową poprawą DRSS w tygodniu 52. względem wartości wyjściowej, przy zastosowaniu marginesu nie mniejszej skuteczności wynoszącego 10%. Szacunkowe odsetki wyniosły 28,9% i 24,9% odpowiednio u pacjentów leczonych produktem Beovu i pacjentów otrzymujących aflibercept w dawce 2 mg, co daje różnicę pomiędzy tymi terapiami wynoszącą 4,0% (95% CI: [-0,6; 8,6]). Po 100 tygodniach odsetek pacjentów z ≥2-stopniową poprawą względem wartości wyjściowej w DRSS w tygodniu 100. wyniósł 32,8% w grupie otrzymującej produkt Beovu i 29,3% w grupie leczonej afliberceptem w dawce 2 mg w badaniu KESTREL oraz 35,8% w grupie otrzymującej produkt Beovu i 31,1% w grupie leczonej afliberceptem w dawce 2 mg w badaniu KITE.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Beovu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w przypadku neowaskularnej postaci AMD i DME (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Produkt leczniczy Beovu jest podawany bezpośrednio do ciała szklistego, aby wywołać działanie miejscowe w oku.

Wchłanianie i dystrybucja

Po podaniu do ciała szklistego 6 mg brolucizumabu do jednego oka pacjentom z nAMD, geometryczna średnia C_{max} wolnego brolucizumabu w osoczu wyniosła 49,0 ng/ml (zakres: od 8,97 do 548 ng/ml) i została osiągnięta w 1 dzień.

Metabolizm i eliminacja

Brolucizumab jest fragmentem przeciwciała monoklonalnego i nie przeprowadzono badań nad metabolizmem. Jako jednołańcuchowy fragment przeciwciała, można oczekiwać, że wolny brolucizumab podlega eliminacji zarówno na drodze dystrybucji uzależnionej od miejsc wiążących lek poprzez wiązanie się z wolnym endogennym VEGF, biernej eliminacji nerkowej, jak i metabolizmu na drodze proteolizy.

Po wstrzyknięciach do ciała szklistego brolucizumab był wydalany przy pozornym okresie półtrwania w krążeniu ogólnoustrojowym wynoszącym 4,3 ± 1,9 dnia. Po około 4 tygodniach od podania leku u większości pacjentów stężenia leku były zazwyczaj zbliżone do granicy oznaczalności (<0,5 ng/ml) lub mniejsze. Nie zachodziła kumulacja brolucizumabu w surowicy, gdy podawano go do ciała szklistego co 4 tygodnie.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku
Nie stwierdzono istotnych różnic w farmakokinetyce ogólnoustrojowej po wstrzyknięciu leku do ciała szklistego w badaniu z udziałem 22 pacjentów w wieku od 65 do 74 lat, 18 pacjentów w wieku od 75 do 84 lat i 3 pacjentów w wieku ≥85 lat.

Zaburzenia czynności nerek
Ogólnoustrojowa farmakokinetyka brolucizumabu była oceniana u pacjentów z nAMD z prawidłową czynnością nerek [≥90 ml/min (n=21)], z łagodnymi [60 do <90 ml/min (n=22)] lub umiarkowanymi [30 do <60 ml/min (n=7)] zaburzeniami czynności nerek. O ile średnie wartości klirensu ogólnoustrojowego u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek były na ogół mniejsze niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, nie obserwowano istotnego wpływu łagodnych i umiarkowanych zaburzeń czynności nerek na całkowitą ogólnoustrojową ekspozycję na brolucizumab. Żaden pacjent z ciężkimi (<30 ml/min) zaburzeniami czynności nerek nie brał udziału w badaniu.

Zaburzenia czynności wątroby
Nie badano stosowania brolucizumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Zaburzenia czynności wątroby w stopniu łagodnym do ciężkiego nie powinny mieć żadnego wpływu na całkowitą ogólnoustrojową ekspozycję na brolucizumab, ponieważ metabolizm zachodzi na drodze proteolizy i nie zależy od czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono badań dotyczących potencjalnego rakotwórczego i mutagennego działania brolucizumabu.

U ciężarnych małp cynomolgus brolucizumab był podawany raz na 4 tygodnie we wstrzyknięciu do ciała szklistego w dawkach powodujących maksymalne pole powierzchni pod krzywą będące 6-krotnością analogicznej wartości u ludzi po podaniu maksymalnej zalecanej dawki (w oparciu o C_{max} w surowicy). Nie odnotowano wpływu na rozwój zarodka i płodu, przebieg ciąży i porodu lub przeżycie, wzrost i rozwój pourodzeniowy potomstwa. Niemniej jednak, biorąc pod uwagę działania farmakologiczne, brolucizumab powinien być uważany za lek potencjalnie teratogenny oraz toksyczny dla zarodka i płodu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu cytrynian
Sacharoza
Polisorbat 80
Wodorotlenek sodu (do regulacji pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Ampułko-strzykawka: 2 lata
Fiolka: 2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Ampułko-strzykawka

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).
Nie zamrażać.
Przechowywać ampułko-strzykawkę w szczelnie zamkniętym blistrze i w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
Przed użyciem nieotwarty blister może być przechowywany w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C) do 24 godzin.

Fiolka

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).
Nie zamrażać.
Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
Przed użyciem nieotwarta fiolka może być przechowywana w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C) do 24 godzin.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułko-strzykawka

0,165 ml jałowego roztworu w ampułko-strzykawce (szkło typu I) z uszczelką tłoka wykonaną z gumy bromobutylowej i z nakładką na strzykawkę składającą się z białego, sztywnego zamknięcia chroniącego przed otwarciem z szarą zatyczką na końcówkę z gumy bromobutylowej, z łącznikiem typu Luer lock. Ampułko-strzykawka posiada tłok z purpurowym uchwytem na palce i jest umieszczona w szczelnie zamkniętym blistrze.

Wielkość opakowania: 1 ampułko-strzykawka.

Fiolka

0,23 ml jałowego roztworu w 2 ml szklanej fiolce z gumowym powlekanym korkiem, zamkniętym aluminiową nasadką z purpurowym plastikowym, odrywanym (typu flip-off) wieczkiem.

Wielkość opakowania: 1 fiolka i 1 tępa igła z filtrem (18G x 1½″, 1,2 mm x 40 mm, 5 µm).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Ampułko-strzykawka

Ampułko-strzykawka zawiera więcej leku niż wynosi zalecana dawka 6 mg. Nie należy wykorzystywać całej objętości możliwej do pobrania z ampułko-strzykawki (0,165 ml). Nadmierną ilość roztworu należy usunąć przed wykonaniem wstrzyknięcia. Wstrzyknięcie całej objętości ampułko-strzykawki mogłoby spowodować przedawkowanie. Aby usunąć pęcherzyk powietrza wraz z nadmiarem produktu leczniczego, należy powoli naciskać tłok aż do chwili, gdy brzeg poniżej wypukłości gumowej uszczelki zrówna się z czarną linią dawki, znajdującą się na strzykawce (co odpowiada 0,05 ml, tj. dawce 6 mg brolucizumabu).

Roztwór należy ocenić wzrokowo po wyjęciu z lodówki i przed podaniem. Jeżeli widoczne są cząstki lub zmętnienie, nie wolno używać ampułko-strzykawki i należy wdrożyć właściwe procedury w celu wymiany ampułko-strzykawki.

Ampułko-strzykawka jest jałowa i przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku. Nie używać, jeżeli opakowanie lub ampułko-strzykawka są uszkodzone lub jeśli upłynął termin ich ważności. Szczegółową instrukcję użycia zamieszczono w ulotce dołączonej do opakowania.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Fiolka

Fiolka zawiera więcej leku niż wynosi zalecana dawka 6 mg. Nie należy wykorzystywać całej objętości możliwej do pobrania z fiolki (0,23 ml). Nadmierną ilość roztworu należy usunąć przed wykonaniem wstrzyknięcia. Wstrzyknięcie całej objętości fiolki mogłoby spowodować przedawkowanie. Dawka do wstrzyknięcia musi być ustawiona na oznaczeniu dawki 0,05 ml, tj. 6 mg brolucizumabu.

Roztwór należy ocenić wzrokowo po wyjęciu z lodówki i przed podaniem. Jeżeli widoczne są cząstki lub zmętnienie, nie wolno używać fiolki i należy koniecznie wdrożyć właściwe procedury w celu wymiany fiolki.

Zawartość fiolki i igła z filtrem są jałowe i przeznaczone tylko do jednorazowego użytku. Nie używać, jeżeli opakowanie, fiolka i (lub) igła z filtrem są uszkodzone lub jeśli upłynął termin ich ważności. Szczegółową instrukcję użycia zmieszczono w ulotce dołączonej do opakowania.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA / NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1417/001-002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 lutego 2020
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 września 2024

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

05/2025

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.