

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
03.09.2020 № 2017
Реєстраційне посвідчення
№UA/18277/01/01

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
08.02.2024 № 214

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу
ВІЗКЬЮ
(VSIQQ)

Склад:

діючі речовини: Бролуцизумаб;

1 флакон містить 27,6 мг бролуцизумабу в 0,23 мл розчину (120 мг/мл).

Це забезпечує корисну суму доставки разової дози 0,05 мл розчину, що містить 6 мг бролуцизумабу.

допоміжні речовини: цитрат натрію, сахароза, полісорбат 80, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. розчин для ін'єкцій по 120 мг/мл

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий або злегка опалесцентний водний розчин від безбарвного до слабкого коричнювато-жовтого кольору.

Фармакотерапевтична група.

Засоби, що застосовуються при судинних захворюваннях очей. Антинеоваскуляризаційні засоби. Код АТС: S01LA06.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Бролуцизумаб являє собою одноланцюговий Fv-(scFv)-фрагмент гуманізованого моноклонального антитіла з молекулярною масою ~26 кДа.

Підвищений рівень передачі сигналу через шлях фактора росту ендотелію судин А (VEGF-A) асоціюється з патологічним очним ангиогенезом та набряком сітківки. Бролуцизумаб має високу спорідненість з ізоформами VEGF-A (наприклад, VEGF₁₁₀, VEGF₁₂₁ та VEGF₁₆₅) і, таким чином, запобігає прикріпленню VEGF-A до його рецепторів VEGFR-1 та VEGFR-2. Шляхом пригнічення прикріплення VEGF-A бролуцизумаб пригнічує проліферацію ендотеліальних клітин, таким чином, знижуючи патологічну неоваскуляризацію та проникність судин.

Вплив на фармакодинаміку

Неоваскулярна (ексудативна) вікова макулярна дегенерація (ВМД)

Під час досліджень HAWK та HARRIER анатомічні параметри, пов'язані з витоком крові та рідини, характерними для хоріоїдальної неоваскуляризації (ХНВ), були частиною оцінок активності захворювання, що використовувались для прийняття рішень щодо лікування.



Зниження показників товщини центральної зони сітківки (central subfield thickness – CST) та наявності інтратретинальної/субретинальної рідини (IRF/SRF) або рідини під пігментним епітелієм (sub-RPE) спостерігалось у пацієнтів, які отримували бролуцизумаб, вже через 4 тижні після початку лікування та до 48-го і 96-го тижня.

На 16-му тижні зниження CST було статистично значущим при прийомі бролуцизумабу порівняно з афліберсептом в обох дослідженнях (HAWK: -161 проти -134 мікрон; HARRIER: -174 проти -134 мікрон). Таке зниження CST також було статистично значущим на 48-му тижні у порівнянні з вихідним рівнем (HAWK: -173 проти -144 мікрон; HARRIER: -194 проти -144 мікрон) та зберігалась до кінця кожного дослідження на 96-му тижні (HAWK: -175 проти -149 мікрон; HARRIER: -198 проти -155 мікрон).

На 16-му тижні різниця в процентному відношенні між пацієнтами з IRF та/або SRF рідиною була статистично значущою при прийомі бролуцизумабу порівняно з афліберсептом в обох дослідженнях (HAWK: 34% проти 52%; HARRIER: 29% проти 45%), Така різниця також була статистично значущою на 48-му тижні (HAWK: 31% проти 45%; HARRIER 26% проти 44%) та зберігалась до кінця кожного дослідження на 96-му тижні (HAWK: 24% проти 37%; HARRIER: 24% проти 39%).

На 16-му тижні різниця в процентному відношенні між пацієнтами з sub-RPE рідиною була статистично значущою при прийомі лікарського засобу Візкью порівняно з афліберсептом в обох дослідженнях (HAWK: 19% проти 27%; HARRIER: 16% проти 24%). Така різниця також була статистично значущою на 48-му тижні (HAWK: 14% проти 22%; HARRIER: 13% проти 22%) та зберігалась до кінця кожного дослідження на 96-му тижні (HAWK: 11 % проти 15%; HARRIER: 17% проти 22%).

У цих дослідженнях для пацієнтів, які отримували лікування бролуцизумабом, зменшення розміру ураження ХНВ спостерігалось вже на 12-му тижні та на 48-му і 96-му тижні після початку лікування.

Діабетичний макулярний набряк (ДМН)

Під час досліджень KESTREL та KITE пов'язані анатомічні параметри були частиною оцінок активності захворювання, що використовувались для прийняття рішень щодо лікування. Зниження показників товщини центральної зони сітківки (CST) та наявності інтратретинальної/субретинальної рідини (IRF/SRF) спостерігалось у пацієнтів, які отримували препарат Візкью вже через 4 тижні після початку лікування та до 52-го тижня.

Клінічна ефективність та безпека

Неоваскулярна (ексудативна) ВМД

Безпеку та ефективність бролуцизумабу оцінювали вході двох рандомізованих, багатоцентрових, подвійних сліпих досліджень фази III з активним контролем (HAWK та HARRIER) у пацієнтів з неоваскулярною (ексудативною) ВМД. Загалом у двох дослідженнях протягом двох років брали участь 1817 пацієнтів (1088 отримували лікарський засіб Візкью та 729 отримували препарат порівняння афліберсепт). Вік пацієнтів був у діапазоні від 50 до 97 років, середній вік - 76 років.

В обох дослідженнях після перших трьох помісячних доз (0-й, 4-й та 8-й тижень) пацієнти приймали бролуцизумаб кожні 12 тижнів з можливістю коригування до 8 тижнів на підставі активності захворювання. Активність захворювання оцінювалась лікарем протягом першого 12-тижневого періоду (на 16-му та 20-му тижні від рандомізації) та кожного наступного планового візиту кожні 12 тижнів. Кратність ін'єкцій у пацієнтів, у яких виявлена активність захворювання (наприклад, зниження гостроти зору, збільшення товщини центральної зони сітківки (CST) та/або наявність інтратретинальної та субретинальної рідини (IRF/SRF, sub-RPE)) при будь-якому візиті, обмежувалась 8-тижневим періодом. Препарат порівняння афліберсепт вводився кожні 8 тижнів після перших 3 місячних доз.

Результати

Первинною кінцевою точкою ефективності в обох дослідженнях була зміна від вихідного рівня показника максимально коригованої гостроти зору (best corrected visual acuity – BCVA)



до 48-го тижня згідно з таблицею оцінки гостроти зору ETDRS (early treatment diabetic retinopathy study – ETDRS). Первинною метою була демонстрація не меншої ефективності бролуцизумабу проти афліберсепту. В обох дослідженнях бролуцизумаб (введення препарату кожні 12 тижнів/8 тижнів) продемонстрував не меншу ефективність, ніж афліберсепт в дозі 2 мг (введення препарату кожні 8 тижнів). Покращення гостроти зору, що спостерігалась в перший рік досліджень, зберігалась впродовж другого року досліджень. Детальні результати обох досліджень представлені в Таблиці 1.

Таблиця 1 Результати оцінки гостроти зору на 48-му та 96-му тижні під час досліджень фази III - HAWK та HARRIER

Результат ефективності	Тиж-день	HAWK			HARRIER		
		Лікарський засіб Візкью (n=360)	Афліберсепт 2 мг (n=360)	Різниця (95% ДІ) бролуцизумаб – афліберсепт	Лікарський засіб Візкью (n=370)	Афліберсепт 2 мг (n=369)	Різниця (95% ДІ) бролуцизумаб – афліберсепт
Середня зміна показника гостроти зору з максимальною можливою корекцією (BCVA) від вихідного рівня (згідно з таблицею оцінки гостроти зору 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)
% пацієнтів, що досягли підвищення гостроти зору на щонайменше 15 літер	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)
% пацієнтів, в яких гострота зору знизилася (%) (втрата гостроти зору з максимальною можливою корекцією на >15 літер)	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: Максимально коригована гострота зору; відсутні дані вводяться методом остаточного спостереження, перенесеного вперед (last observation carried forward) (LOCF)



ETDRS: Дослідження з вивчення раннього лікування діабетичної ретинопатії

SE: стандартна похибка

a) P - величина, що стосується підтвердження гіпотези про не меншу ефективність з межею не меншої ефективності, яка дорівнює 4.0 літерам

b) Основна вторинна кінцева точка, що враховує відмінності в періоді лікування препаратом (Бролуцизумаб) та афліберсептом

Покращення гостроти зору було досягнуто у 56% та 51% пацієнтів, які приймали бролуцизумаб в дозі 6 мг кожні 12 тижнів на 48-му тижні, та у 45% та 39% пацієнтів на 96-му тижні в дослідженнях HAWK та HARRIER. Серед пацієнтів, визначених як такі, що відповідають критеріям для досягнення 12-тижневого інтервалу протягом перших 12 тижнів, 85% та 82% пацієнтів залишалися на терапії кожні 12 тижнів до 48-го тижня. Серед пацієнтів, які отримували терапію кожні 12 тижнів на 48-му тижні, 82% та 75% отримували терапію кожні 12 тижнів до 96-го тижня.

Результати ефективності лікування у всіх підгрупах (наприклад за віком, статтю, расовою приналежністю, початковою гостротою зору, початковою товщиною сітківки, типом ушкодження, розміром ушкодження, станом рідини) в кожному дослідженні були загалом зіставними з такими у загальній популяції.

Активність захворювання оцінювали за зміною показника гостроти зору та/або анатомічних параметрів, включаючи товщину центральної зони сітківки (CST) та/або наявність інтра та субретинальної рідини (IRF/SRF, sub-RPE). Активність захворювання оцінювали протягом усього періоду досліджень. Анатомічні ознаки активності захворювання знижувались на 48-му та 96-му тижні лікування бролуцизумабом порівняно з афліберсептом (див. «Фармакодинаміка»).

Різниця в процентному відношенні між пацієнтами з активністю захворювання на 16-му тижні була статистично значущою при прийомі бролуцизумабу порівняно з афліберсептом (24% проти 35% під час дослідження HAWK, $p=0,0013$; 23% проти 32% під час дослідження HARRIER, $p=0,0021$).

В обох дослідженнях бролуцизумаб продемонстрував клінічну значущість порівняно з вихідним рівнем у попередньо заданій вторинній кінцевій точці ефективності результатів лікування за оцінкою пацієнта згідно з анкетною для оцінки зорової функції, розроблена Національним офтальмологічним інститутом США (National Eye Institute Visual Function Questionnaire - NEI VFQ-25). Величина цих змін була подібною до тієї, що зафіксована в опублікованих дослідженнях, що в свою чергу відповідало покращенню показника BCVA (максимально коригована гострота зору) на 15 літер. Пацієнти повідомили, що користь від лікування зберігалася протягом другого року досліджень.

Клінічно значущі відмінності між бролуцизумабом та афліберсептом щодо змін від вихідного рівня до 48-го тижня щодо покращення сумарної оцінки та показників деяких підшкал NEI VFQ-25 (гострота і поле зору, біль в очах, зір на близькій відстані, зір на далекій відстані, соціальне функціонування, психічне здоров'я, труднощі, залежність, керування автомобілем, сприймання кольору та периферичний зір) виявлені не були.

Діабетичний макулярний набряк (ДМН)

Ефективність та безпеку препарату Візкью оцінювали у двох рандомізованих багатоцентрових подвійних сліпих дослідженнях фази III з активним контролем (KESTREL та KITE) за участю пацієнтів з порушенням зору через діабетичний макулярний набряк. Загалом у цих дослідженнях протягом одного року брали участь 926 пацієнтів (558 пацієнтів отримували бролуцизумаб та 368 пацієнтів отримували афліберсепт у дозі 2 мг). Вік пацієнтів був у діапазоні від 23 до 87 років, середній вік становив 63 років.

В обох дослідженнях після перших п'яти доз (0-й, 6-й, 12-й, 18-й, 24-й тижні) бролуцизумабу пацієнти отримували лікування бролуцизумабом кожні 12 тижнів з можливістю коригування інтервалу між лікуванням до 8 тижнів на підставі наявності активності захворювання. Активність захворювання оцінювалась лікарем протягом першого



12-тижневого періоду (на 32-му та 36-му тижнях) та кожного наступного планового візиту. Пацієнтам, у яких була виявлена активність захворювання (наприклад, зниження гостроти зору, збільшення товщини центральної зони сітківки (CST) при будь-якому візиті, коригували інтервал між ін'єкціями до 8 тижнів. Препарат порівняння афліберцепт вводили кожні 8 тижнів після перших 5 щомісячних доз.

Результати

Первинною кінцевою точкою з ефективності в обох дослідженнях була зміна порівняно з вихідним рівнем показника гостроти зору з максимально можливою корекцією (BCVA) до 52-го тижня згідно з таблицею оцінки гостроти зору ETDRS (дослідження з вивчення раннього лікування діабетичної ретинопатії). Первинною метою була демонстрація того, що лікування Візкью має ефективність не нижчу за ефективність лікування афліберсептом в дозі 2 мг. В обох дослідженнях препарат Візкью (введений кожні 12 тижнів або 8 тижнів) продемонстрував ефективність не нижчу ніж ефективність афліберсепта в дозі 2 мг (введений кожні 8 тижнів).

Результати досліджень KESTREL і KITE також продемонстрували що ефективність лікування Візкью не менша ніж ефективність лікування афліберсептом в дозі 2 мг в ключовій вторинній кінцевій точці (середня зміна порівняно з вихідним рівнем показника гостроти зору з максимально можливою корекцією за період з 40-го по 52-й тиждень).

Детальні результати обох досліджень представлені в Таблиці 2.

Таблиця 2 Результати щодо зміни гостроти зору на 52-му тижні у дослідженнях фази III - KESTREL та KITE

Показник ефективності	Тиждень	KESTREL			KITE		
		Візкью (n=189)	Афліберсепт 2 мг (n=187)	Різниця (95% ДІ) бролуцизумаб - афліберсепт	Візкью (n=179)	Афліберсепт 2 мг (n=181)	Різниця (95% ДІ) бролуцизумаб - афліберсепт
Зміна показника BCVA від вихідного рівня (згідно з таблицею оцінки гостроти зору ETDRS) – середнє НК (СП)	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
Покращення показника BCVA на щонайменше 15 літер від вихідного рівня або BCVA ≥ 84 літер (%)	52	36,0	40,1	-4,1 (-13,3, 5,9)	46,8	37,2	9,6 (0,4, 20,7)



BCVA: показник гостроти зору з максимально можливою корекцією; оцінка BCVA після початку альтернативного лікування ДМН в досліджуваному оці були цензуровані та замінені останнім значенням до початку цього альтернативного лікування.

ETDRS: Дослідження раннього лікування діабетичної ретинопатії.

НК: найменший квадрат.

СП: стандартна похибка.

^a Р-значення, що стосується підтвердження гіпотези про не меншу ефективність із граничним показником, що дорівнює 4 літерам.

Таке покращення гостроти зору було досягнуто на 52-му тижні у 55% та 50% пацієнтів, які отримували препарат Візкью кожні 12 тижнів у дослідженнях KESTREL та KITE відповідно. Серед пацієнтів, визначених як такі, що відповідають критеріям для 12-тижневого інтервалу протягом перших 12 тижнів, 88% і 95% пацієнтів отримували терапію кожні 12 тижнів до 52-го тижня.

Ефект лікування в оцінюваних підгрупах (наприклад, за віком, статтю, рівнем HbA1c на вихідному рівні, гостротою зору на вихідному рівні, товщиною центральної зони сітківки (CST) на вихідному рівні, типом ушкодження ДМН, тривалістю ДМН з моменту діагностування, статусом наявності рідини в сітківки у кожному дослідженні загалом узгоджувались із результатами у загальних популяціях.

Активність захворювання оцінювали за зміною показника гостроти зору та/або анатомічних параметрів, включаючи товщину центральної зони сітківки (CST) та/або наявність інтравітреальної/субретинальної рідини (IRF/SRF). Активність захворювання оцінювали протягом всього періоду досліджень.

Під час досліджень KESTREL і KITE оцінювали показник за шкалою оцінки тяжкості діабетичної ретинопатії (DRSS). На вихідному рівні у 98,1% пацієнтів в обох дослідженнях - KESTREL та KITE - відзначались показники DRSS, що давали можливість визначення ступеню тяжкості. На підставі зведеного аналізу препарат Візкью продемонстрував не меншу ефективність порівняно з афліберцептом в дозі 2 мг у частці суб'єктів із покращенням показника DRSS принаймні на 2 кроки порівняно з вихідним рівнем на 52-му тижні, при граничному значенні не меншій ефективності 10%. Розраховані пропорції становили 28,9% і 24,9% у групах Візкью та афліберцепту 2 мг відповідно, що призвело до різниці між схемами лікування у 4,0% (95% ДІ: [-0,6, 8,6]).

Фармакокінетика.

Лікарський засіб Візкью вводять безпосередньо у склисте тіло для виявлення місцевих ефектів в оці.

Абсорбція та розподіл

Після інтравітреальної ін'єкції 6 мг бролуцизумабу в око пацієнтам з нВМД, середнє геометричне C_{max} вільного бролуцизумабу в плазмі крові становило 49,0 нг/мл (діапазон: 8,97 - 548 нг/мл) та досягалося за 1 день.

Метаболізм та виведення

Бролуцизумаб являє собою фрагмент моноклонального антитіла. Дослідження метаболізму лікарського засобу не проводились. Як одноланцюговий фрагмент антитіла вільний бролуцизумаб виводиться шляхом мішень-опосередкованого розподілу за рахунок зв'язування з вільним ендogenous VEGF, пасивного виведення нирками та метаболізму шляхом протеолізу.

Після інтравітреальних ін'єкцій бролуцизумаб виводиться при уявному системному періоді напіввиведення 4,4 дні. Приблизно через 4 тижні після введення дози більшості пацієнтам концентрація загалом відповідала або була нижче межі кількісного визначення (<0,5 нг/мл).



Бролуцизумаб не накопичувався в сироватці крові при інтравітреальному введенні кожні 4 тижні.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку

Під час дослідження за участю 22 пацієнтів віком від 65 до 74 років, 18 пацієнтів віком від 75 до 84 років та 3 пацієнти віком старше 85 років достовірної різниці у системній фармакокінетиці після інтравітреального введення виявлено не було.

Порушення функції нирок

Системну фармакокінетику бролуцизумабу оцінювали у пацієнтів з нВМД та нормальною функцією нирок (≥ 90 мл/хв [n=21]), з легким (від 60 до <90 мл/хв [n=22]) або помірним (від 30 до <60 мл/хв [n=7]) порушенням функції нирок. Незважаючи на те, що середні значення системного кліренсу у пацієнтів з легким або помірним порушенням функції нирок були, як правило, нижчими, ніж у пацієнтів з нормальною функцією нирок, значного впливу легкого та помірного порушення функції нирок на загальну системну експозицію бролуцизумабу не спостерігалось. Пацієнти з тяжким (<30 мл/хв) порушенням функції нирок не вивчались.

Порушення функції печінки

Бролуцизумаб не вивчався у пацієнтів з порушенням функції печінки. Легке або тяжке порушення функції печінки не чинить негативного впливу на загальну системну експозицію бролуцизумабу, оскільки метаболізм здійснюється шляхом протеолізу та не залежить від функції печінки.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікарський засіб Візкью показаний дорослим для лікування:

- неоваскулярної (ексудативної) вікової макулярної дегенерації (ВМД);
- порушення зору внаслідок діабетичного макулярного набряку (ДМН).

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин.
- Активна або підозрювана очна або періокулярна інфекція.
- Активне внутрішньоочне запалення.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Офіційні дослідження взаємодії не проводились.

Особливості застосування.

Відстежування

З метою покращення відстежування біологічних лікарських засобів назва та номер серії застосованого препарату мають бути чітко зафіксовані.

Ендофтальміт, внутрішньоочне запалення, травматична катаракта, відшарування сітківки, розрив сітківки, васкуліт сітківки та/або оклюзія судин сітківки

Інтравітреальні ін'єкції, включаючи ін'єкції лікарського засобу Візкью, були пов'язані з ендофтальмітом, внутрішньоочним запаленням, травматичною катарактою, відшаруванням сітківки та розривом сітківки (див. розділ «Побічні реакції»). Завжди слід застосовувати належні асептичні ін'єкційні техніки під час введення лікарського засобу Візкью.



Пацієнтів слід проінформувати про необхідність негайно повідомляти про будь-які симптоми, що свідчать про вищезазначені реакції.

Внутрішньоочне запалення, включаючи васкуліт сітківки та/або оклюзію судин сітківки

При застосуванні препарату Візкью повідомлялось про внутрішньоочне запалення, включаючи васкуліт сітківки та/або оклюзію судин сітківки (див. розділи «Протипоказання» та «Побічні реакції»). Більша кількість випадків внутрішньоочного запалення спостерігалася серед пацієнтів із антитілами до бролуцизумабу, що утворились під час лікування. Після дослідження було виявлено, що васкуліт сітківки та/або оклюзія судин сітківки є імуніоопосередкованими явищами. Внутрішньоочне запалення, включаючи васкуліт сітківки та/або оклюзію судин сітківки, може виникнути після першої інтравітреальної ін'єкції та в будь-який час лікування. Ці явища спостерігалися частіше на початку лікування.

Зважаючи на результати клінічних досліджень, ці побічні реакції спостерігались частіше у жінок, які отримували препарат Візкью, ніж у чоловіків (наприклад, 5,3% жінок проти 3,2% чоловіків у дослідженнях HAWK та HARRIER), а також у пацієнтів з Японії.

Пацієнтам, у яких розвиваються такі реакції, слід припинити лікування препаратом Візкью та негайно почати лікування побічних реакцій. Стан пацієнтів, що мають в анамнезі внутрішньоочне запалення та/або оклюзію судин сітківки протягом року до початку лікування препаратом Візкью, слід ретельно контролювати оскільки для них ризик виникнення васкуліту сітківки та/або оклюзії судин сітківки вищий.

Інтервал між двома дозами Візкью під час підтримуючої терапії не повинен бути менше 8 тижнів, враховуючи, що під час клінічного дослідження у пацієнтів з неоваскулярною віковою макулярною дегенерацією, які отримували підтримуючу дозу препарату Візкью кожні 4 тижні, повідомлялося про більшу частоту внутрішньоочного запалення (включаючи васкуліт сітківки) та оклюзії судин сітківки порівняно з пацієнтами, які отримували підтримуючу дозу препарату Візкью кожні 8 або 12 тижнів, у ключових клінічних дослідженнях фази III.

Білатеральна терапія

Безпека та ефективність бролуцизумабу, введеного в обидва ока одночасно, не вивчались.

Імуногенність

Оскільки бролуцизумаб є терапевтичним білком, існує потенціал для імуногенності (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнти повинні знати про необхідність негайно повідомляти про появу будь-яких ознак, таких як біль у очах або підвищений дискомфорт, посилення почервоніння очей, розмитість або зниження гостроти зору, збільшення кількості дрібних часток у полі зору або підвищена чутливість до світла (див. розділ «Побічні реакції»).

Одночасне застосування з іншими препаратами анти-VEGF

Немає даних про одночасне застосування лікарського засобу Візкью з іншими лікарськими засобами анти-VEGF в одне і те саме око. Візкью не слід одночасно застосовувати з іншими лікарськими засобами анти-VEGF (при введенні препарату в системний кровообіг або око).

Припинення застосування лікарського засобу

При інтравітреальному введенні лікарських засобів анти-VEGF введення препарату припиняють та не поновлюють раніше, ніж наступне заплановане введення у разі виникнення:

- зниження гостроти зору за найкращої корекції (BCVA) на ≥ 30 мікроскопічних порівняно



попереднім обстеженням гостроти зору;

- розриву сітківки;
- субретинального крововиливу, який досягнув центру ямки сітківки, або якщо розмір крововиливу становить $\geq 50\%$ загальної ураженої ділянки;
- виконаного або запланованого хірургічного втручання на очах протягом 28 днів до або після ін'єкції.

Розрив пігментного епітелію сітківки

Фактори ризику, пов'язані з розривом пігментного епітелію сітківки, після терапії інгібіторами VEGF для лікування ексудативної ВМД включають широке та/або високе відшаровування пігментного епітелію сітківки. На початку терапії бролуцизумабом слід бути обережним пацієнтам з факторами ризику розривів пігментного епітелію сітківки.

Регматогенне відшаровування сітківки або макулярні розриви

Лікування слід відмінити пацієнтам з регматогенним відшаровуванням сітківки або з макулярними розривами 3-4-го ступеня.

Системні ефекти після інтравітреального застосування

Системні небажані явища, в тому числі позаочні крововиливи та артеріальні тромбоемболічні явища, іноді спостерігалися після інтравітреальних ін'єкцій інгібіторів VEGF. Існує теоретичний ризик, що вони можуть мати відношення до інгібування VEGF. Недостатньо даних щодо безпеки лікування пацієнтів з ВМД та ДМН, які мають в анамнезі інсульт або транзиторні ішемічні атаки чи інфаркт міокарда протягом останніх 3 місяців. При лікуванні таких пацієнтів необхідно проявляти обережність.

Вміст натрію

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на дозу, тобто по суті є таким, що не містить натрію.

Популяції, щодо яких дані обмежені

Досвід застосування препарату Візкью у пацієнтів з цукровим діабетом і з HbA1c понад 10 % або з проліферативною діабетичною ретинопатією обмежений. Досвід застосування препарату Візкью у пацієнтів з цукровим діабетом і з неконтрольованою гіпертензією відсутній. Медичні фахівці повинні враховувати цей брак інформації при лікуванні таких пацієнтів.

Жінки репродуктивного віку

Жінки репродуктивного віку повинні застосовувати ефективну контрацепцію впродовж лікування бролуцизумабом і протягом не менше одного місяця після прийому останньої дози у разі припинення лікування бролуцизумабом.

Застосування в період вагітності або годування груддю

Дані щодо застосування бролуцизумабу в період вагітності відсутні або обмежені. Дослідження на вагітних яванських макаках не виявило шкідливого впливу з точки зору репродуктивної токсичності. Досліджень на тваринах недостатньо для оцінки репродуктивної токсичності (дивись розділ «Доклінічні данні з безпеки»). Незважаючи на те, що системна експозиція після введення в око є дуже низькою, через механізм дії є потенційний ризик впливу на ембріо-фетальний розвиток. Тому бролуцизумаб може застосовуватись в період вагітності, тільки якщо потенційна користь для матері перевищує потенційний ризик для плода.

Невідомо, чи виділяється бролуцизумаб із грудним молоком. У дослідженні репродуктивної токсичності бролуцизумаб не був виявлений в материнському молоці або сироватці крові



новонароджених яванських макак (дивись розділ «Доклінічні данні з безпеки»). Ризик для новонародженого/дитини, яка перебуває на грудному вигодовуванні, виключати не слід. Бролуцизумаб не рекомендується застосовувати в період годування груддю. Годування груддю не рекомендується щонайменше протягом одного місяця після прийому останньої дози у разі припинення лікування бролуцизумабом. Слід прийняти рішення про припинення годування груддю або про відміну бролуцизумабу, беручи до уваги важливість грудного вигодовування для дитини та користь від лікування для матері.

Доклінічні данні з безпеки

Дослідження канцерогенного або мутагенного потенціалу бролуцизумабу не проводилися. Бролуцизумаб вводили вагітним яванським макакам один раз на 4 тижні шляхом інтравітреальної ін'єкції в дозах, що обумовлюють максимальний системний вплив, що у 6 разів перевищує такий у людей при застосуванні максимальної рекомендованої дози (виходячи з максимальної концентрації в сироватці крові (C_{max})). При цьому вплив на ембріофетальний розвиток, перебіг вагітності або пологи чи на показник виживаності, ріст або постнатальний розвиток потомства не відзначався. Тим не менш, виходячи з його фармакологічної дії, бролуцизумаб слід розглядати як потенційно тератогенний та ембріофетотоксичний препарат.

Фертильність

Дослідження репродуктивної токсичності або фертильності не проводились. Інгібування VEGF негативно впливає на розвиток фолікулів, функцію жовтого тіла та фертильність. Враховуючи механізм дії інгібіторів VEGF, існує потенційний ризик впливу на репродуктивну систему жінок.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами

Лікарський засіб Візкью чинить незначний вплив на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами через можливі тимчасові зорові розлади після інтравітреального введення та асоційовані з офтальмологічним дослідженням. Пацієнтам не слід керувати автотранспортним засобом або працювати з іншими механізмами, доки зорові функції не відновляться.

Спосіб застосування та дози.

Введення лікарського засобу Візкью повинен виконувати лише кваліфікований лікар-офтальмолог, який має досвід проведення інтравітреальних ін'єкцій.

Дози

Неоваскулярна (ексудативна) вікова макулярна дегенерація (ВМД)

Рекомендована доза становить 6 мг бролуцизумабу (0,05 мл розчину) у вигляді одноразової інтравітреальної ін'єкції кожні 4 тижні (щомісяця) для перших 3 доз. Після цього, інтервали між введеннями препарату повинні визначатися лікарем залежно від активності захворювання, що оцінюється на основі гостроти зору та/або за анатомічними параметрами. Пропонується проводити оцінку активності захворювання через 16 тижнів (4 місяці) після початку лікування. У пацієнтів, у яких не спостерігається активність захворювання, лікування слід проводити кожні 12 тижнів (3 місяці). Для пацієнтів, у яких спостерігається активність захворювання, слід розглянути можливість лікування кожні 8 тижнів (2 місяці) (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості»).

Якщо показники гостроти зору та анатомічні параметри вказують на відсутність користі від продовження лікування для пацієнта, застосування лікарського засобу Візкью слід припинити.

Діабетичний макулярний набряк (ДМН)

Рекомендована доза становить 6 мг бролуцизумабу (0,05 мл розчину), що вводиться у



вигляді інтравітреальних ін'єкцій кожні 6 тижнів для перших 5 доз. Після цього інтервали між введеннями препарату можуть визначатися лікарем індивідуально, залежно від активності захворювання, що оцінюється на основі гостроти зору та/або за анатомічними параметрами. Пацієнтам без ознак активності захворювання слід розглянути можливість лікування кожні 12 тижнів (3 місяці). Пацієнтам із ознаками активності захворювання слід розглянути можливість лікування кожні 8 тижнів (2 місяці).

Якщо візуальні та анатомічні параметри свідчать про те, що постійне лікування не приносить користі пацієнту, лікування препаратом Візкью слід припинити.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку

Для пацієнтів віком старше 65 років корекція дози не потрібна (див. розділ «Фармакокінетика»).

Порушення функції нирок

Для пацієнтів з порушенням функції нирок корекція дози не потрібна (див. розділ «Фармакокінетика»).

Порушення функції печінки

Бролуцизумаб не вивчався у пацієнтів з порушенням функції печінки. Для пацієнтів з порушенням функції печінки корекція дози не потрібна (див. розділ «Фармакокінетика»).

Діти

Безпека та ефективність застосування бролуцизумабу у дітей та підлітків віком до 18 років не встановлені. Дані відсутні.

Спосіб застосування

Лікарський засіб Візкью призначений тільки для інтравітреального застосування.

Перед застосуванням розчин для ін'єкцій потрібно візуально перевірити.

Процедуру інтравітреального введення проводять у стерильних умовах, які включають: дезінфекцію рук як при хірургічному втручанні, стерильні рукавички та серветки, стерильний повікорозширювач (чи еквівалент). В якості запобіжного заходу стерильний інструмент для парацентезу також повинен бути у наявності. Перед виконанням інтравітреальної ін'єкції слід уважно переглянути медичний анамнез пацієнта на наявність реакцій гіперчутливості (див. розділ «Протипоказання»). Відповідна анестезія та бактерицидний засіб широкого спектра дії, щоб продезінфікувати шкіру навколо ока, повіки та поверхню ока, повинні бути визначені до проведення ін'єкції.

Одразу після інтравітреального введення стан пацієнтів слід перевіряти на предмет підвищення внутрішньоочного тиску. Відповідний моніторинг може складатися з перевірки перфузії диска зорового нерва або тонометрії. При необхідності, в наявності має бути стерильний інструмент для парацентезу.

Після інтравітреального введення пацієнти повинні знати про необхідність негайно повідомляти про появу будь-яких ознак, які можуть нагадувати енд офтальміт (наприклад, біль в оці почервоніння ока, світлобоязнь, розмитість зору).

Флакони

Флакони призначені тільки для одноразового використання. Вміст кожного флакону використовують для лікування тільки одного ока.

Оскільки об'єм, що міститься у флаконі (0,23 мл), перевищує рекомендовану дозу (0,05 мл), частину об'єму, що міститься у флаконі, слід видалити перед введенням.

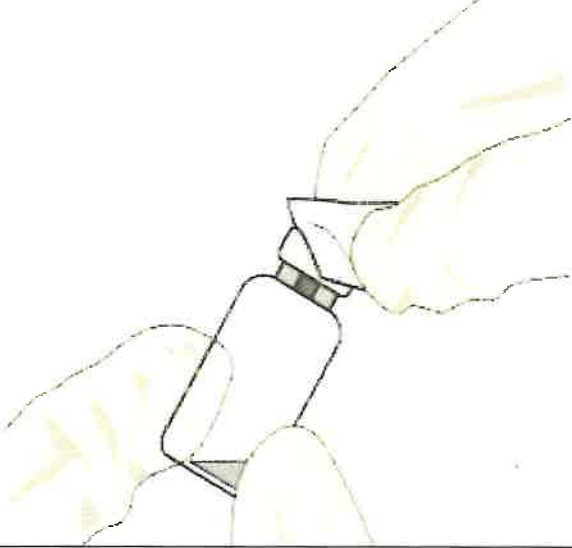

Введення всього об'єму флакону може призвести до передозування. Щоб уникнути бульбашки повітря разом із надлишком лікарського засобу, повітря слід обережно витиснути



зі шприца та відрегулювати дозу до позначки 0,05 мл на корпусі шприца (що відповідає 50 мкл, а саме, 6 мг бролуцизумабу).

Інструкції щодо приготування лікарського засобу перед введенням Візкью:

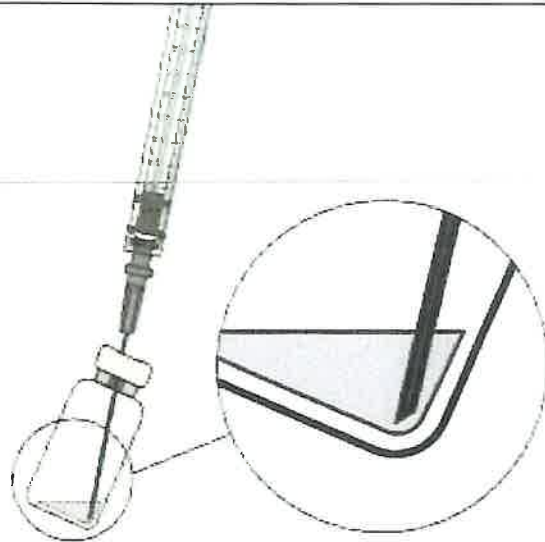
Використовуйте асептичні засоби для приготування інтравітреальної ін'єкції.

<p>КРОК 1 Підготуйте необхідні матеріали та засоби:</p> <ul style="list-style-type: none">• Один флакон Візкью (в комплекті)• Одна стерильна 5-мікронна тупа голка фільтрувальна (18 калібру x 1½ дюйма, 1,2 мм x 40 мм) (в комплекті)• Одна стерильна 30-каліброва x ½ дюймова ін'єкційна голка (не входить у комплект)• Один стерильний 1 мл шприц із позначкою дози 0,05 мл (не входить у комплект)• Спиртовий тампон (не входить у комплект)	
<p>КРОК 2 Зачекайте поки флакон нагріється до кімнатної температури і огляньте розчин. Якщо видно частинки, помутніння або знебарвлення, не використовуйте флакон і отримайте новий флакон.</p>	
<p>КРОК 3 Зніміть кришку флакону і протріть перегородку флакона (наприклад, спиртовим тампоном).</p>	
<p>КРОК 4 Зафіксуйте 5-мікронну голку фільтрувальну (18 калібру x 1½ дюйма) на шприц 1 мл в асептичних умовах..</p>	
<p>КРОК 5 Просуньте голку фільтрувальну в центр пробки флакона, поки голка не торкнеться дна флакона.</p>	

КРОК 6

Щоб вивести рідину, тримайте флакон трохи нахиленим і повільно наберіть всю рідину з флакона та голки фільтрувальної.

Переконайтеся, що шток плунжера відведений достатньо назад при спорожненні флакона, щоб повністю випорожнити фільтруючу голку.

**КРОК 7**

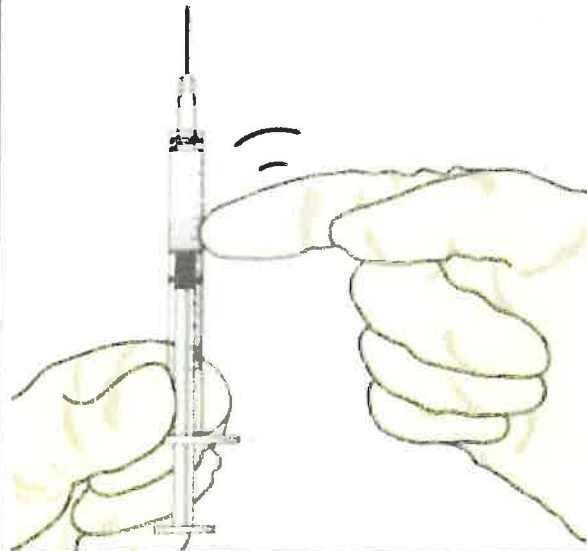
Від'єднайте голку фільтрувальну від шприца асептично та утилізуйте її. Голку фільтрувальну не слід використовувати для інтравітреального введення.

КРОК 8

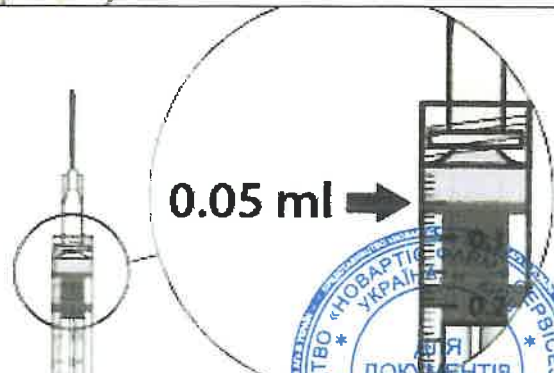
Асептично і міцно надягніть на шприц 30-каліброву 1/2 дюйму ін'єкційну голку.

КРОК 9

Перевірте наявність повітряних бульбашок, тримаючи шприц з голкою вгору. Якщо є бульбашки повітря, обережно торкніться шприца пальцем, поки бульбашки не піднімуться до верху.

**КРОК 10**

Обережно виведіть повітря з шприца і відрегулюйте дозу до позначки 0,05 мл. Шприц готовий до ін'єкції.



Голку для ін'єкцій потрібно ввести на 3,5–4 мм позаду від лімба у склисте тіло, відхиляючись від горизонтального меридіана і направляючи голку у напрямі до центру очного яблука. Потім повільно ввести 0,05 мл розчину; місце проколу склери потрібно змінювати при подальших ін'єкціях.

Безпека та ефективність введення препарату Візкью в обидва ока одночасно не вивчалися.

Передозування.

Передозування при застосуванні більшого об'єму ін'єкції може призвести до підвищення внутрішньоочного тиску. Таким чином, у разі передозування необхідно стежити за рівнем внутрішньоочного тиску і в разі потреби розпочати відповідне лікування, рішення про яке приймає лікар.

Побічні реакції.

Неоваскулярна (ексудативна) ВМД

Оцінку безпеки в рамках двох досліджень фази III для неоваскулярної (ексудативної) ВМД здійснювали для популяції у 1088 пацієнтів, яких лікували бролуцизумабом. При цьому 730 пацієнтів з 1088 отримували рекомендовану дозу 6 мг.

Найчастішими побічними реакціями були зниження гостроти зору (7,3%), катаракта (7,0%), крововиливи під кон'юнктиву (6,3%) та плаваючі помутніння склистого тіла (5,1%).

Найсерйознішими побічними реакціями були сліпота (0,8%), ендодфальміт (0,7%), оклюзія вен сітківки (0,8%) та відшарування сітківки ока (0,7%).

ДМН

Оцінку безпеки в рамках двох досліджень фази III для діабетичного макулярного набряку (ДМН) здійснювали для популяції у 558 пацієнтів, яких лікували бролуцизумабом. При цьому 368 з 558 пацієнтів отримували рекомендовану дозу 6 мг.

Найчастішою побічною реакцією, про яку повідомлялося, був кон'юнктивальний крововилив (5,7%). Найсерйознішими побічними реакціями були оклюзія вен сітківки (0,5%) та ендодфальміт (0,3%).

Перелік побічних реакцій, наведений в Таблиці 3

Побічні реакції, які спостерігались після застосування препарату Візкью під час клінічних досліджень, узагальнено в Таблиці 3 нижче.

Побічні реакції (Таблиця 3) подані за класами систем органів MedDRA. В межах кожного класу системи органів побічні реакції на лікарський засіб класифіковано за частотою, де на першому місці йдуть побічні реакції, що зустрічаються найчастіше. Частоту виникнення кожної побічної реакції визначено таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$). У кожній групі частоти побічні реакції представлено у порядку зменшення серйозності.

Таблиця 3. Частота побічних реакцій у клінічних дослідженнях та в постмаркетинговий період

Класифікація органів і систем за словником MedDRA	Категорія частоти
Порушення з боку імунної системи	
гіперчутливість (включаючи кропив'янку, висип, свербіж, еритему)	Часто
Порушення з боку органів зору	
Зниження гостроти зору	Часто
Крововиливи в сітківку ока	Часто
Увеїт	Часто
Ірит	Часто
Відшарування склистого тіла	Часто
Розрив сітківки	Часто



Катаракта	Часто
Крововиливи в кон'юнктиву	Часто
Плаваючі помутніння склистого тіла	Часто
Біль в очах	Часто
Підвищення внутрішньоочного тиску	Часто
Кон'юнктивіт	Часто
Розрив пігментного епітелію сітківки	Часто
Розмитість зору	Часто
Ерозія рогівки	Часто
Точковий кератит	Часто
Сліпота	Нечасто
Ендофтальміт	Нечасто
Відшарування сітківки ока	Нечасто
Гіперемія кон'юнктиви	Нечасто
Підвищене сльозовиділення	Нечасто
Відчуття стороннього тіла в оці	Нечасто
Відшарування пігментного епітелію сітківки	Нечасто
Вітриїт	Нечасто
Запалення передньої камери ока	Нечасто
Иридоцикліт	Нечасто
Опалесценція у передній камері ока	Нечасто
Набряк рогівки	Нечасто
Крововиливи в склисте тіло	Нечасто
Оклюзія судин сітківки	Нечасто
Васкуліт сітківки	Нечасто

Опис окремих побічних реакцій

Імуногенність

У пацієнтів, які отримують лікарський засіб Візкью, існує можливість імунної відповіді.

Неоваскулярна (ексудативна) ВМД

Після застосування лікарського засобу Візкью протягом 88 тижнів антитіла до бролуцизумабу, спричинені лікуванням, були виявлені у 23–25 % пацієнтів.

Діабетичний макулярний набряк (ДМН)

Після застосування лікарського засобу Візкью протягом 52 тижнів антитіла до бролуцизумабу, спричинені лікуванням, були виявлені у 12–18 % пацієнтів.

У пацієнтів з неоваскулярною (ексудативною) ВМД та ДМН, що мають антитіла до бролуцизумабу, що утворюються після лікування, спостерігалася більша кількість випадків внутрішньоочного запалення. Після дослідження було встановлено, що васкуліт сітківки та/або оклюзія судин сітківки, зазвичай при наявності внутрішньоочного запалення, є імуноопосередкованими побічними реакціями, що пов'язані з лікуванням Візкью (див. розділ «Особливості застосування»). Антитіла до бролуцизумабу не впливають на клінічну ефективність.

Небажані реакції, пов'язані з класом препарату

Існує теоретичний ризик появи артеріальних тромбоемболічних ускладнень після інтравітреального введення інгібіторів VEGF, включаючи інсульт та інфаркт міокарда. В клінічних дослідженнях бролуцизумабу за участю пацієнтів з неоваскулярною (ексудативною) ВМД та ДМН спостерігалася низька частота появи артеріальних тромбоемболічних ускладнень. Не було суттєвих відмінностей між групами, які отримували бролуцизумаб та препарат порівняння.



Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати у холодильнику при температурі від 2°C до 8°C.

Не заморозувати. Зберігати флакон у зовнішній упаковці для захисту від дії світла.

Перед застосуванням закритий флакон можна зберігати при кімнатній температурі (25°C) протягом до 24 годин.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 1 флакону в комплекті з голкою фільтрувальною в коробці з картону.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Алкон-Куврьор/ Alcon-Couvreur

або

Новартіс Фармасьютика, С.А./ Novartis Farmaceutica, S.A.

або

Новартіс Фарма ГмбХ/ Novartis Pharma GmbH

або

Лек Фармасьютикалс д.д./ Lek Pharmaceuticals d.d.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Рійксвег 14, В-2870 Пуурс, Бельгія/ Rijksweg 14, В-2870 Puurs, Belgium.

або

Гран Віа де лес Кортс Каталанес 764, Барселона, 08013, Іспанія/ Gran Via de les Corts Catalanes 764, Barcelona, 08013, Spain

або

Рунштрассе 25, Гостенхоф, Нюрнберг, Баварія, 90429, Німеччина/ Roonstrasse 25, Gostenhof, Nuremberg, Bavaria, 90429, Germany

або

вул. Веровшкова 57, Любляна, 1526, Словенія/ Verovskova Ulica 57, Ljubljana, 1526, Slovenia.

Дата останнього перегляду.

