

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

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 brolicizumabu*.

* Brolicizumab 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 brolicizumabu w 0,165 ml roztworu. Taka ilość zapewnia podanie pojedynczej dawki 0,05 ml roztworu zawierającej 6 mg brolicizumabu.

Beovu 120 mg/ml roztwór do wstrzykiwań

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

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).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

Zalecana dawka to 6 mg brolicizumabu (0,05 ml roztworu) podawanego we wstrzyknięciu do ciała szklanego co 4 tygodnie (co miesiąc) w przypadku pierwszych 3 dawek. Następnie lekarz może indywidualnie ustalić odstępy między dawkami w zależności od aktywności choroby ocenianej na

podstawie ostrości wzroku i (lub) parametrów anatomicznych. Sugeruje się, by oceny aktywności choroby dokonać po 16 tygodniach (4 miesiącach) od rozpoczęcia leczenia. 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). Lekarz może następnie indywidualnie ustalać odstępy pomiędzy dawkami na podstawie aktywności choroby.

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 dawkowania nie jest konieczne u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie badano stosowania brolicizumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Dostosowanie dawkowania nie jest wymagane u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności brolicizumabu 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 rąbkim 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 brolicizumabu).

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 brolicizumabu).

Instrukcja 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.

Reakcje związane z wstrzyknięciem do ciała szklanego

Wstrzyknięcia do ciała szklanego, w tym wstrzyknięcia produktu Beovu, były związane z występowaniem zapalenia wnętrza gałki ocznej, zapalenia śródgałkowego, zaćmy pourazowej i odwarstwienia siatkówki (patrz punkt 4.8). Podczas stosowania produktu Beovu zgłaszano przypadki niedrożności tętnicy siatkówki (patrz punkt 4.8). Podczas każdego podania produktu Beovu należy stosować odpowiednie aseptyczne techniki wstrzykiwań. Należy poinformować pacjentów, by bezzwłocznie zgłaszali wszelkie objawy mogące sugerować wystąpienie wyżej wymienionych zdarzeń.

Wzrost ciśnienia śródgałkowego

Odnotowano przemijające zwiększenie ciśnienia śródgałkowego w ciągu 30 minut od wstrzyknięcia do ciała szklanego po podaniu inhibitorów czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. *vascular endothelial growth factor*, VEGF), w tym brolicizumabu (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 brolicizumabu podawanego jednocześnie do obojga oczu.

Immunogenność

Ze względu na to, że brolicizumab 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 anti-VEGF

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

Wstrzymanie leczenia

W przypadku terapii innymi produktami anti-VEGF podawanymi do ciała szklistego, podanie dawki produktu należy wstrzymać i nie wznowiać 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 $\geq 50\%$ 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 anti-VEGF należy rozległe i (lub) wysokie odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki. Rozpoczynając leczenie brolicizumabem 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 nie dotyczących oczu i tętnicznych zdarzeń zakrzepowozatorowych. Istnieje teoretyczne ryzyko, że zdarzenia te mogą mieć związek z zahamowaniem VEGF. Dane dotyczące bezpieczeństwa w leczeniu pacjentów z AMD, 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.

Zawartość sodu

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

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 brolicizumabem i przynajmniej przez jeden miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki, kończąc leczenie brolicizumabem.

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania brolicizumabu u kobiet w okresie ciąży. 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, brolicizumabu nie należy stosować podczas ciąży chyba, że potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy brolicizumab przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci karmionych piersią. Nie zaleca się podawania brolicizumabu podczas karmienia piersią i nie należy rozpoczynać karmienia piersią przez co najmniej jeden miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki, kończąc leczenie brolicizumabem. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie brolicizumabu, 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 ciała żółtego i płodność. Na podstawie mechanizmu działania inhibitorów VEGF, istnieje potencjalne ryzyko wpływu na reprodukcję u kobiet oraz rozwoju zarodka i płodu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Beovu wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie 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

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: ślepotą (0,8%), zapalenie wnętrza gałki ocznej

(0,7%), niedrożność tętnicy siatkówki (0,8%) oraz odwarstwienie siatkówki (0,7%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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 ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). 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 | Często |
| Odlączenie ciała szklстого | Często |
| Przedarcie siatkówki | Często |
| Zaćma | Często |
| Wylew spojówkowy | Często |
| Męty w ciele ciała 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 |
| Ślepotą | Niezbyt często |
| Zapalenie wnętrza gałki ocznej | Niezbyt często |
| Niedrożność tętnicy siatkówki | 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 szklстого | Niezbyt często |
| Zapalenie w obrębie komory przedniej oka | Niezbyt często |
| Zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego | Niezbyt często |
| Odczyn zapalny w komorze przedniej | Niezbyt często |
| Obrzęk rogówki | Niezbyt często |
| Krwotok do ciała szklстого | Niezbyt często |

Opis wybranych działań niepożądanych

Immunogenność

Istnieje potencjalne ryzyko wystąpienia odpowiedzi immunologicznej u pacjentów leczonych produktem Beovu. Po podawaniu produktu Beovu przez 88 tygodni, przeciwciała przeciwko brolicizumabowi pojawiające się w czasie leczenia wykryto u 23–25% pacjentów. Wśród pacjentów z przeciwciałami pojawiającymi się w czasie leczenia zaobserwowano większą liczbę działań

niepożądanych dotyczących zapalenia śródgałkowego. Znaczenie kliniczne przeciwciał przeciwko brolicizumabowi dla bezpieczeństwa jego stosowania nie jest obecnie znane. Przeciwciała przeciwko brolicizumabowi nie wiązały się z wpływem na skuteczność kliniczną.

Działania niepożądane związane z grupą leku

Istnieje teoretyczne ryzyko wystąpienia tętnicznych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, w tym udaru i zawału mięśnia sercowego po podaniu do ciała szklistego inhibitorów VEGF. W badaniach klinicznych z brolicizumabem stosowanym u pacjentów z AMD odnotowano małą częstość występowania tętnicznych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami leczonymi brolicizumabem 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

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.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

Brolicizumab 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. Brolicizumab wiąże się z wysokim powinowactwem z izoformami VEGF-A (np. VEGF₁₁₀, VEGF₁₂₁ i VEGF₁₆₅), przez co zapobiega wiązaniu VEGF-A ze swoimi receptorami VEGFR-1 i VEGFR-2. Hamując wiązanie VEGF-A, brolicizumab powstrzymuje proliferację komórek śródbłonka, a tym samym redukuje patologiczną neowaskularyzację i zmniejsza przepuszczalność naczyń.

Działanie farmakodynamiczne

Neowaskularna (wysiękowa) postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) charakteryzuje się patologiczną neowaskularyzacją naczyniówkową (ang. *choroidal neovascularisation*. CNV). Przeciek krwi i płynu z CNV może powodować zwiększenie grubości

siatkówki lub obrzęk i (lub) wylew krwi wewnątrzsiatkówkowy/podsiatkówkowy, skutkując utratą ostrości widzenia.

W badaniach HAWK i HARRIER ocenę aktywności choroby, stanowiącą podstawę podejmowanych decyzji o leczeniu dokonywano m. in. na podstawie powiązanych parametrów anatomicznych. 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.* 24%). Ta różnica była także statystycznie znamienna w tygodniu 48. (HAWK: 14% *vs.* 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.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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 (1088 produktem Beovu 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 broliczumab 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

Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności w tych badaniach była zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (ang. *best corrected visual activity*, 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.

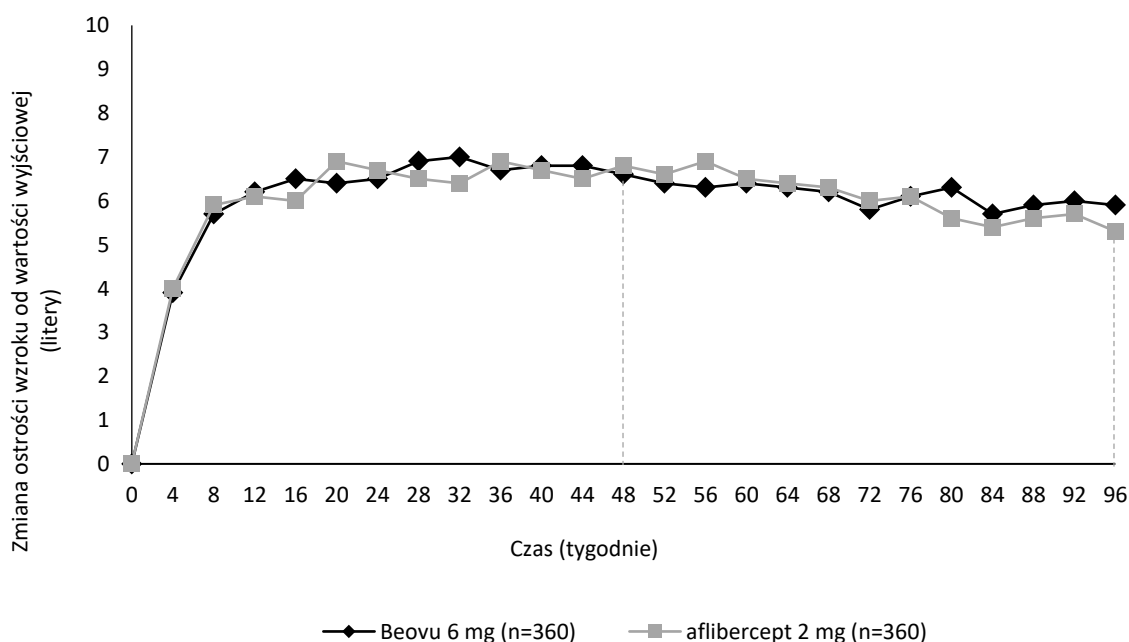
Tabela 2 Wyniki ostrości wzroku w tygodniach 48. i 96. w badaniach III fazy HAWK i HARRIER

| Wynik skuteczności | Tydzień | HAWK | | | HARRIER | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------|--------------------------|---------------------------------------------|--------------------|--------------------------|---------------------------------------------|
| | | Beovu 6 mg (n=360) | Aflibercept 2 mg (n=360) | Różnica (95% CI) brolicizumab – aflibercept | Beovu 6 mg (n=370) | Aflibercept 2 mg (n=369) | Różnica (95% CI) brolicizumab – 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) |

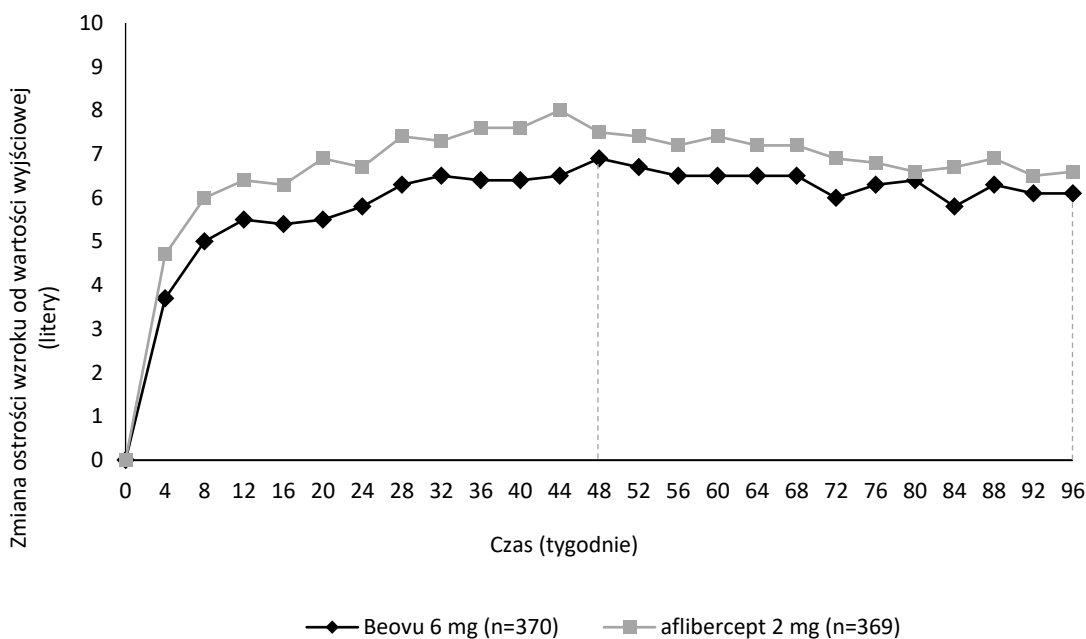
BCVA: najlepsza skorygowana ostrość wzroku (ang. *best corrected visual acuity*); brakujące dane uzupełniono stosując metodę ostatniej obserwacji przeniesionej dalej (ang. *last observation carried forward, LOCF*)
ETDRS: early treatment diabetic retinopathy study
^{a)} Wartość p odnosi się do hipotezy 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 w dawce 6 mg podawanej 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 spełniający 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).

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 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Wchłanianie i dystrybucja

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

Metabolizm i eliminacja

Brolicizumab jest fragmentem przeciwciała monoklonalnego i nie przeprowadzono badań nad metabolizmem. Jako jednołańcuchowy fragment przeciwciała, można oczekiwać, że wolny brolicizumab 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 szklanego brolicizumab był wydalany przy pozornym okresie półtrwania w krążeniu ogólnoustrojowym wynoszącym 4,4 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 brolicizumabu w surowicy, gdy podawano go do ciała szklanego 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 brolicizumabu 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 brolicizumab. Żaden pacjent z ciężkimi (< 30 ml/min) zaburzeniami czynności nerek nie brał udziału w badaniu.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie badano stosowania brolicizumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Zaburzenia czynności wątroby w stopniu łagodnym do ciężkiego nie powinny mieć żadnego wpływu na całkowitą ogólnoustrojową ekspozycję na brolicizumab, 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 brolicizumabu.

Nie przeprowadzono badań wpływu na reprodukcję u zwierząt.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu cytrynian
Sacharoza
Polisorbat 80
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

Ampułka-strzykawka: 2 lata
Fiolka: 2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Ampułka-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

0,230 ml jałowego roztworu w szklanej fiolce z gumowym powlekanym korkiem, zamkniętym aluminiową nasadką z purpurowym plastikowym, odrywającym (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).

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 brolicizumabu).

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 brolicizumabu.

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 zamieszczono 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

13 lutego 2020

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

05/2020

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