

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

**Визкью**

**Регистрационный номер:** ЛП-006598

**Торговое наименование:** Визкью

**Международное непатентованное наименование (МНН):** бролуцизумаб

**Лекарственная форма:** раствор для внутриглазного введения

**Состав**

**1 мл раствора содержит:**

*действующее вещество* – бролуцизумаб – 120 мг;

*вспомогательные вещества* – сахароза, натрия цитрат, полисорбат 80, натрия гидроксид, вода для инъекций.

**Описание**

От бесцветного до слегка коричневатого-желтого цвета, от прозрачного до слегка опалесцирующего раствор.

**Фармакотерапевтическая группа:** средства, препятствующие новообразованию сосудов.

**Код АТХ:** S01LA06

**Фармакологические свойства**

***Механизм действия***

Патологический ангиогенез в глазу и отек сетчатки связан с повышенной активацией сигнального пути фактора роста эндотелия сосудов А (VEGF-A). Бролуцизумаб с высокой аффинностью связывается с различными изоформами VEGF-A (в частности с VEGF<sub>110</sub>, VEGF<sub>121</sub> и VEGF<sub>165</sub>), тем самым препятствуя связыванию VEGF-A с его рецепторами VEGFR-1 и VEGFR-2. Подавляя связывание VEGF-A, бролуцизумаб угнетает пролиферацию эндотелиальных клеток, тем самым уменьшая патологическую неоваскуляризацию и снижая проницаемость сосудов.

### ***Фармакодинамика***

Неоваскулярная (влажная) форма возрастной макулодистрофии (нВМД) характеризуется наличием патологической хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ). Экссудация крови и жидкости из хориоидальных неоваскулярных мембран (ХНМ) может вызывать утолщение или отек сетчатки и (или) суб/интратретинальное кровоизлияние, приводящие к снижению остроты зрения.

В исследованиях HAWK и HARRIER решение о лечении принималось на основании оценки активности заболевания, включающей оценку соответствующих анатомических параметров. У пациентов, получавших бролуцизумаб, уже через 4 недели после начала лечения и вплоть до 48 и 96 недель наблюдалось снижение толщины центральной зоны сетчатки (ТЦЗС) и количества интратретинальной/субретинальной жидкости (ИРЖ/СРЖ) или жидкости, находящейся под пигментным эпителием сетчатки (ПЭС). Снижение ТЦЗС и количества ИРЖ/СРЖ на 16 и 48 неделях в случае применения бролуцизумаба статистически значимо превышало соответствующее снижение в случае применения афлиберцепта (см. подраздел «Клиническая эффективность и безопасность»).

В этих исследованиях уменьшение размера очага ХНВ, у пациентов, получавших бролуцизумаб, наблюдалось уже через 12 недель и сохранялось через 48 и 96 недель после начала лечения.

### ***Клиническая эффективность и безопасность***

Безопасность и эффективность бролуцизумаба оценивали в 2 рандомизированных многоцентровых двойных слепых исследованиях III фазы с активным контролем (HAWK и HARRIER) у пациентов с нВМД. В этих исследованиях лечение в течение 2 лет получали в общей сложности 1817 пациентов (1088 — бролуцизумаб; 729 — афлиберцепт). Возраст пациентов варьировал от 50 до 97 лет; средний возраст составил 76 лет.

В исследовании HAWK пациентов рандомизировали в отношении 1:1:1 в группы со следующими схемами лечения:

- бролуцизумаб 3 мг, применяемый каждые 12 или 8 недель (1 раз/12 нед/ 1 раз/8 нед) после 3 первых ежемесячных инъекций;
- бролуцизумаб 6 мг, применяемый каждые 12 или 8 недель (1 раз/12 нед/ 1 раз/8 нед) после 3 первых ежемесячных инъекций;
- афлиберцепт 2 мг, применяемый каждые 8 недель (1 раз/8 нед) после 3 первых

ежемесячных инъекций.

В исследовании HARRIER пациентов рандомизировали в отношении 1:1 в группы со следующими схемами лечения:

- бролуцизумаб 6 мг, применяемый каждые 12 или 8 недель (1 раз/12 нед/ 1 раз/8 нед) после 3 первых ежемесячных инъекций;
- афлиберцепт 2 мг, применяемый каждые 8 недель (1 раз/8 нед) после 3 первых ежемесячных инъекций.

В обоих исследованиях пациенты из групп бролуцизумаба после 3 первых ежемесячных инъекций (0, 4 и 8 неделя), получали препарат каждые 12 недель с возможностью изменения интервала дозирования до 1 раза в 8 недель в зависимости от активности заболевания. Активность заболевания оценивал врач в первый 12-недельный интервал (на 16 и 20 неделях) и в каждый из последующих плановых визитов, в рамках которых проводились инъекции с интервалом 12 недель. Пациентам, у которых в какой-либо из этих визитов выявляли активность заболевания (например, снижение остроты зрения, увеличение толщины центральной зоны сетчатки (ТЦЗС) и (или) наличие жидкости в сетчатке (ИРЖ/СРЖ, жидкость под ПЭС)), интервал между инъекциями уменьшали до 1 раза в 8 недель.

### *Результаты*

Первичной конечной точкой эффективности в обоих исследованиях являлось изменение относительно исходного уровня максимальной корригированной остроты зрения (МКОЗ) к 48 неделе, которую оценивали по буквенной шкале ETDRS (исследование «Лечение диабетической ретинопатии на ранней стадии»). Основная цель заключалась в демонстрации не меньшей эффективности бролуцизумаба по сравнению с афлиберцептом. В обоих исследованиях было показано, что бролуцизумаб (применяемый по схеме 1 раз/12 нед/ 1 раз/8 нед) по своей эффективности не уступает афлиберцепту 2 мг (применяемому по схеме 1 раз/8 нед). Увеличение остроты зрения, достигнутое в течение первого года, сохранялось и в течение второго года.

Результаты обоих исследований представлены в табл. 1 и на рисунке 1 ниже.

Таблица 1 Результаты оценки остроты зрения на 48 и 96 неделях в исследованиях III фазы - исследования HAWK HARRIER

Показатель эффективности	На неделе	HAWK			HARRIER		
		бролуцизумаб 6 мг (n=360)	Афлиберцепт 2 мг (n=360)	Разность (95% ДИ) бролуцизумаб – афлиберцепт	бролуцизумаб 6 мг (n=370)	Афлиберцепт 2 мг (n=369)	Разность (95% ДИ) бролуцизумаб–афлиберцепт
Среднее изменение МКОЗ (по шкале ETDRS) относительно исходного значения	48	6,6 (CO = 0,71)	6,8 (CO = 0,71)	-0,2 (-2,1, 1,8) P < 0,0001 <sup>a)</sup>	6,9 (CO = 0,61)	7,6 (CO = 0,61)	-0,7 (-2,4, 1,0) P < 0,0001 <sup>a)</sup>
	36–48 <sup>b)</sup>	6,7 (CO = 0,68)	6,7 (CO = 0,68)	0,0 (-1,9, 1,9) P < 0,0001 <sup>a)</sup>	6,5 (CO = 0,58)	7,7 (CO = 0,58)	-1,2 (-2,4, 0,4) P = 0,0003 <sup>a)</sup>
	96	5,9 (CO = 0,78)	5,3 (CO = 0,78)	0,5 (-1,6, 2,7)	6,1 (CO = 0,73)	6,6 (CO = 0,73)	-0,4 (-2,5, 1,6)
Доля пациентов, у которых острота зрения улучшилась не менее чем на 15 букв, %	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)
Доля пациентов, у которых острота зрения снизилась, % (потеря МКОЗ на ≥ 15 букв)	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)

МКОЗ: Острота зрения при максимальной коррекции; отсутствующие данные вменялись по методу переноса вперед последнего доступного наблюдения (LOCF)

ETDRS: Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study / Исследование «Лечение диабетической ретинопатии на ранней стадии»

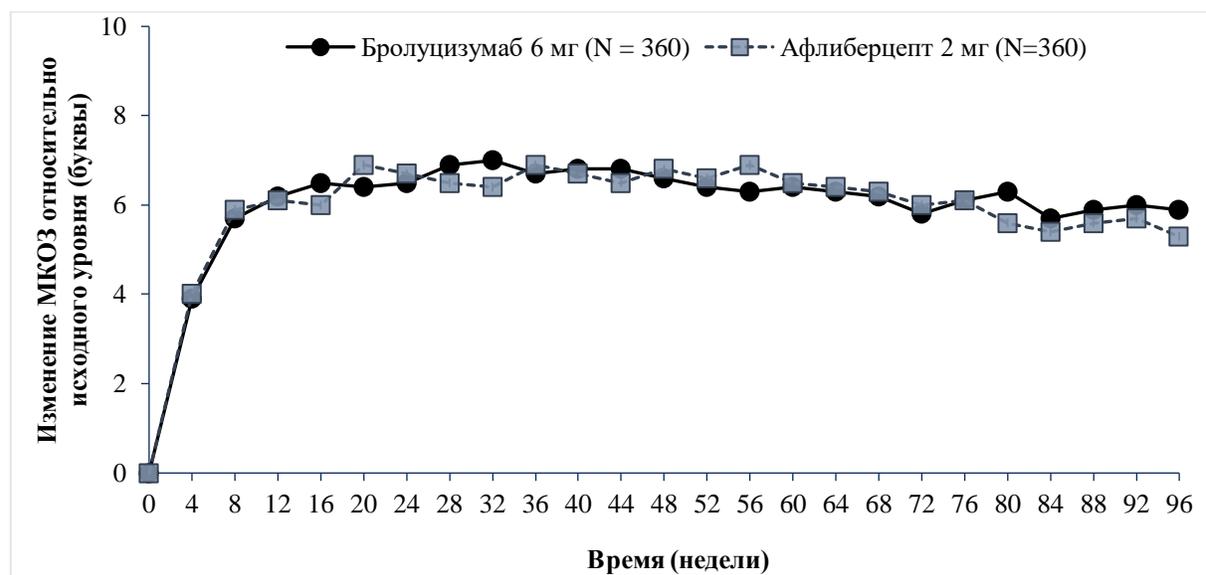
CO – стандартная ошибка, ДИ – доверительный интервал

<sup>a)</sup> P-значение, относящееся к гипотезе о меньшей эффективности с границей меньшей эффективности 4,0 буквы

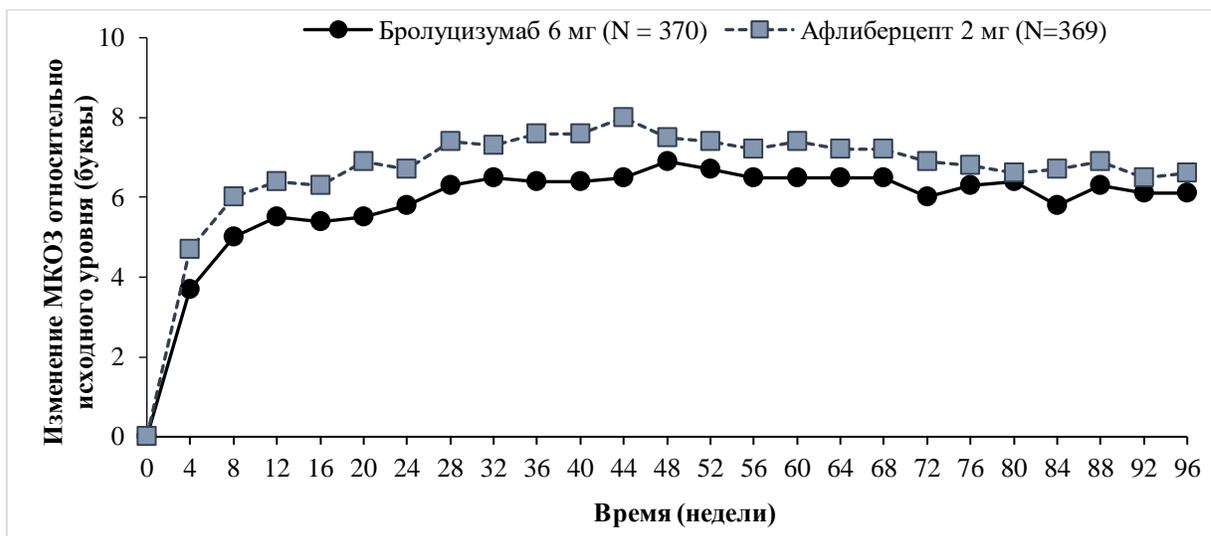
<sup>b)</sup> Ключевая вторичная конечная точка, учитывающая различия в схемах терапии бролуцизумабом и афлиберцептом

Рисунок 1 Среднее изменение остроты зрения от исходного уровня до 96 недели в исследованиях HAWK и HARRIER

### HAWK



## HARRIER



На 48 неделе такое увеличение остроты зрения в исследованиях HAWK и HARRIER было достигнуто у 56% и 51% пациентов, получавших бролуцизумаб 6 мг каждые 12 недель соответственно, а на неделе 96 — у 45% и 39% пациентов. Среди пациентов, которые по результатам оценки, проведенной в первом 12-недельном интервале, соответствовали критериям продолжения инъекций с интервалом 1 раз/ 12 недель, 85% и 82% пациентов продолжали получать препарат каждые 12 недель вплоть до 48 недели. Из числа пациентов, получавших препарат с интервалом 12 недель на 48 неделе, 82% и 75% пациентов продолжали получать препарат каждые 12 недель вплоть до 96 недели.

Терапевтические эффекты в изученных подгруппах (например, различающихся по возрасту, полу, расе, исходной остроте зрения, исходной толщине сетчатки, типу и размеру очага ХНВ, статусу жидкости), в обоих исследованиях в целом соответствовали эффектам, наблюдаемым в общей популяции пациентов, включенных в данные исследования.

Активность заболевания оценивали по изменениям остроты зрения и (или) анатомических параметров, включающих ТЦЗС и (или) наличие жидкости в сетчатке (ИРЖ/СРЖ, жидкость под ПЭС). На 16 неделе, когда проводили первую оценку активности заболевания для определения интервала между инъекциями, доля пациентов с активным заболеванием в группе бролуцизумаба 6 мг оказалась статистически значимо ниже, чем в группе афлиберцепта 2 мг. В обоих исследованиях активность заболевания оценивали в течение всего исследования. Значения анатомических параметров, свидетельствующих об активности заболевания, на 48

неделе и на 96 неделе в группе бролуцизумаба были ниже, чем в группе афлиберцепта 2 мг (табл. 2).

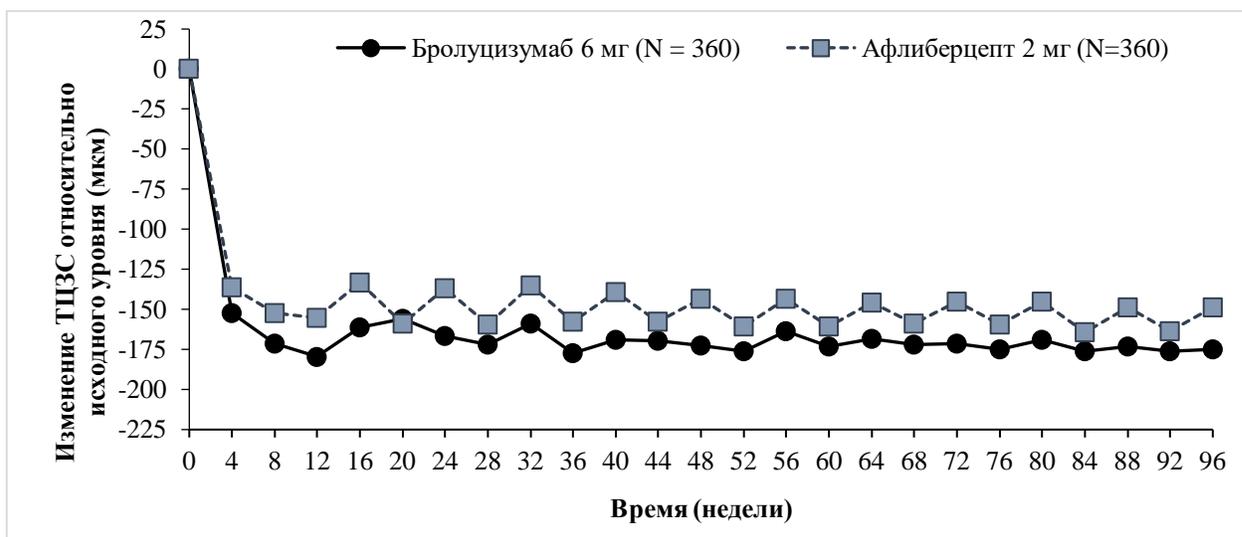
Таблица 2 Оценка активности заболевания в исследованиях HAWK и HARRIER вплоть до 96 недели

Показатель эффективности (заранее определенные вторичные конечные точки)	На неделе	HAWK			HARRIER		
		бролуцизумаб 6 мг (N=360)	Афлиберцепт 2 мг (N=360)	Разность (95% ДИ) бролуцизумаб–афлиберцепт	бролуцизумаб 6 мг (N=370)	Афлиберцепт 2 мг (N=369)	Разность (95% ДИ) бролуцизумаб–афлиберцепт
Доля пациентов с активным заболеванием, % <sup>c)</sup>	16 <sup>d)</sup>	24,0	34,5	-10,5 (-17,1, -3,5) P = 0,0013 <sup>a)</sup>	22,7	32,2	-9,5 (-15,8, -3,1) P = 0,0021 <sup>a)</sup>
Среднее изменение ТЦЗ относительно исходного уровня (мкм)	16 <sup>d)</sup>	-161,4 (CO = 6,2)	-133,6 (CO = 6,2)	-27,8 (-45,1, -10,5) P = 0,0008 <sup>a)</sup>	-174,4 (CO = 6,7)	-134,2 (CO = 6,7)	-40,2 (-58,9, -21,6) P < 0,0001 <sup>a)</sup>
	48	-172,8 (CO = 6,7)	-143,7 (CO = 6,7)	-29,0 (-47,6, -10,4) P = 0,0012 <sup>a)</sup>	-193,8 (CO = 6,8)	-143,9 (CO = 6,8)	-49,9 (-68,9, -30,9) P < 0,0001 <sup>a)</sup>
	96	-174,8 (CO = 7,3)	-148,7 (CO = 7,3)	-26,0 (-46,2, -5,9) P=0,0115 <sup>b)</sup>	-197,7 (CO = 7,0)	-155,1 (CO = 7,0)	-42,6 (-62,0, -23,3) P<0,0001 <sup>b)</sup>
Доля пациентов с жидкостью (ИРЖ и/или СРЖ), %	16 <sup>d)</sup>	33,9	52,2	-18,2 (-25,3, -10,9) P < 0,0001 <sup>a)</sup>	29,4	45,1	-15,7 (-22,9, -9,0) P < 0,0001 <sup>a)</sup>
	48	31,2	44,6	-13,5 (-20,7, -6,1) P = 0,0001 <sup>a)</sup>	25,8	43,9	-18,1 (-24,9, -11,8) P < 0,0001 <sup>a)</sup>
	96	24,0	36,9	-12,9 (-19,7, -6,6) P=0,0002 <sup>b)</sup>	24,4	38,5	-14,1 (-21,3, -7,2) P<0,0001 <sup>b)</sup>
Доля пациентов с жидкостью под ПЭС, %	16 <sup>d)</sup>	18,7	27,3	-8,6 (-14,4, -2,9) P = 0,0030 <sup>b)</sup>	16,0	23,8	-7,8 (-13,0, -2,7) P = 0,0041 <sup>b)</sup>
	48	13,5	21,6	-8,1 (-13,6, -2,7) P = 0,0035 <sup>b)</sup>	12,9	22,0	-9,1 (-13,8, -3,9) P = 0,0007 <sup>b)</sup>
	96	10,9	14,7	-3,8 (-8,5, 0,8) P=0,1213 <sup>b)</sup>	16,5	22,4	-5,9 (-11,5, -0,3) P=0,0371 <sup>b)</sup>

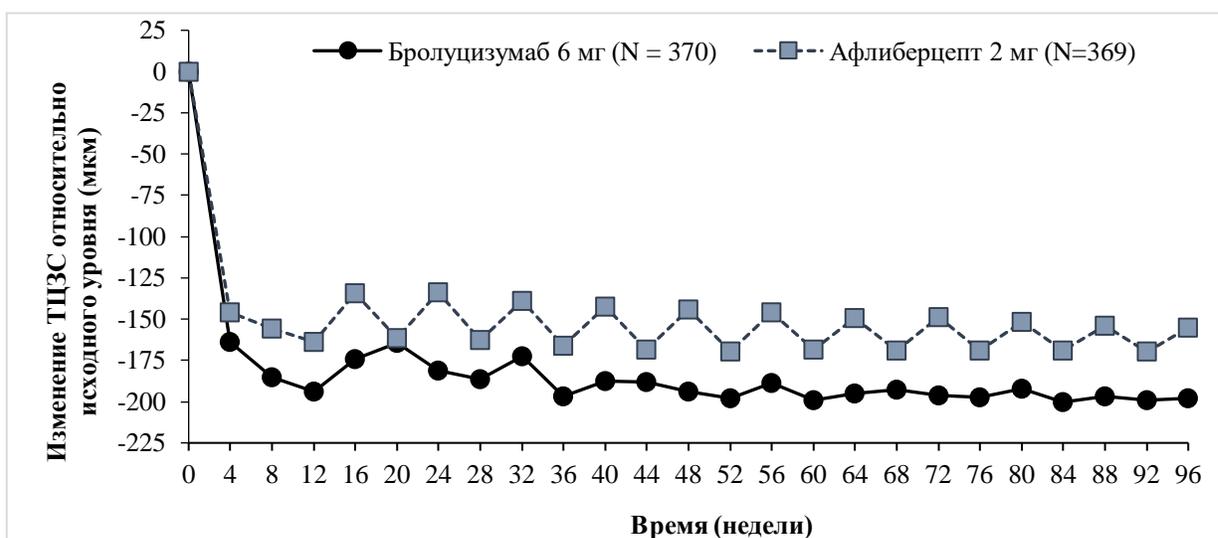
1. ТЦЗС: Толщина центральной зоны сетчатки; ИРЖ/СРЖ: интравитреальная/субретинальная жидкость; ПЭС: пигментный эпителий сетчатки; CO: стандартная ошибка; ДИ – доверительный интервал.
2. <sup>a)</sup> Вторичная конечная точка в исследовании HARRIER, подтверждающий анализ в исследовании HAWK; 1-сторонние р-значения для оценки превосходства бролуцизумаба
3. <sup>b)</sup> Вторичные конечные точки в исследовании HAWK и HARRIER; 2-сторонние р-значения
4. <sup>c)</sup> Оценки активности заболевания были основаны на суждениях врача на 16 неделе, опирающихся на указания протокола: Снижение МКОЗ на  $\geq 5$  букв относительно исходного уровня, снижение МКОЗ на  $\geq 3$  буквы и увеличение ТЦЗС на  $\geq 75$  мкм по сравнению с неделей 12, снижение МКОЗ на  $\geq 5$  букв, обусловленное активностью неоваскулярной ВМД по сравнению с неделей 12 или вновь выявленные либо усугубившиеся интравитреальные кисты (ИРК)/ интравитреальная жидкость (ИРЖ) по сравнению с 12 неделей
5. <sup>d)</sup> До 16 недели оба препарата применяли с одинаковой частотой, что позволяет провести прямое сравнение бролуцизумаба и афлиберцепта

Рисунок 2 Изменение толщины центральной зоны сетчатки относительно исходного уровня до недели 96 в исследованиях HAWK и HARRIER

### HAWK



### HARRIER



В обоих исследованиях применение бролуцизумаба приводило к клинически значимому улучшению относительно исходного уровня заранее определенной вторичной конечной точки эффективности, а именно исходов, оцениваемых самими пациентами по опроснику Национального института глаза для оценки зрительной функции (NEI VFQ-25). По величине эти изменения были примерно такими же, что и в ранее опубликованных исследованиях: МКОЗ увеличивалась на 15 букв. Улучшения, отмеченные пациентами, сохранялись и в течение второго года.

Клинически значимых различий между группами бролуцизумаба и афлиберцепта ни в

изменениях общего показателя по шкале NEI VFQ-25, ни в изменениях показателей по отдельным подшкалам (зрение в целом, боль в глазу, зрение вблизи, зрение вдаль, социальное функционирование, психическое здоровье, ролевые трудности, зависимость, вождение автомобиля, цветное зрение и периферическое зрение) к 48 неделе относительно исходного уровня выявлено не было.

### ***Фармакокинетика***

Бролуцизумаб вводят непосредственно в стекловидное тело с тем, чтобы он оказывал местное воздействие в тканях глаза.

#### *Всасывание/распределение*

После интравитреального введения бролуцизумаба в дозе 6 мг в глаз пациентам с нВМД среднее значение  $C_{\max}$  свободного бролуцизумаба в плазме крови составляло 49,0 нг/мл (диапазон: 8,97-548 нг/мл); при этом  $C_{\max}$  достигалась через 1 день.

#### *Метаболизм/выведение*

Бролуцизумаб — это фрагмент моноклонального антитела, поэтому исследований метаболизма лекарственного препарата не проводили. Свободный бролуцизумаб представляет собой одноцепочечный фрагмент антитела и ожидается, что его выведение будет происходить за счет мишень-опосредованного распределения через связывание со свободным эндогенным VEGF, пассивного выведения через почки и метаболизма, опосредованного протеолизом.

После интравитреальных инъекций бролуцизумаб выводился из крови с кажущимся периодом полувыведения, составлявшим 4,3 дня. Приблизительно через 4 недели после введения, системные концентрации у большинства пациентов находились на нижней границе предела количественного определения или ниже ( $<0,5$ нг/мл). При применении бролуцизумаба в виде интравитреальных инъекций каждые 4 недели не наблюдалось накопления препарата в сыворотке крови.

### ***Особые группы пациентов***

#### *Пожилые пациенты (65 лет или старше)*

В клинических исследованиях HAWK и HARRIER приблизительно 90% (978/1088) пациентов, рандомизированных в группу бролуцизумаба, находились в возрасте  $\geq 65$  лет, а приблизительно 60% (648/1088) — в возрасте  $\geq 75$  лет. Статистически значимых различий в эффективности и безопасности между подгруппами пациентов разного возраста в этих исследованиях не наблюдалось.

#### *Раса / этническая принадлежность*

В исследовании, в котором участвовали 24 пациента европеоидной расы и 26 пациентов-японцев, никаких различий в системной фармакокинетике после интравитреальной инъекции, связанных с этнической принадлежностью, выявлено не было.

#### *Нарушения функции почек*

Нарушения функции почек различной степени тяжести (от легких до тяжелых) не должны влиять на общую системную экспозицию бролуцизумаба, поскольку его системная концентрация определяется не столько скоростью его выведения, сколько скоростью его поступления в кровь из тканей глаза, а также в связи с низкой системной экспозицией свободного бролуцизумаба.

Системный клиренс бролуцизумаба оценивали у пациентов с нВМД, для которых имелись данные по фармакокинетическим параметрам бролуцизумаба в плазме крови и данные по клиренсу креатинина (КК). У пациентов с нарушением функции почек легкой степени (КК = 50-79 мл/мин (n=13)) средние значения системного клиренса бролуцизумаба отличались не более чем на 15% от соответствующих значений у лиц с нормальной функцией почек (КК  $\geq$  80 мл/мин (n=25)). У пациентов с нарушением функции почек средней степени (КК = 30-49 мл/мин (n=3)) средние значения системного клиренса бролуцизумаба были ниже, чем у пациентов с нормальной функцией почек, однако число таких пациентов было недостаточным для формирования заключения. Пациенты с нарушением функции почек тяжелой степени (КК < 30 мл/мин) в исследованиях не участвовали.

#### *Нарушения функции печени*

У пациентов с нарушениями функции печени применение бролуцизумаба не изучалось. Нарушения функции печени различной степени тяжести (от легких до тяжелых) не должны влиять на общую системную экспозицию бролуцизумаба, поскольку его метаболизм происходит за счет протеолиза и не зависит от функции печени.

### **Показания к применению**

Лечение неоваскулярной (влажной) формы возрастной макулярной дегенерации (нВМД).

### **Противопоказания**

- Гиперчувствительность к бролуцизумабу или любому другому компоненту препарата.
- Активные или предполагаемые инфекционные заболевания глаза или

окологлазничной области.

- Активное внутриглазное воспаление.

## **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

### *Женщины с сохраненным репродуктивным потенциалом*

Женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом следует предупреждать о необходимости применять эффективные методы контрацепции (методы, обеспечивающие частоту беременности менее 1 %) во время лечения препаратом и в течение по крайней мере одного месяца после последней инъекции при прекращении лечения бролуцизумабом.

### ***Беременность***

Адекватных и хорошо контролируемых исследований с применением бролуцизумаба у беременных женщин не проводили. Исследования репродуктивной токсичности на животных являются недостаточными. Хотя системное воздействие после введения препарата в глаз очень незначительное, бролуцизумаб не следует применять во время беременности, если потенциальная польза не превышает потенциальный риск для плода.

### *Период грудного вскармливания*

Неизвестно проникает ли бролуцизумаб в грудное молоко человека. Риск для ребенка на грудном вскармливании исключить нельзя. Не рекомендуется применять бролуцизумаб во время кормления грудью. Не следует начинать кормление грудью в течение, по крайней мере, одного месяца после последней дозы при прекращении лечения бролуцизумабом. Решение о прекращении грудного вскармливания или воздержании от терапии бролуцизумабом следует принимать с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии для женщины.

### ***Фертильность***

Исследования влияния на репродуктивную функцию и фертильность не проводились. Было показано, что подавление активности VEGF влияет на развитие фолликулов, функцию желтого тела и фертильность. Исходя из механизма действия ингибиторов VEGF, препарат может неблагоприятно влиять на репродуктивную функцию у женщин, а также на ранний и поздний эмбриогенез.

## **Способ применения и дозы**

### ***Режим дозирования***

Флакон для однократного применения предназначен исключительно для интравитреального введения. Каждый флакон следует использовать для введения только в один глаз.

Бролуцизумаб может вводить только врач, имеющий соответствующую квалификацию.

### ***Целевая популяция***

Рекомендуемая доза препарата составляет 6 мг (0,05 мл раствора); первые 3 дозы вводят в виде интравитреальной инъекции с интервалом 4 недели (ежемесячно).

Затем врач может подбирать интервалы между инъекциями в индивидуальном порядке, основываясь на активности заболевания, которая оценивается по остроте зрения и (или) анатомическим параметрам.

Через 16 недель (4 месяца) после начала терапии следует провести оценку активности заболевания. У пациентов без признаков активности заболевания интравитреальное введение препарата осуществляется каждые 12 недель (3 месяца). У пациентов с признаками активности заболевания введение препарата осуществляется каждые 8 недель (2 месяца). Впоследствии врач может корректировать интервалы инъекций индивидуально для каждого пациента, основываясь на активности заболевания.

Если по результатам оценки анатомических параметров или остроты зрения можно сделать вывод, что пациент не получает пользы от проводимой терапии, следует прекратить инъекции.

### ***Особые группы пациентов***

#### ***Нарушения функции почек***

У пациентов с нарушением функции почек корректировать схему дозирования не требуется (см. раздел «Фармакологические свойства»).

#### ***Нарушения функции печени***

У пациентов с нарушениями функции печени применение бролуцизумаба не изучалось. У пациентов с нарушением функции печени корректировать схему дозирования не требуется (см. раздел «Фармакологические свойства»).

#### ***Дети и подростки (младше 18 лет)***

Безопасность и эффективность бролуцизумаба у детей и подростков не установлены.

#### ***Пожилые пациенты (65 лет или старше)***

У пациентов 65 лет или старше корректировать схему дозирования не требуется.

### ***Способ применения***

Препарат предназначен только для интравитреальных инъекций.

Как и в случае любого лекарственного препарата для интравитреального введения, перед тем как вводить бролуцизумаб, следует провести его визуальный осмотр (см. раздел «Указания по применению»).

Инъекцию препарата следует проводить в асептических условиях, что подразумевает хирургическую обработку рук медицинского персонала, использование стерильных перчаток, стерильной салфетки и стерильного векорасширителя (или его аналога). В качестве меры предосторожности следует держать наготове стерильные инструменты для парацентеза. До проведения интравитреальной инъекции следует внимательно изучить анамнез пациента на предмет наличия у него аллергических реакций (см. раздел «Противопоказания»). Перед введением препарата необходимо провести надлежащую анестезию, а также продезинфицировать область вокруг глаз, кожу век и поверхности глаза местным бактерицидным средством широкого спектра действия.

Информация по подготовке препарата к введению приведена в разделе «Указания по применению».

Инъекционную иглу следует ввести в стекловидную камеру глаза на 3,5-4 мм кзади от лимба, избегая горизонтального меридиана и направляя иглу к центру глазного яблока. После этого медленно вводят 0,05 мл препарата; следующую инъекцию препарата проводят в другую половину склеры.

Безопасность и эффективность препарата при его введении в оба глаза одновременно не изучали.

### **Побочное действие**

Выборку для оценки безопасности в двух исследованиях III фазы HAWK и HARRIER составили 1088 пациентов, которые получали бролуцизумаб в общей сложности 96 недель; 730 пациентов получали препарат в рекомендованной дозе 6 мг.

К числу наиболее частых нежелательных лекарственных реакций, которые отмечались у > 5%, получавших бролуцизумаб в дозе 6 мг, относились снижение остроты зрения (7,3%), катаракта (7,0%), конъюнктивальное кровоизлияние (6,3%) и плавающие помутнения стекловидного тела (5,1%).

К числу менее частых нежелательных лекарственных реакций, которые отмечались у < 1% пациентов, получавших бролуцизумаб в дозе 6 мг, относились эндофтальмит, слепота,

окклюзия артерии сетчатки и отслойка сетчатки.

***Сводная таблица нежелательных лекарственных реакций, отмечавшихся в клинических исследованиях и полученные путем спонтанных сообщений и обзора литературы***

Нежелательные реакции, отмечавшиеся в клинических исследованиях и полученные путем спонтанных сообщений и обзора литературы (табл. 3), представлены по системно-органному классам словаря MedDRA. Внутри каждого системно-органного класса нежелательные лекарственные реакции приведены в порядке уменьшения их частоты. Внутри каждой категории частоты нежелательные лекарственные реакции представлены в порядке уменьшения степени их серьезности. Кроме того, для каждой нежелательной лекарственной реакции приведена соответствующая ей категория частоты в соответствии со следующими обозначениями (CIOMS III): очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000, < 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1000$ ); очень редко ( $< 1/10\ 000$ ); неизвестно (невозможно установить частоту по имеющимся данным).

*Таблица 3. Частота нежелательных лекарственных реакций в клинических исследованиях и полученных путем спонтанных сообщений и обзора литературы*

<b>Нежелательные реакции</b>	<b>Бролуцизумаб (N=730)</b>	<b>Афлиберцепт (N=729)</b>	<b>Категория частоты</b>
<b>Нарушения со стороны органа зрения</b>			
Снижение остроты зрения	7,3	7,5	Часто
Кровоизлияние в сетчатку	4,1	3,2	Часто
Увеит	1,6	0,1	Часто
Ирит	1,2	0,3	Часто
Отслойка стекловидного тела	4,0	3,3	Часто
Разрыв сетчатки	1,2	0,7	Часто
Катаракта	7,0	11,1	Часто
Конъюнктивальное кровоизлияние	6,3	7,0	Часто
Плавающие помутнения стекловидного тела	5,1	2,9	Часто
Боль в глазу	4,9	6,2	Часто
Повышение внутриглазного давления	3,8	4,5	Часто
Конъюнктивит	3,3	1,6	Часто
Разрыв пигментного эпителия сетчатки	2,7	1,1	Часто
Затуманивание зрения	1,9	1,6	Часто
Эрозия роговицы	1,5	2,2	Часто
Точечный кератит	1,4	2,3	Часто
Эндофталмит	0,7	0,1	Нечасто
Слепота	0,8	0,3	Нечасто
Окклюзия артерии сетчатки	0,8	0,1	Нечасто
Отслойка сетчатки	0,7	0,4	Нечасто

<b>Нежелательные реакции</b>	<b>Бролуцизумаб (N=730)</b>	<b>Афлиберцепт (N=729)</b>	<b>Категория частоты</b>
Конъюнктивальная инъекция	1,0	1,1	Нечасто
Слезотечение	1,0	1,1	Нечасто
Атипичные ощущения в глазу	0,8	1,8	Нечасто
Отслойка пигментного эпителия сетчатки	0,5	0,4	Нечасто
Витрит	0,4	0,4	Нечасто
Воспалительная реакция во влаге передней камеры	0,4	0	Нечасто
Иридоциклит	0,4	0,1	Нечасто
Опалесценция влаги передней камеры	0,3	0	Нечасто
Отек роговицы	0,3	0	Нечасто
Кровоизлияние в стекловидное тело	0,1	0,4	Нечасто
Окклюзия сосудов сетчатки	-	-	Неизвестно
Васкулит сетчатки	-	-	Неизвестно
<b>Нарушения со стороны иммунной системы</b>			
Гиперчувствительность <sup>a)</sup>	1,8	1,4	Часто

<sup>a)</sup> Включая крапивницу, кожную сыпь, кожный зуд, эритему

### *Иммуногенность*

Как и любой терапевтический белок, бролуцизумаб может вызывать у пациентов иммунный ответ. Иммуногенность бролуцизумаба оценивали, изучая образцы плазмы крови. Данные по иммуногенности отражают процент пациентов, в образцах сыворотки которых иммуноанализ выявил антитела к бролуцизумабу. Обнаружение антител (иммунного ответа) в значительной степени зависит от чувствительности и специфичности используемого метода анализа, обращения с образцом, времени сбора образца, сопутствующих лекарственных препаратов и имеющегося у пациента заболевания. По названным причинам сравнение частот образования антител к бролуцизумабу и к другим терапевтическим белкам может привести к неверным выводам.

Антитела к ряду терапевтических белков, получаемых биотехнологическими методами, в том числе к одноцепочечным антителам, обнаруживались у лиц, ни разу не получавших такие белки, то есть еще до начала лечения. Частота обнаружения антител к бролуцизумабу до начала лечения составляла 35–52%. После применения препарата в течение 88 недель антитела к бролуцизумабу, возникшие на фоне лечения, обнаруживались у 23–25% пациентов.

Антитела к бролуцизумабу не влияли на клиническую эффективность препарата. У пациентов, у которых на фоне лечения образовались антитела, наблюдалась повышенная частота

внутриглазного воспаления. В настоящее время неясно, каким образом антитела к бролуцизумабу влияют на безопасность клинического применения препарата.

*Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.*

### **Передозировка**

В случае передозировки, то есть введения препарата в объеме выше рекомендованного, может повышаться внутриглазное давление. В связи с этим, при передозировке следует контролировать внутриглазное давление и начинать надлежащее лечение, если лечащий врач сочтет это необходимым.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Специальные исследования лекарственных взаимодействий не проводились.

### **Особые указания**

#### *Прослеживаемость*

Следует четко обозначать наименование и серию вводимого препарата с целью обеспечения прослеживаемости биологических препаратов.

*Эндофтальмит, внутриглазное воспаление, травматическая катаракта, отслойка сетчатки, васкулит сетчатки и/или окклюзия сосудов сетчатки*

На фоне проведения интравитреальных инъекций, в том числе бролуцизумаба, отмечались случаи эндофтальмита, внутриглазного воспаления, травматической катаракты и отслойки сетчатки (см. раздел «Побочное действие»). Инъекции препарата всегда следует проводить с соблюдением правил асептики.

При терапии бролуцизумабом были отмечены случаи васкулита сетчатки и/или окклюзии сосудов сетчатки, сопровождающиеся, как правило, внутриглазным воспалением (см. разделы «Противопоказания» и «Побочное действие»). При возникновении таких явлений лечение препаратом следует прекратить и незамедлительно обеспечить пациенту соответствующее лечение и наблюдение.

Пациентов следует предупреждать о необходимости незамедлительно сообщать врачу о любых симптомах, указывающих на явления, упомянутые выше.

#### *Повышение внутриглазного давления*

Как и в случае интравитреального введения других ингибиторов VEGF, в течение 30 минут после инъекции бролуцизумаба отмечалось преходящее повышение внутриглазного давления (см. раздел «Побочное действие»). Особую осторожность следует соблюдать у пациентов с неконтролируемой глаукомой (не следует вводить бролуцизумаб, если внутриглазное давление  $\geq 30$  мм рт. ст.). Следует контролировать внутриглазное давление и перфузию диска зрительного нерва и при необходимости проводить надлежащее лечение.

#### *Двустороннее применение*

Эффективность и безопасность инъекций бролуцизумаба одновременно в оба глаза не изучали.

#### *Иммуногенность*

Как и любой терапевтический белок, бролуцизумаб может вызывать у пациентов иммунный ответ (см. раздел «Побочное действие»). Врачу следует предупредить пациента о необходимости незамедлительно сообщать о появлении таких симптомов как боль в области глаза или дискомфорт, усиление красноты глаза, затуманивание или снижение зрения, увеличение количества плавающих частиц или повышенную чувствительность к свету (см. раздел «Побочное действие»).

#### *Одновременное применение с другими анти-VEGF препаратами*

Нет данных об одновременном применении бролуцизумаба с другими ингибиторами VEGF в одном глазу. Бролуцизумаб не следует применять одновременно с другими ингибиторами VEGF (системными и внутриглазными).

#### *Приостановление применения:*

Очередную инъекцию ингибитора VEGF следует отменить и не производить до следующей запланированной инъекции в следующих случаях:

- снижение МКОЗ на  $\geq 30$  букв по сравнению с последним определением;
- разрыв сетчатки;
- субретинальные кровоизлияния, затрагивающие центральную часть фовеа или если площадь кровоизлияния составляет  $\geq 50\%$  площади поражения;
- в течение 28 дней до или после внутриглазного хирургического вмешательства.

#### *Разрыв пигментного эпителия сетчатки*

Пациенты с выявленной обширной и/или высокой отслойкой пигментного эпителия сетчатки входят в группу риска развития разрыва пигментного эпителия сетчатки при применении анти-VEGF препаратов у пациентов с нВМД.

#### *Регматогенная отслойка сетчатки или макулярное отверстие*

У пациентов с регматогенной отслойкой сетчатки или макулярным отверстием 3, 4 стадии лечение препаратом следует прекратить.

#### *Системное действие препарата при интравитреальном введении*

При интравитреальном введении ингибиторов VEGF возможно развитие системных побочных эффектов, включая кровотечения внеглазной локализации и артериальные тромбозы. Существует вероятная теоретическая связь этих явлений с ингибированием VEGF.

Данные по безопасности применения препарата у пациентов с ВМД с инсультом, транзиторной ишемической атакой или инфарктом миокарда в анамнезе за последние 3 месяца ограничены. У таких пациентов препарат следует применять с осторожностью.

#### *Содержание натрия*

В одной дозе препарата содержится менее 1 ммоль натрия (23 мг), то есть фактически относится к препаратам, не содержащим натрия.

#### **Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами**

После интравитреальной инъекции бролуцизумаба и связанного с ней исследования глаза у пациентов могут возникать временные нарушения зрения, в связи с чем им рекомендуется воздерживаться от управления транспортным средством и работы с механизмами до тех пор, пока зрительная функция не восстановится в достаточной степени.

#### **Форма выпуска**

Раствор для внутриглазного введения, 120 мг/мл.

По 0,23 мл раствора для внутриглазного введения 120 мг/мл во флакон из стекла класса I вместимостью 2 мл, укупоренный пробкой из хлорбутилового каучука, покрытого этилентетрафторэтиленом, обкатанной алюминиевым колпачком с полипропиленовой отщелкивающейся крышкой.

По 1 флакону в комплекте с иглой, снабженной фильтром, для извлечения препарата из флакона, вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.

Допускается наличие контроля первичного вскрытия на картонной пачке.

#### **Срок годности**

2 года.

Препарат не следует применять по истечении срока годности.

### **Условия хранения**

Хранить в защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

### **Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение**

«Новартис Оверсиз Инвестментс АГ», Лихтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцария / Novartis Overseas Investments AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland.

### **Производитель**

«Новартис Фарма Штейн АГ», Шаффхаузерштрассе, Штейн, 4332, Швейцария / Novartis Pharma Stein AG, Schaffhauserstrasse, 4332 Stein, Switzerland

### **Организация, принимающая претензии потребителя:**

ООО «Новартис Фарма»

125315, г. Москва, Ленинградский проспект, дом 72, корпус 3;

тел. (495) 967 12 70;

факс (495) 967 12 68.

[www.novartis.ru](http://www.novartis.ru)

### **Указания по применению**

#### *Несовместимость*

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, поскольку исследования совместимости не проводились.

#### *Особые меры предосторожности при хранении*

Хранить в холодильнике при температуре 2–8 °С.

Невскрытый флакон можно хранить при комнатной температуре (25 °С) в течение 24 часов до

использования.

Не замораживать.

Флакон следует хранить в картонной пачке во избежание попадания света.

Срок годности указан на флаконе.

Хранить в недоступном для детей месте.

В разных странах информация может различаться.

***Указания по применению набора, включающего флакон с препаратом Визкью***

### **Хранение и проверка**



Хранить в холодильнике при температуре 2–8 °С; не замораживать. Флакон следует хранить в картонной пачке во избежание попадания света.



Невскрытый флакон можно хранить при комнатной температуре (25 °С) в течение 24 часов до использования. После вскрытия флакона следует соблюдать правила асептики.



Визкью представляет собой раствор от бесцветного до слегка коричневатого-желтого цвета, от прозрачного до слегка опалесцирующего.



После извлечения препарата из холодильника и до проведения инъекции необходимо провести визуальный осмотр раствора. Не допускается использовать флакон при обнаружении видимых частиц или помутнений; в этом случае следует произвести надлежащую замену препарата.

Содержимое флакона и фильтрующая игла являются стерильными и предназначены исключительно для одноразового применения. Не использовать, если упаковка, флакон или фильтрующая игла повреждены либо истек их срок годности.

### ***Как подготовить Визкью к введению***

Интравитреальную инъекцию следует проводить в асептических условиях, что подразумевает хирургическую обработку рук медицинского персонала, использование стерильных перчаток, стерильной салфетки, стерильного векорасширителя (или его аналога) и, при необходимости, стерильных инструментов для парацентеза. Перед введением препарата необходимо провести надлежащую анестезию, а также продезинфицировать область вокруг глаз, кожу век и

поверхность глаза местным бактерицидным средством широкого спектра действия.

Для приготовления раствора и проведения интравитреальной инъекции требуются следующие медицинские изделия одноразового применения:

- Инъекционная игла калибра 30G x ½", стерильная;
- Шприц объемом 1 мл с отметкой 0,05 мл, стерильный;
- Тупая фильтрующая игла на 5 мкм (18G x 1½", 1,2 мм x 40 мм), стерильная.

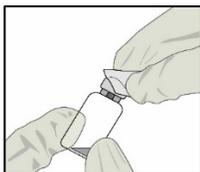
Инъекционная игла и шприц не включены в комплект поставки препарата Визкью.

**Примечание: Доза должна быть установлена на 0,05 мл.**

Инъекцию следует проводить сразу после приготовления препарата к введению (этап 8).

### *Процедура инъекции*

1



Снимите с флакона крышку и протрите пробку флакона, например с помощью спиртовой салфетки.

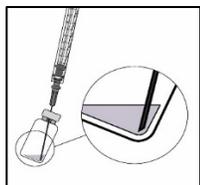
2

В асептических условиях наденьте **фильтрующую иглу на шприц объемом 1 мл.**

3

Проткните центр пробки флакона **фильтрующей иглой** и протолкните ее вниз до тех пор, пока игла не коснется дна флакона.

4



Держите флакон в **слегка наклонном положении и медленно наберите** всю жидкость из флакона и фильтрующей иглы.

При извлечении жидкости убедитесь, что поршень шприца вытянут на достаточное расстояние, чтобы в игле не осталось жидкости.

5

С соблюдением правил асептики отсоедините фильтрующую иглу от шприца и утилизируйте ее надлежащим образом.

Фильтрующая игла не предназначена для проведения интравитреальной инъекции.

6

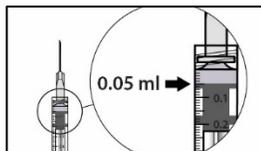
В асептических условиях **плотно соедините шприц с инъекционной иглой 30G x ½"**.

7



Возьмите шприц и поверните его иглой вверх, чтобы проверить на наличие пузырьков с воздухом. Если пузырьки с воздухом присутствуют, аккуратно постучите по шприцу пальцем, чтобы пузырьки поднялись вверх.

8



Тщательно удалите из шприца весь воздух и подведите поршень к отметке «0,05 мл». Шприц готов для инъекции.

9

Для введения раствора объемом 0,05 мл медленно проведите инъекцию до тех пор, пока резиновая пробка не достигнет края шприца. **Убедитесь в введении полной дозы**, для чего проверьте, что резиновая пробка достигла края цилиндра шприца.

**Примечание:** Неиспользованный лекарственный препарат и использованный материал подлежат утилизации в соответствии с требованиями местного законодательства.

### Часто задаваемые вопросы (В) и ответы (О) на них

*В: Что делать, если из флакона трудно набрать достаточное количество жидкости?*

О: Не встряхивайте флакон перед тем, как набрать жидкость; дайте жидкости стечь на дно флакона. Убедитесь в том, что флакон находится в вертикальном положении и слегка наклонен. Медленно оттяните поршень и подождите, пока жидкость не появится в цилиндре шприца. Продолжайте медленно оттягивать поршень до полного опорожнения флакона и фильтрующей иглы.

*В: Что делать, если из жидкости не удастся удалить все пузырьки с воздухом?*

О: Важно, чтобы в растворе не было пузырьков воздуха. Однако мельчайшие пузырьки воздуха, связанные с пробкой, обычно не отделяются от нее во время инъекции, поэтому они не влияют на вводимый объем.