

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

▼ Ovaj lijek je predmet dodatnog praćenja/nadzora. Ovo će omogućiti da se nove bezbjedonosne informacije o lijeku pribave u što kraćem vremenu. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo predmetnog lijeka. Pogledajte dio 4.8 u kome je naznačen način prijavljivanja neželjenih dejstava.

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Beovu 120 mg/ml rastvor za injekciju u napunjenoj šprici
Beovu 120 mg/ml rastvor za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml rastvora za injekciju sadrži 120 mg brolocizumaba*.

* Brolocizumab je jednolančani fragment Fv (scFv) humaniziranog monoklonskog antitijela proizveden na ćelijama *Escherichia coli* tehnologijom rekombinantne DNK.

Beovu 120 mg/ml rastvor za injekciju u napunjenoj šprici

Jedna napunjena šprica sadrži 19,8 mg brolocizumaba u 0,165 ml rastvora. To osigurava iskoristivu količinu za primjenu jednokratne doze od 0,05 ml rastvora koja sadrži 6 mg brolocizumaba.

Beovu 120 mg/ml rastvor za injekciju

Jedna bočica sadrži 27,6 mg brolocizumaba u 0,23 ml rastvora. To osigurava iskoristivu količinu za primjenu jednokratne doze od 0,05 ml rastvora koja sadrži 6 mg brolocizumaba.

Za cjeloviti popis pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju (injekcija).

Bistri do blago opalescentni, bezbojni do blago smečkasto-žućkasti vodeni rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Beovu je indiciran kod odraslih za liječenje

- neovaskularne (vlažne) senilne makularne degeneracije (engl. *age-related macular degeneration*, AMD) (vidjeti dio 5.1)
- oštećenje vida uzrokovanog dijabetičkim makularnim edemom (DME) (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Beovu mora primjenjivati kvalificirani oftalmolog s iskustvom u primjeni intravitrealnih injekcija.

Doziranje

Vlažni AMD

Početak liječenja - udarna doza

Preporučena doza iznosi 6 mg brolicizumaba (0,05 ml rastvora) primijenjeno intravitrealnom injekcijom svake 4 sedmice (jednom mjesečno) za prve 3 doze. Procjenu aktivnosti bolesti preporučuje se napraviti 16 sedmica (4 mjeseca) nakon početka liječenja.

Alternativno, 6 mg brolicizumaba (0,05 ml otopine) može se primijeniti svakih 6 sedmica za prve 2 doze. Procjenu aktivnosti bolesti preporučuje se napraviti 12 sedmica (3 mjeseca) nakon početka liječenja. Treća doza se može primijeniti na temelju aktivnosti bolesti procijenjene parametrima vidne oštine i/ili anatomskim parametrima u 12. sedmici.

Doza održavanja

Nakon zadnje udarne doze, ljekar može individualizirati intervale liječenja na temelju aktivnosti bolesti, procijenjene parametrima vidne oštine i/ili anatomskim parametrima. Kod pacijenata bez znakova aktivnosti bolesti treba razmotriti liječenje svakih 12 sedmica (3 mjeseca). Kod pacijenata s aktivnom bolesti treba razmotriti liječenje svakih 8 sedmica (2 mjeseca) (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Ako vidni i anatomski ishodi ukazuju na to da pacijent nema koristi od nastavka liječenja, potrebno je prekinuti primjenu lijeka Beovu.

DME

Preporučena doza iznosi 6 mg brolicizumaba (0,05 ml otopine) primijenjeno intravitrealnom injekcijom svakih 6 sedmica za prvih 5 doza.

Nakon toga ljekar može individualizirati intervale liječenja na temelju aktivnosti bolesti, procijenjene parametrima vidne oštine i/ili anatomskim parametrima. Kod pacijenata bez znakova aktivnosti bolesti treba razmotriti liječenje svakih 12 sedmica (3 mjeseca). Kod pacijenata s aktivnom bolesti treba razmotriti liječenje svakih 8 sedmica (2 mjeseca). Nakon 12 mjeseci liječenja, kod pacijenata bez znakova aktivnosti bolesti, mogu se razmotriti intervale liječenja do 16 sedmica (4 mjeseca) (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Ako vidni i anatomski ishodi ukazuju na to da pacijent nema koristi od nastavka liječenja, potrebno je prekinuti primjenu lijeka Beovu.

Posebne populacije

Starije osobe

Pacijentima u dobi od 65 i više godina nije potrebno prilagoditi doziranje (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata s oštećenjem funkcije bubrega nije potrebno prilagoditi doziranje (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Brolicizumab nije ispitan kod pacijenata s oštećenjem funkcije jetre. Kod pacijenata s oštećenjem funkcije jetre nije potrebno prilagoditi doziranje (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost brolicizumaba kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Beovu je namijenjen isključivo za intravitrealnu primjenu.

Rastvor za injekciju treba prije primjene vizualno pregledati (vidjeti dio 6.6).

Intravitrealne injekcije treba primjenjivati u aseptičnim uslovima, što uključuje hiruršku dezinfekciju ruku, sterilne rukavice, sterilni pokrivač, sterilni spekulum za očni kapak (ili ekvivalentni instrument). Oprema za sterilnu paracentezu treba biti dostupna kao mjera opreza. Prije provođenja intravitrealnog postupka treba pažljivo provjeriti bolesnikovu anamnezu obzirom na reakcije preosjetljivosti (vidjeti dio 4.3). Prije primjene injekcije potrebno je primijeniti odgovarajuću anesteziju i topikalni mikrobicid širokog spektra za dezinfekciju kože oko oka, očnog kapka i površine oka.

Iglu za injekciju treba uvesti 3,5 do 4,0 mm posteriorno od limbusa u vitrealnu šupljinu, u smjeru središta očne jabučice, pri čemu treba izbjegavati horizontalni meridijan. Zatim se lagano injicira volumen injekcije od 0,05 ml; za svaku sljedeću injekciju treba upotrijebiti drugo mjesto na bjeloočnici.

Odmah nakon intravitrealne injekcije pacijente je potrebno pratiti zbog povećanja intraokularnog pritiska. Prikladno praćenje može se sastojati od provjere perfuzije glave optičkog živca ili tonometrije. Sterilna oprema za paracentezu treba biti dostupna ukoliko bude potrebna.

Nakon intravitrealne injekcije pacijente treba uputiti da bez odgađanja prijave bilo koje simptome koji ukazuju na endoftalmitis (npr. bol u oku, crvenilo oka, fotofobija, zamućenje vida).

Napunjena šprica

Napunjena šprica je namijenjena samo za jednokratnu upotrebu. Jedna napunjena šprica smije se koristiti samo za primjenu na jednom oku.

Obzirom da je volumen sadržan u napunjenoj šprici (0,165 ml) veći od preporučene doze (0,05 ml), dio volumena sadržanog u napunjenoj šprici mora se baciti prije primjene.

Injiciranje cjelokupnog volumena napunjene šprice može dovesti do predoziranja. Da bi se izbacio mjehurić zraka zajedno s viškom lijeka, treba polagano potiskivati klip sve dok rub ispod kupole gumenog čepa ne bude u ravnini s linijom oznake doze od 0,05 ml na šprici (što odgovara količini od 50 µl, tj., 6 mg brolocizumaba).

Bočica

Bočica je namijenjena samo za jednokratnu upotrebu. Jedna bočica smije se koristiti samo za primjenu na jednom oku.

Obzirom da je volumen sadržan u bočici (0,23 ml) veći od preporučene doze (0,05 ml), dio volumena sadržanog u bočici mora se baciti prije primjene.

Injiciranje cjelokupnog volumena bočice može dovesti do predoziranja. Da bi se izbacio mjehurić zraka zajedno s viškom lijeka, zrak treba pažljivo istisnuti iz šprice i dozu poravnati s linijom oznake od 0,05 ml (što odgovara količini od 50 µl, tj., 6 mg brolocizumaba).

Za uputstva o pripremi lijeka prije primjene, vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.

Pacijenti s aktivnim infekcijama oka ili periokularnog područja ili sa sumnjom na te infekcije.

Pacijenti s aktivnom intraokularnom upalom.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, zaštićeni naziv i broj serije primijenjenog lijeka se mora tačno zabilježiti (ili navesti) u kartonu pacijenta.

Endoftalmitis, intraokularna upala, traumatska katarakta, ablacija mrežnice, puknuće mrežnice, vaskulitis mrežnice i/ili vaskularna okluzija mrežnice

Primjena intravitrealnih injekcija, uključujući primjenu lijeka Beovu, bila je povezana s pojavom endoftalmitisa, intraokularne upale, traumatske katarakte, ablacije mrežnice i puknuća mrežnice (vidjeti dio 4.8). Pri primjeni lijeka Beovu mora se uvijek koristiti odgovarajuća tehnika aseptične primjene injekcije.

Pacijente je potrebno uputiti da odmah prijave sve simptome koji ukazuju na gore navedene događaje.

Intraokularna upala, uključujući vaskulitis mrežnice i/ili vaskularnu okluziju mrežnice

Intraokularna upala, uključujući vaskulitis mrežnice i/ili vaskularnu okluziju mrežnice prijavljena je uz primjenu lijeka Beovu (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8). Veći broj događaja intraokularne upale opažen je među pacijentima s antitijelima nastalim tokom liječenja. Nakon istraživanja je utvrđeno da su vaskulitis mrežnice i/ili vaskularna okluzija mrežnice imunološki posredovani događaji. Intraokularna upala, uključujući vaskulitis mrežnice i/ili vaskularnu okluziju mrežnice, može se pojaviti nakon prve intravitrealne injekcije te u bilo kojem trenutku liječenja. Ti su događaji bili češće opaženi na početku liječenja.

Na temelju kliničkih ispitivanja, ti su događaji bili učestaliji kod pacijentica liječenih lijekom Beovu nego kod pacijenata (npr. 5,3 % žena prema 3,2 % muškaraca u ispitivanjima HAWK i HARRIER) te u japanskih pacijenata.

Kod pacijenata kod kojih se razviju ovi događaji potrebno je prekinuti liječenje lijekom Beovu, a događaje odmah zbrinuti. Pacijente liječene lijekom Beovu koji imaju intraokularnu upalu i/ili vaskularnu okluziju mrežnice u anamnezi (unutar 12 mjeseci prije prve primjene injekcije brolocizumaba) treba pažljivo pratiti, jer su u povećanom riziku od razvoja vaskulitisa mrežnice i/ili vaskularne okluzije mrežnice.

Interval između dvije doze lijeka Beovu tokom terapije održavanja ne smije biti manji od 8 sedmica s obzirom da je veća incidencija intraokularne upale (uključujući vaskulitis mrežnice) i vaskularne okluzije mrežnice prijavljena kod pacijenata s nAMD-om koji su u kliničkom ispitivanju primali lijek Beovu u dozi održavanja svake 4 sedmice u poređenju s pacijentima koji su primali lijek Beovu u dozi održavanja svakih 8 ili 12 sedmica tokom pivotalnih kliničkih ispitivanja faze III.

Porast intraokularnog pritiska

Bilo je slučajeva prolaznih porasta intraokularnog pritiska unutar 30 minuta od intravitrealne injekcije uz inhibitore vaskularnog endotelnog faktora rasta (engl. *vascular endothelial growth*

factor, VEGF), uključujući brolucizumab (vidjeti dio 4.8). Posebne mjere opreza potrebne su kod pacijenata s loše kontrolisanim glaukomom (ne injicirajte Beovu dok je intraokularni pritisak ≥ 30 mmHg). Stoga treba pratiti intraokularni pritisak i perfuziju glave optičkog živca i primjereno intervenirati.

Primjena u oba oka

Sigurnost i djelotvornost brolucizumaba istovremeno primijenjenog u oba oka nisu ispitivane.

Imunogenost

Obzirom da je ovo terapijski protein, postoji potencijal za imunogenost brolucizumaba (vidjeti dio 4.8). Pacijente treba uputiti da obavijeste svog ljekara ako im se razviju simptomi poput boli u oku ili povećane nelagode, pogoršanja crvenila oka, zamagljenog ili smanjenog vida, povećanog broja malih čestica u vidnom polju ili povećane osjetljivosti na svjetlo (vidjeti dio 4.8).

Istovremena primjena s drugim anti-VEGF-om

Nema dostupnih podataka o istovremenoj primjeni lijeka Beovu s drugim anti-VEGF lijekovima u isto oko. Brolucizumab se ne smije primijeniti istovremeno s drugim anti-VEGF lijekovima (sistemskim ili oftalmičkim).

Prekid terapije

Kod intravitrealne anti-VEGF terapije, dozu ne treba dati, a liječenje ne treba nastaviti ranije od roka predviđenog za primjenu iduće doze, u slučaju:

- da se najbolja korigovana vidna oštrina (BCVA) smanjila za ≥ 30 slova u odnosu na prethodnu procjenu vidne oštine;
- puknuća mrežnice;
- subretinalnog krvarenja koje zahvata središte fovee, ili krvarenja koje zahvata $\geq 50\%$ ukupne površine lezije;
- intraokularnog hirurškog zahvata obavljenog unutar prethodnih 28 dana ili planiranog unutar idućih 28 dana.

Puknuće pigmentnog epitela mrežnice

Faktori rizika povezani s puknućem pigmentnog epitela mrežnice nastalim nakon primjene anti-VEGF lijekova u svrhu liječenja vlažnog AMD-a uključuju opsežnu i/ili visoku ablaciju pigmentnog epitela mrežnice. Potreban je oprez kod započinjanja terapije brolucizumabom kod pacijenata kod kojih postoje spomenuti faktori rizika za nastanak puknuća pigmentnog epitela mrežnice.

Regmatogena ablacija mrežnice ili makularne rupe

Kod osoba s regmatogenom ablacijom mrežnice ili s 3. ili 4. stepenom makularnih rupa, liječenje treba prekinuti.

Sistemske učinci nakon intravitrealne primjene

Sistemske štetne događaji, uključujući krvarenja koja nisu vezana uz oko i arterijske tromboembolijske događaje, prijavljeni su nakon intravitrealne injekcije inhibitora VEGF-a te postoji teoretski rizik njihove povezanosti s inhibicijom VEGF-a. Postoje ograničeni podaci o sigurnosti liječenja pacijenata s AMD-om i DME-om koji u anamnezi imaju moždani udar,

tranzitornu ishemijsku ataku ili infarkt miokarda unutar posljednja 3 mjeseca. Potrebno je s oprezom liječiti takve bolesnike.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Populacije s ograničenim podacima

Postoji ograničeno iskustvo s liječenjem lijekom Beovu kod dijabetičara s HbA1c višim od 10 % ili s proliferativnom dijabetičkom retinopatijom. Također nema iskustva liječenjem lijekom Beovu kod dijabetičara s nekontrolisanom hipertenzijom. Taj nedostatak informacija ljekar treba uzeti u obzir pri liječenju takvih bolesnika.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tokom liječenja brolocizumabom i najmanje jedan mjesec nakon zadnje doze kod prestanka liječenja brolocizumabom.

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni brolocizumaba kod trudnica ograničeni. Studija na skotnim cynomolgus majmunima nije ukazala ni na kakve štetne efekte u smislu reproduktivne toksičnosti. Ispitivanja na životinjama su nedovoljna za konačan zaključak o reproduktivnoj toksičnosti (vidjeti dio 5.3). Iako je sistemska izloženost pri oftalmičkoj primjeni vrlo niska zbog mehanizma djelovanja, postoji mogući rizik za embriofetalni razvoj. Zato se brolocizumab ne smije koristiti tokom trudnoće, osim ako očekivana korist ne premašuje mogući rizik za plod.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se brolocizumab u majčino mlijeko. U studiji reproduktivne toksičnosti brolocizumab nije bio detektovan u majčinom mlijeku ili serumu mladunaca cynomolgus majmuna (vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti rizik za dojeno novorođenče/dojenče. Brolocizumab se ne preporučuje tokom dojenja te se s dojenjem ne smije započeti najmanje jedan mjesec nakon zadnje doze kod prestanka liječenja brolocizumabom. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja brolocizumabom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja utjecaja na reproduktivni potencijal ili plodnost. Inhibicija VEGF-a dokazano utječe na folikularni razvoj, funkciju žutog tijela i plodnost. Na osnovu mehanizma djelovanja VEGF inhibitora, postoji mogući rizik za ženski reproduktivni potencijal.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama

Beovu malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada s mašinama zbog mogućih privremenih poremećaja vida nakon intravitrealne injekcije i popratnog pregleda oka. Pacijenti ne smiju upravljati vozilima ni rukovati mašinama dok se funkcija vida dovoljno ne oporavi.

4.8 Neželjene reakcije

Sažetak sigurnosnog profila

Vlažni AMD

Za vlažni AMD je ukupno 1088 bolesnika liječenih brolocizumabom činilo sigurnosnu populaciju za dvije studije faze III. Od toga je 730 bolesnika bilo liječeno preporučenom dozom od 6 mg.

Najučestalije prijavljene neželjene reakcije bile su smanjena oštrina vida (7,3%), katarakta (7,0%), krvarenje konjunktive (6,3%) i plutajuće mutnine u vidnom polju (5,1%).

Najozbiljnije neželjene reakcije bile su sljepoća (0,8%), endoftalmitis (0,7%), okluzija mrežnične arterije (0,8%) i ablacija mrežnice (0,7%).

DME

Za DME je ukupno 558 bolesnika liječenih brolocizumabom činilo populaciju za ispitivanje sigurnosti u dvije studije faze III. Od toga je 368 bolesnika bilo liječeno preporučenom dozom od 6 mg.

Najučestalije prijavljene neželjene reakcije su bile katarakta (9,0%), konjunktivalno krvarenje (6,5%) i porast intraokularnog pritiska (5,4%).

Najozbiljnije neželjene reakcije su bile katarakta (9,0%), mrežnična vaskularna okluzija (1,1%), okluzija mrežnične arterije (0,8%) i endoftalmitis (0,5%).

Tablelarni popis neželjenih reakcija

Neželjene reakcije koje su se razvile nakon primjene lijeka Beovu u kliničkim ispitivanjima sažete su u Tabeli 1 u nastavku.

Neželjene reakcije (Tabela 1) su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sistema. Unutar svake klasifikacije organskog sistema neželjene reakcije su poredane po učestalosti, počevši od najučestalijih. Kategorije učestalosti za svaku nuspojavu definirane su na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, neželjene reakcije su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tabela 1 Učestalost neželjenih reakcija u kliničkim ispitivanjima

MedDRA klasifikacija organskih sistema	Kategorija učestalosti *
Poremećaji imunološkog sistema	
Preosjetljivost (uključujući urtikariju, osip, svrbež, eritem)	Često
Poremećaji oka	
Smanjenje vidne oštrine	Često

Krvarenje mrežnice	Često
Uveitis	Često
Iridociklitis	Često
Iritis	Često
Vaskularna okluzija mrežnice	Često
Vitrearno krvarenje	Često
Ablacija staklastog tijela	Često
Puknuće mrežnice	Često
Katarakta	Često
Krvarenje konjunktive	Često
Plutajuće mutnine u vidnom polju	Često
Bol u oku	Često
Porast intraokularnog pritiska	Često
Konjunktivitis	Često
Puknuće pigmentnog epitela mrežnice	Često
Zamućen vid	Često
Abrazija rožnice	Često
Punktiformni keratitis	Često
Sljepoća	Manje često
Endoftalmitis	Manje često
Ablacija mrežnice	Manje često
Hiperemija konjunktive	Manje često
Pojačano suzenje	Manje često
Neuobičajen osjet u oku	Manje često
Ablacija pigmentnog epitela mrežnice	Manje često
Vitritis	Manje često
Upala u prednjoj očnoj sobici	Manje često
Proteinska eksudacija u prednjoj očnoj sobici	Manje često
Edem rožnice	Manje često
Vaskulitis mrežnice	Manje često
*Kategorija učestalosti za svaku neželjenu reakciju zasniva se na najkonzervativnijoj stopi incidencije iz objedinjenih ispitivanja faze III nAMD-a ili DME-a.	

Opis odabranih neželjenih reakcija

Imunogenost

Postoji potencijal za imunološki odgovor kod pacijenata liječenih lijekom Beovu.

Vlažni AMD

Nakon primjene lijeka Beovu tokom 88 sedmica, u 23-25% bolesnika uočena je pojava antitijela na brolucizumab nastalih tokom liječenja.

DME

Nakon primjene lijeka Beovu tokom 96 sedmice, u 16-23% bolesnika uočena je pojava antitijela na brolucizumab nastalih tokom liječenja.

Među oboljelima od AMD-a i DME-a s antitijelima nastalim zbog liječenja opažen je veći broj intraokularnih upala kao neželjenih reakcija. Nakon istraživanja je utvrđeno da su vaskulitis

mrežnice i/ili vaskularna okluzija mrežnice, obično u prisutnosti intraokularne upale, imunološki posredovani štetni događaji povezani s izloženošću lijeku Beovu (vidjeti dio 4.4). Antitijela na brolucizumab nisu bila povezana s utjecajem na kliničku djelotvornost.

Neželjene reakcije povezane s učinkom grupe

Postoji teoretski rizik arterijskih tromboembolijskih događaja, uključujući moždani udar i infarkt miokarda, nakon intravitrealne primjene inhibitora VEGF-a. Niska stopa incidencije arterijskih tromboembolijskih događaja uočena je u kliničkom ispitivanju brolucizumaba kod pacijenata s AMD-om i DME-om. Nije bilo većih primjetnih razlika između grupa liječenih brolucizumabom i grupa liječenih komparatorom.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Predoziranje volumenom injekcije većim od preporučenog može povećati intraokularni pritisak. U slučaju predoziranja stoga je potrebno pratiti intraokularni pritisak i, ako ljekar koji provodi liječenje ocijeni da je to nužno, potrebno je započeti odgovarajuće liječenje.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: oftalmici, lijekovi za liječenje neovaskularizacije, ATK oznaka: S01LA06

Beovu je biološki lijek.

Mehanizam djelovanja

Brolucizumab je jednolančani fragment humaniziranog monoklonskog Fv (scFv) antitijela molekularne težine od ~26 kDa.

Povišeni nivoi signaliziranja kroz put vaskularnog endotelnog faktora rasta A (VEGF-A) povezani su s patološkom okularnom angiogenezom i edemom mrežnice. Brolucizumab se veže visokim afinitetom na izoforme VEGF-A (npr. na VEGF₁₁₀, VEGF₁₂₁, i VEGF₁₆₅), čime se sprječava vezanje VEGF-A na njegove receptore VEGFR-1 i VEGFR-2. Inhibicijom vezanja VEGF-A brolucizumab suzbija proliferaciju endotelnih ćelija, smanjujući time patološku neovaskularizaciju i vaskularnu propusnost.

Farmakodinamički učinci

Vlažni AMD

U ispitivanjima HAWK i HARRIER, anatomske parametri povezani s propuštanjem krvi i tečnosti koji karakteriziraju horoidnu neovaskularizaciju (engl. *choroidal neovascularisation*, CNV) bili su dio procjene aktivnosti bolesti na kojima su se zasnivale odluke vezane uz liječenje. Smanjenja centralnog zadebljanja makule (engl. *central subfield thickness*, CST) i prisutnosti intraretinalne/subretinalne tečnosti (engl. *intraretinal/subretinal fluid*, IRF/SRF) ili tečnosti u subretinalnom pigmentnom epitelu (engl. *sub-retinal pigment epithelium*, sub-RPE) opažena su kod pacijenata liječenih lijekom Beovu već 4 sedmice nakon početka liječenja pa sve do 48. i 96. sedmice.

U 16. sedmici, smanjenje CST-a bilo je statistički značajno kod liječenja lijekom Beovu u odnosu na aflibercept u oba ispitivanja (HAWK: -161 u odnosu na -134 mikrona; HARRIER: -174 u odnosu na -134 mikrona). Ovo smanjenje u odnosu na početnu vrijednost CST-a bilo je također statistički značajno u 48. sedmici (HAWK: -173 u odnosu na -144 mikrona; HARRIER: -194 u odnosu na -144 mikrona) te se održalo do kraja svakog ispitivanja u 96. sedmici (HAWK: -175 u odnosu na -149 mikrona; HARRIER: -198 u odnosu na -155 mikrona).

U 16. sedmici, razlika u postotku kod pacijenata s IRF-om i/ili SRF-om bila je statistički značajna kod liječenja lijekom Beovu u odnosu na aflibercept u oba ispitivanja (HAWK: 34% u odnosu na 52%; HARRIER: 29% u odnosu na 45%). Ova razlika bila je također statistički značajna u 48. sedmici (HAWK: 31% u odnosu na 45%; HARRIER: 26% u odnosu na 44%) i održana do kraja svakog ispitivanja u 96. sedmici (HAWK: 24% u odnosu na 37%; HARRIER: 24% u odnosu na 39%).

U 16. sedmici, razlika u postotku kod pacijenata s tečnošću u sub-RPE-u bila je statistički značajna kod liječenja lijekom Beovu u odnosu na aflibercept u oba ispitivanja (HAWK: 19% u odnosu na 27%; HARRIER: 16% u odnosu na 24%). Ova razlika bila je također statistički značajna u 48. sedmici (HAWK: 14% u odnosu na 22%; HARRIER: 13% u odnosu na 22%) i održana do kraja svakog ispitivanja u 96. sedmici (HAWK: 11% u odnosu na 15%; HARRIER: 17% u odnosu na 22%).

U tim ispitivanjima, smanjenja veličine CNV lezija kod bolesnika liječenih lijekom Beovu opažena su već nakon 12 sedmica te u 48. i 96. sedmici nakon početka liječenja.

DME

U KESTREL i KITE studijama, povezani anatomske parametri bili su dio procjena aktivnosti bolesti kojima su se vodili pri donošenju odluke o liječenju. Smanjenja CST-a i u prisutnosti IRF-a/SRF-a kod pacijenata koji su primali Beovu bila su opažena već 4 sedmice nakon početka liječenja i do 52. sedmice. Ova smanjenja su se održala do 100. sedmice.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Vlažni AMD

Djelotvornost i sigurnost lijeka Beovu procjenjivane su u okviru dva randomizirana, multicentrična, dvostruko maskirana, aktivno kontrolisana ispitivanja faze III (HAWK i HARRIER) kod pacijenata s neovaskularnim (vlažnim) AMD-om. Ukupno je 1817 pacijenata bilo liječeno u ovim ispitivanjima tokom dvije godine (1088 je primalo Beovu, a 729 aflibercept kao komparator). Dob pacijenata varirala je od 50 do 97 godina, uz srednju dob od 76 godina.

U oba ispitivanja nakon prve tri mjesečne doze (0., 4. i 8. sedmica), pacijenti koji su primali brolocizumab bili su liječeni svakih 12 sedmica, uz mogućnost prilagođavanja intervala doziranja svakih 8 sedmica na osnovu aktivnosti bolesti. Aktivnost bolesti procjenjivao je ljekar tokom prvog 12-sedmičnog intervala (u 16. i 20. sedmici) i prilikom svakog narednog terapijskog posjeta u redovnim 12-sedmičnim intervalima. Pacijentima kod kojih je utvrđena aktivnost bolesti (npr. smanjena oštrina vida, povećan CST i/ili prisutnost IRF-a/SRF-a ili tečnosti u sub-RPE-u) prilikom bilo kojeg od tih posjeta liječenje je prilagođeno na 8-sedmični interval liječenja. Komparator aflibercept bio je primjenjivan svakih 8 sedmica nakon prve 3 mjesečne doze.

Rezultati

Mjera primarnog ishoda djelotvornosti za ispitivanja bila je promjena najbolje korigovane oštrine vida (engl. *best corrected visual acuity*, BCVA) od početka do 48. sedmice, mjerena ljestvicom za slova prema ispitivanju ranog liječenja dijabetičke retinopatije (engl. *early treatment diabetic retinopathy study*, ETDRS), pri čemu je primarni cilj bilo dokazati neinferiornost lijeka Beovu u odnosu na aflibercept. U oba se ispitivanja pokazalo da je Beovu (primijenjen u režimu od svakih 12 sedmica ili svakih 8 sedmica) neinferioran u pogledu djelotvornosti u odnosu na aflibercept 2 mg (primijenjen svakih 8 sedmica). Poboljšanje oštrine vida opaženo u prvoj godini održalo se i u drugoj godini.

Detaljni rezultati oba ispitivanja prikazani su u Tabeli 2 te na Slici 1 u nastavku.

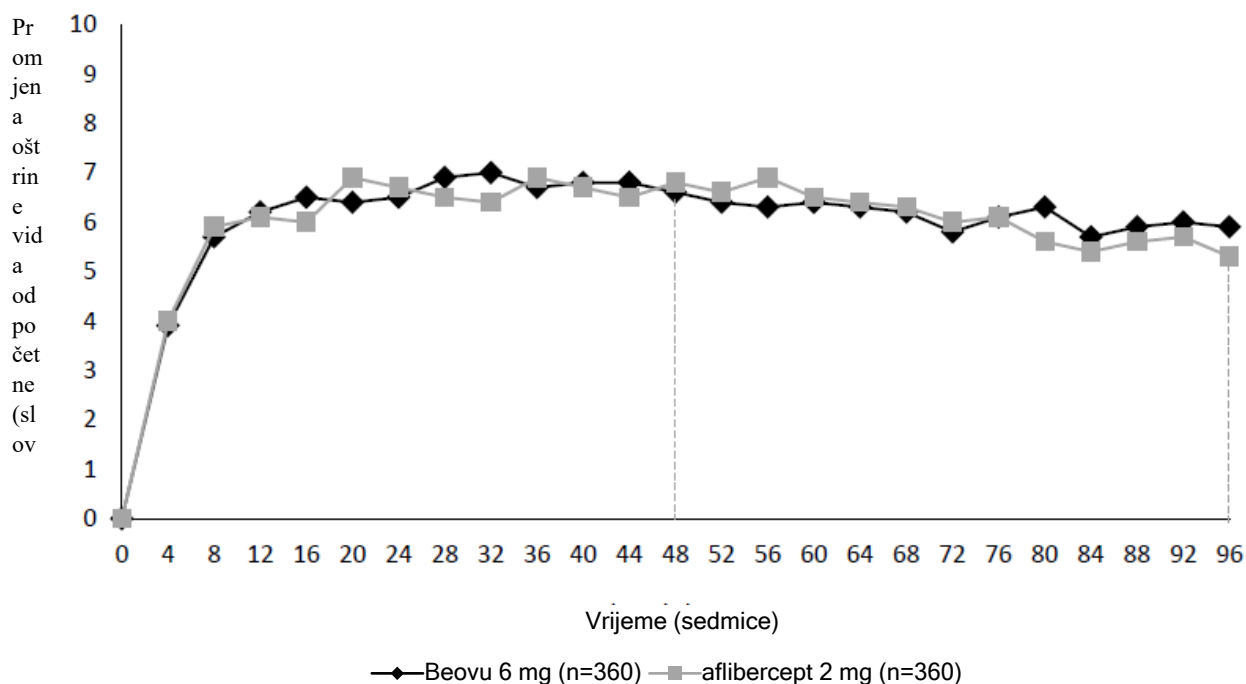
Tabela 2 Ishodi za oštrinu vida u 48. i 96. sedmici u ispitivanjima faze III - ispitivanja HAWK i HARRIER

	HAWK	HARRIER
--	------	---------

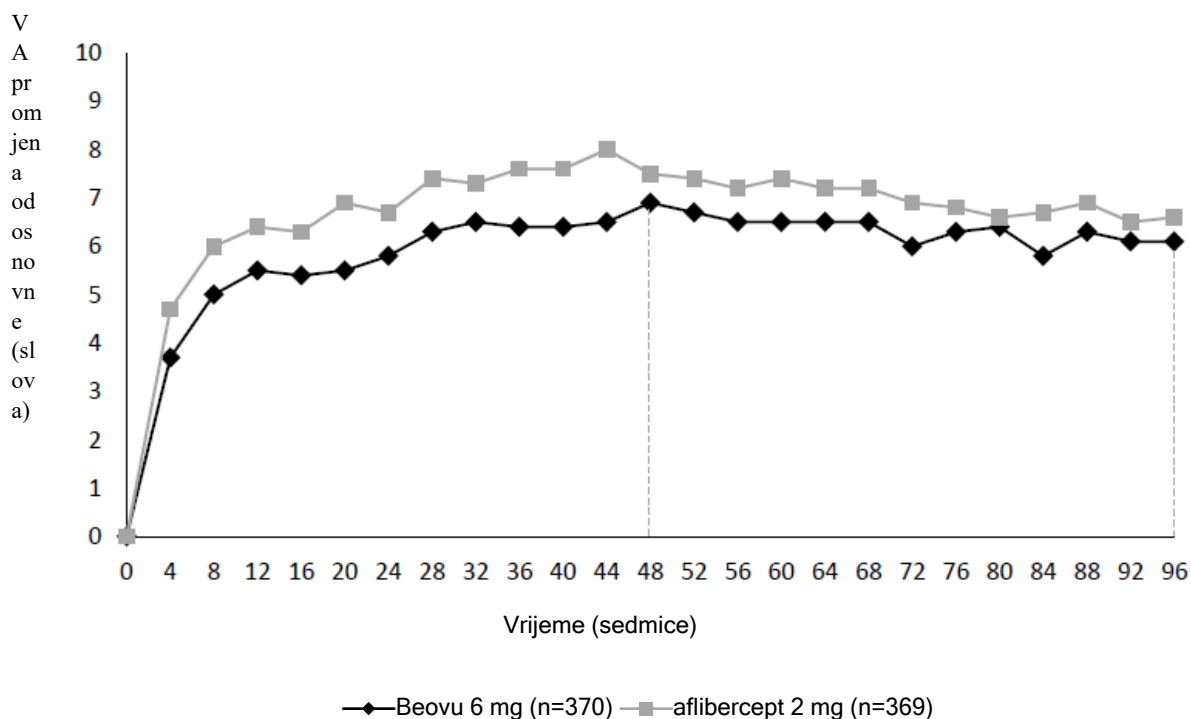
Ishod djelotvornosti	Sedmica	Beovu (n=360)	Aflibercept 2 mg (n=360)	Razlika (95% CI) brolucizumab - aflibercept	Beovu (n=370)	Aflibercept 2 mg (n=369)	Razlika (95% CI) brolucizumab - aflibercept
Srednja vrijednost promjene BCVA u odnosu na početni (mjerena ljestvicom za slova prema ETDRS-u)	48	6,6 (SE=0,71)	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)
% bolesnika kojima se povećala oštrina vida za najmanje 15 slova	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)
% bolesnika kojima se smanjila oštrina vida (%) (izgubljeno ≥15 slova u 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)
<p>BCVA (engl. <i>best corrected visual acuity</i>): Najbolje korigovana oštrina vida; podaci koji nedostaju imputirani su pomoću metode zadnjeg opažanja prenesenog dalje (engl. <i>last observation carried forward</i>, LOCF)</p> <p>ETDRS (engl. <i>early treatment diabetic retinopathy study</i>): Ispitivanje ranog liječenja dijabetičke retinopatije</p> <p>SE (engl. <i>standard error</i>): standardna greška</p> <p>^{a)} P-vrijednost koja se odnosi na hipotezu o neinferiornosti uz marginu neinferiornosti od 4,0 slova.</p> <p>^{b)} Ključna mjera sekundarnog ishoda, koja objašnjava razlike u tempiranju liječenja lijekom Beovu i afliberceptom.</p>							

Slika 1 Srednja promjena oštine vida od početka do 96. sedmice u ispitivanjima HAWK i HARRIER

HAWK



HARRIER



Navedena poboljšanja oštine vida postiglo je 56% odnosno 51% pacijenata liječenih lijekom Beovu na 12-sedmičnom intervalu doziranja u 48. sedmici, te 45% odnosno 39% pacijenata u 96. sedmici u ispitivanjima HAWK odnosno HARRIER. Od pacijenata za koje je utvrđeno da su prikladni za 12-sedmični režim tokom prvog 12-sedmičnog intervala, 85% i 82% ostalo

je na 12-sedmičnom intervalu doziranja do 48. sedmice. Od pacijenata na 12-sedmičnom intervalu u 48. sedmici, 82% i 75% ostalo je na 12-sedmičnom intervalu doziranja do 96. sedmice.

Učinci liječenja u ocjenjivim podgrupama (npr. dob, spol, rasa, početna oštrina vida, početna debljina mrežnice, vrsta lezije, veličina lezije, status tečnosti) u svakom ispitivanju uglavnom su bili u skladu s rezultatima u ukupnim populacijama.

Aktivnost bolesti ocijenjena je promjenama oštine vida i/ili anatomskih parametara, uključujući CST i/ili prisutnost IRF-a/SRF-a ili sub-RPE-a. Aktivnost bolesti ocijenjena je tokom ispitivanja. Anatomski parametri aktivnosti bolesti smanjili su se u 48. sedmici i u 96. sedmici uz Beovu u poređenju s afliberceptom (vidjeti „Farmakodinamički učinci“).

Razlika u postotku kod pacijenata s aktivnošću bolesti u 16. sedmici bila je statistički značajna kod liječenja lijekom Beovu u odnosu na aflibercept (24% u odnosu na 35% u HAWK-u, $p=0,0013$; 23% u odnosu na 32% u HARRIER-u, $p=0,0021$).

U oba je ispitivanja Beovu pokazao klinički važna povećanja u odnosu na početne vrijednosti u unaprijed utvrđenoj mjeri sekundarnog ishoda djelotvornosti koji se sastojao od ishoda koje su prijavili sami bolesnici, prijavljenih putem Upitnika o vidnoj funkciji Nacionalnog zavoda za oči (engl. *National Eye Institute Visual Function Questionnaire*, NEI VFQ-25). Opseg tih promjena bio je sličan onome u objavljenim ispitivanjima, a odgovarao je povećanju za 15 slova u BCVA-u. Koristi u ishodima koje su prijavili bolesnici održale su se u drugoj godini.

Nisu otkrivene klinički važne razlike između lijeka Beovu i aflibercepta u promjenama ukupnog rezultata i podljestvica NEI VFQ-25 od početka do 48. sedmice (opći vid, bol u oku, aktivnosti koje zahtijevaju vid na blizinu, aktivnosti koje zahtijevaju vid na daljinu, socijalno funkcionisanje, mentalno zdravlje, poteškoće s ulogama, ovisnost, upravljanje vozilima, raspoznavanje boja i periferni vid).

Rezultati Beovu grupe ispitivanja HAWK i HARRIER, gdje je Beovu primijenjivan svake 4 sedmice (jednom mjesečno) za prve 3 doze (udarne), nakon čega je slijedila primjena doze održavanja svakih 12 ili 8 sedmica, ponovljeni su u ispitivanju simulacije populacijskog farmakokinetičkog/farmakodinamičkog modela gdje je Beovu primijenjivan svakih 6 sedmica za prve 2 ili 3 doze (udarne), nakon čega slijedi doza održavanja svakih 12 ili 8 sedmica.

DME

Djelotvornost i sigurnost lijeka Beovu procjenjivane su u okviru dva randomizirana, multicentrična, dvostruko maskirana, aktivno kontrolirana ispitivanja faze III (KESTREL i KITE) kod pacijenata s oštećenjem vida uzrokovanim dijabetičkim makularnim edemom. Ukupno je 926 pacijenata bilo liječeno u ovim ispitivanjima tokom dvije godine (558 brolocizumabom a 368 afliberceptom 2 mg). Dob pacijenata varirala je od 23 do 87 godina, uz srednju vrijednost dobi od 63 godine.

U oba ispitivanja nakon prvih pet doza (0., 6., 12., 18. i 24. sedmice), pacijenti koji su primali brolocizumab bili su liječeni svakih 12 sedmica, uz mogućnost prilagođavanja intervala doziranja na svakih 8 sedmica na temelju aktivnosti bolesti. Aktivnost bolesti procjenjivao je ljekar tokom prvog 12-sedmičnog intervala (u 32. i 36. sedmici) i prilikom svakog narednog planiranog terapijskog posjeta. Pacijentima kod kojih je utvrđena aktivnost bolesti (npr. smanjena oštrina vida, povećan CST) prilikom bilo kojeg od tih posjeta liječenje je prilagođeno na 8-sedmični interval liječenja. U 2. godini ispitivanja KITE, pacijenti koji nisu pokazali aktivnost bolesti mogli su produžiti interval liječenja na 16-sedmični. Komparator aflibercept bio je primijenjivan svakih 8 sedmica nakon prvih 5 mjesečnih doza.

Rezultati

Mjera primarnog ishoda djelotvornosti za ispitivanja bila je promjena BCVA od početka do 52. sedmice, mjerena ljestvicom za slova prema ETDRS-u, pri čemu je primarni cilj bio dokazati neinferiornost lijeka Beovu u odnosu na aflibercept 2 mg. U oba se ispitivanja pokazalo da je Beovu (primijenjen u režimu svakih 12 sedmica ili svakih 8 sedmica) neinferiornan u pogledu djelotvornosti u odnosu na aflibercept 2 mg (primijenjen svakih 8 sedmica).

Rezultati ispitivanja KESTREL i KITE ujedno su pokazali neinferiornost lijeka Beovu u odnosu na aflibercept 2 mg za ključnu sekundarnu mjeru ishoda (prosječna promjena BCVA u odnosu na početne vrijednosti tokom perioda od 40. do 52. sedmice).

Poboljšanje vidne oštine uočeno u prvoj godini održalo se i u drugoj godini.

Detaljni rezultati oba ispitivanja prikazani su u Tabeli 3 te na Slici 2 u nastavku.

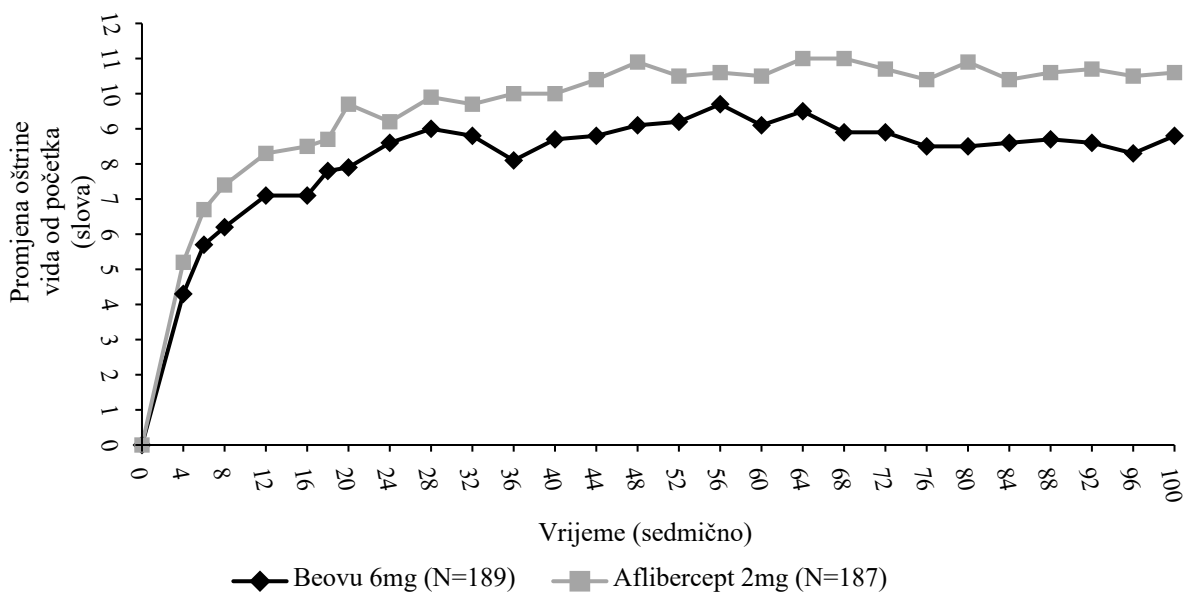
Tabela 3 Ishodi za oštrinu vida u 52. i 100. sedmici u ispitivanjima faze III - KESTREL i KITE

Ishod efikasnosti	Sedmica	KESTREL			KITE		
		Beovu (n=189)	Aflibercept 2 mg (n=187)	Razlika (95% CI) brolucizumab - aflibercept	Beovu (n=179)	Aflibercept 2 mg (n=181)	Razlika (95% CI) brolucizumab - aflibercept
Promjena BCVA od početnog (mjereno ljestvicom za slova prema ETDRS-u) - LS srednja vrijednost (SE)	52	9,2 (0,57)	10,5 (0,57)	-1,3 (-2,9; 0,3) P <0,001 ^a	10,6 (0,66)	9,4 (0,66)	1,2 (-0,6; 3,1) P <0,001 ^a
	40-52	9,0 (0,53)	10,5 (0,53)	-1,5 (-3,0; 0,0) P <0,001 ^a	10,3 (0,62)	9,4 (0,62)	0,9 (-0,9; 2,6) P <0,001 ^a
	100	8,8 (0,75)	10,6 (0,75)	-1,7 (-3,8; 0,4)	10,9 (0,85)	8,4 (0,85)	2,6 (0,2; 4,9)
Poboljšanje BCVA za najmanje 15 slova od početka ili BCVA ≥84 slova (%)	52	36,0	40,1	-4,1 (-13,3; 5,9)	46,8	37,2	9,6 (-0,4; 20,2)
	100	39,2	42,2	-3,0 (-12,5; 6,3)	50,4	36,9	13,6 (3,3; 23,5)

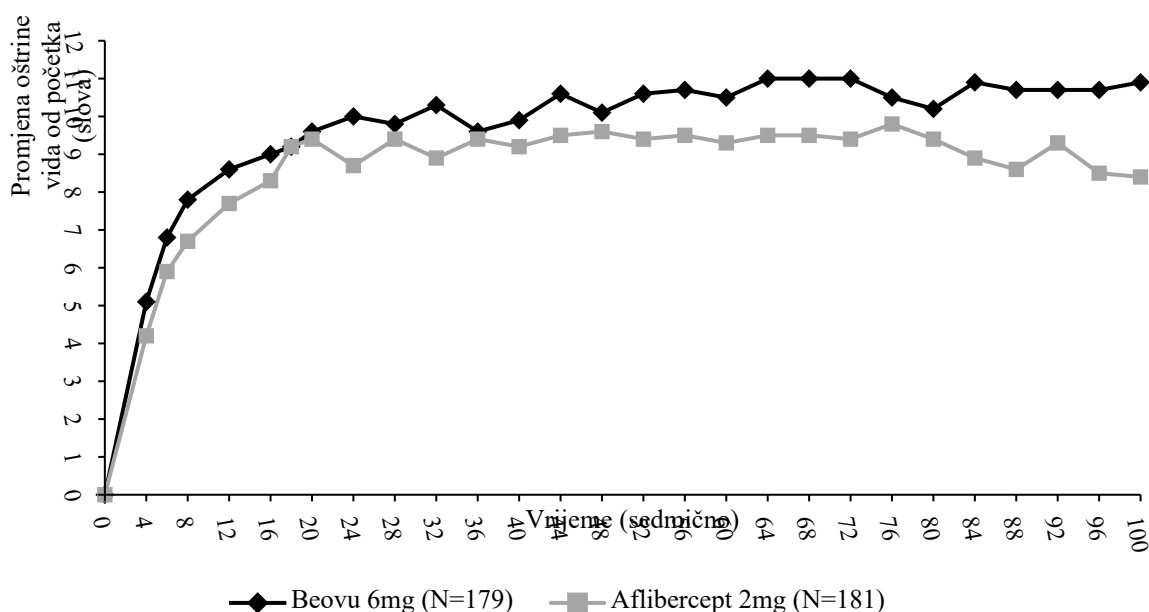
BCVA: najbolje korigovana oštrina vida; procjene BCVA nakon početka druge terapije za DME u ispitivanom oku bile su cenzurirane i zamijenjene zadnjom vrijednošću prije početka te druge terapije.
ETDRS (engl. *early treatment diabetic retinopathy study*): Ispitivanje ranog liječenja dijabetičke retinopatije
LS (engl. *least-square*): metoda najmanjih kvadrata
SE (engl. *standard error*): standardna greška
^a P-vrijednost koja se odnosi na hipotezu neinferiornosti uz marginu neinferiornosti od 4,0 slova

Slika 2 Srednja promjena oštine vida od početka do 100. sedmice u ispitivanjima KESTREL i KITE

KESTREL



KITE



Navedena poboljšanja oštrine vida postiglo je 55% odnosno 50% pacijenata liječenih lijekom Beovu na 12-sedmičnom intervalu doziranja u 52. sedmici i 44% odnosno 37% pacijenata liječenih lijekom Beovu na 12-sedmičnom ili 12-sedmičnom/16-sedmičnom intervalu doziranja u 100. sedmici u ispitivanjima KESTREL odnosno KITE. Od pacijenata za koje je utvrđeno da su prikladni za 12-sedmični režim tokom prvog 12-sedmičnog intervala, približno 70% ostalo je barem na 12-sedmičnom intervalu do 100. sedmice u oba ispitivanja. U ispitivanju KITE, 25% pacijenata je bilo liječeno s lijekom Beovu na 16-sedmičnom intervalu doziranja u 100. sedmici.

Effekti liječenja u ocjenjivim podskupinama (npr. dob, spol, početni HbA1c, početna oštrina vida, početno centralno zadebljanje makule, vrsta DME lezije, trajanje DME-a od dijagnoze,

status retinalne tečnosti) u svakoj studiji uglavnom su bili u skladu s rezultatima u ukupnim populacijama.

U ispitivanjima KESTREL i KITE, aktivnost bolesti procjenjivala se tokom ispitivanja promjenama u oštini vida i/ili anatomskim parametrima, uključujući CST i/ili prisutnost IRF-a/SRF-a. Smanjenje CST-a u odnosu na početnu vrijednost održala se do 100. sedmice. U 100. sedmici udio pacijenata s IRF-om/SRF-om bio je niži u pacijenata liječenih lijekom Beovu (42% KESTREL i 41% KITE) u poređenju s pacijentima liječenim sa afliberceptom 2 mg (54% KESTREL i 57% KITE).

U studijama KESTREL i KITE procjenjivao se rezultat za težinu dijabetičke retinopatije (engl. Diabetic Retinopathy Severity Score, DRSS). Na početku je 98,1% pacijenata u oba ispitivanja imalo rezultate za DRSS koji su se mogli stepenovati. Na temelju objedinjene analize Beovu je pokazao neinferiornost u odnosu na aflibercept 2 mg u dijelu ispitanika s poboljšanjem za najmanje 2 stepena u odnosu na početnu vrijednost DRSS-a u 52. sedmici, koristeći marginu neinferiornosti od 10%. Procijenjeni udjeli bili su 28,9% i 24,9% za Beovu odnosno aflibercept 2 mg, što je dovelo do terapijske razlike od 4,0% (95% CI: [0,6; 8,6]). U 100. sedmici udio pacijenata s ≥ 2 stepena poboljšanja od početne vrijednosti DRSS-a do 100. sedmice bio je 32,8% s lijekom Beovu i 29,3% sa afliberceptom 2 mg u KESTREL-u te 35,8% s lijekom Beovu i 31,1% sa afliberceptom 2 mg u KITE-u.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lijekove izuzela je obavezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Beovu u svim podgrupama pedijatrijske populacije sa neovaskularnom AMD-om i DME-om (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Beovu se primjenjuje izravno u staklasto tijelo kako bi mogao djelovati lokalno u oku.

Apsorpcija i distribucija

Nakon intravitrealne primjene 6 mg brolocizumaba po oku pacijentima s nAMD-om, geometrijska srednja vrijednost C_{max} slobodnog brolocizumaba u plazmi iznosila je 49,0 ng/ml (raspon: 8,97 do 548 ng/ml) te je postignuta za 1 dan.

Biotransformacija i eliminacija

Brolocizumab je fragment monoklonskog antitijela i nisu provedena ispitivanja metabolizma. Kao jednolančani fragment antitijela, očekuje se da će se slobodni brolocizumab eliminirati dispozicijom ovisnom o vezanju za ciljno mjesto putem vezanja na slobodni endogeni VEGF, pasivnom eliminacijom putem bubrega i metabolizmom putem proteolize.

Nakon intravitrealnih injekcija brolocizumab se eliminirao uz prividni sistemski poluživot od $4,3 \pm 1,9$ dana. Koncentracije su uglavnom bile blizu ili ispod granice kvantifikacije ($<0,5$ ng/ml) približno 4 sedmice nakon doziranja u većine bolesnika. Brolocizumab se nije akumulirao u serumu kada se primjenjivao intravitrealno svake 4 sedmice.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije bilo relevantnih razlika u sistenskoj farmakokinetici nakon intravitrealne injekcije u ispitivanju s 22 pacijenta u dobi od 65 do 74 godine, 18 pacijenata u dobi od 75 do 84 godine i 3 pacijenta u dobi ≥ 85 godina.

Oštećenje funkcije bubrega

Sistemska farmakokinetika brolicizumaba ocjenjivana je kod pacijenata s nAMD-om s normalnom funkcijom bubrega (≥ 90 ml/min [n=21]), s blagim (60 do < 90 ml/min [n=22]) ili umjerenim (30 do < 60 ml/min [n=7]) oštećenjem bubrega. Iako su srednje vrijednosti sistemskog klirensa za pacijente s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega bile uglavnom niže nego kod pacijenata s normalnom funkcijom bubrega, nije uočen značajan utjecaj blagog i umjerenog oštećenja bubrega na sveukupnu sistemska izloženost brolicizumabu. Nisu ispitivani pacijenti s teškim (< 30 ml/min) oštećenjem funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Brolicizumab nije ispitivan kod pacijenata s oštećenjem jetre. Blago do teško oštećenje funkcije jetre ne bi trebalo utjecati na ukupnu sistemska izloženost brolicizumabu, zato što se metabolizam odvija putem proteolize i ne ovisi o funkciji jetre.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nisu provedena ispitivanja karcinogenog ili mutagenog potencijala brolicizumaba.

Kod skotnih cynomolgus majmuna brolicizumab se primjenjivao jednom svake 4 sedmice intravitrealnom injekcijom u dozama koje su dovele do najveće sistemske izloženosti koja je 6 puta veća od one kod ljudi pri najvećoj preporučenoj dozi (na temelju C_{max} u serumu). Nije bilo uticaja na embriofetalni razvoj, skotnost ili rađanje, ili na preživljenje, rast i postnatalni razvoj potomaka. Usprkos tome, na temelju njegovog farmakološkog učinka brolicizumab se treba smatrati potencijalno teratogenim i embrio-fetotoksičnim.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih supstanci

natrijev citrat
saharoza
polisorbit 80
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

Napunjena šprica: 2 godine
Bočica: 2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Napunjena šprica

Čuvati u frižideru ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).
Ne zamrzavati.

Napunjenu špricu čuvati u neotvorenom blisteru i vanjskom pakovanju radi zaštite od svjetlosti.
Prije upotrebe, neotvoreni blister može se držati na sobnoj temperaturi (ispod 25°C) do 24 sata.

Bočica

Čuvati u frižideru (2°C - 8°C).

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakovanju radi zaštite od svjetlosti.

Prije upotrebe, neotvorena bočica može se držati na sobnoj temperaturi (ispod 25°C) do 24 sata.

6.5 Vrsta i sadržaj pakovanja

Napunjena šprica

0,165 ml sterilnog rastvora u napunjenoj šprici (staklo tip I) s brombutilnim gumenim čepom klipa i zatvaračem šprice koji se sastoji od bijelog, krutog prstena s evidencijom otvaranja sa sivom brombutilnom gumenom kapicom, i *luer lock* nastavkom. Napunjena šprica sadrži potisni klip i ljubičasto hvatište za prste, a pakovana je u blister.

Veličina pakovanja: 1 napunjena šprica.

Bočica

0,230 ml sterilnog rastvora u staklenoj bočici s obloženim gumenim čepom zatvorenim aluminijskim prstenom s ljubičastim plastičnim *flip-off* poklopcem.

Veličina pakiranja: 1 bočica i 1 tupa igla s filterom (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, 5 µm).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakovanja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Napunjena šprica

Napunjena šprica sadrži više od preporučene doze od 6 mg. Volumen koji je moguće izvući iz napunjene šprice (0,165 ml) ne smije se u cijelosti primijeniti. Višak volumena potrebno je izbaciti prije primjene injekcije. Injiciranje cjelokupnog volumena napunjene šprice može dovesti do predoziranja. Da biste izbacili mjehuriće zraka zajedno s viškom lijeka, polagano potisnite klip sve dok rub ispod kupole gumenog čepa ne bude u ravnini s crnom linijom oznake doze na šprici (što odgovara količini od 0,05 ml, tj., 6 mg brolicizumaba).

Nakon što se izvadi iz hladnjaka, rastvor je potrebno prije primjene vizuelno pregledati. Ako sadrži vidljive čestice ili je zamućena, napunjena šprica ne smije se koristiti i potrebno je slijediti odgovarajuće postupke za zamjenu.

Napunjena šprica je sterilna i samo za jednokratnu uporabu. Ne smije se koristiti ako su pakovanje ili napunjena šprica oštećeni ili je istekao rok valjanosti. Detaljna uputstva za upotrebu nalaze se u uputstvu o lijeku.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti u skladu sa nacionalnim propisima.

Bočica

Bočica sadrži više od preporučene doze od 6 mg. Volumen koji je moguće izvući iz bočice (0,23 ml) ne smije se u cijelosti primijeniti. Višak volumena potrebno je izbaciti prije primjene injekcije.

Injiciranje cjelokupnog volumena bočice može dovesti do predoziranja. Doza injekcije mora se namjestiti na liniju oznake doze od 0,05 ml, što odgovara 6 mg brolocizumaba.

Nakon što se izvadi iz hladnjaka, otopinu je potrebno prije primjene vizualno pregledati. Ako sadrži vidljive čestice ili je zamućena, bočica se ne smije koristiti i moraju se slijediti odgovarajući postupci za zamjenu.

Sadržaj bočice i igla s filterom su sterilni i samo za jednokratnu uporabu. Ne smije se koristiti ako su pakovanje, bočica i/ili igla s filterom oštećeni ili je istekao rok valjanosti. Detaljna uputstva za upotrebu nalaze se u uputstvu o lijeku.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti u skladu s nacionalnim propisima.

6.7. Režim izdavanja

ZU (lijek se primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa).

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)

Novartis Pharma Services AG
Lichtstrasse 35
Bazel, Švicarska

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)

Beovu, 120 mg/ml rastvor za injekciju u napunjenoj šprici:
Alcon-Couvreur N.V.
Rijksweg 14, Puurs, 2870
Belgija

Beovu, 120 mg/ml, rastvor za injekciju:
Alcon-Couvreur N.V.
Rijksweg 14, Puurs, 2870
Belgija

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
90429 Nürnberg
Njemačka

Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Španija

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
Ljubljana, 1526
Slovenija

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Novartis BA d.o.o.

Fra Anđela Zvizdovića 1, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Beovu, 120 mg/ml rastvor za injekciju u napunjenoj šprici: 04-07.3-1-1650/20 od 23.07.2021.

Beovu, 120 mg/ml, rastvor za injekciju: 04-07.3-1-1655/20 od 23.07.2021.

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

22.05.2024.