

1. IME ZDRAVILA

Beovu 120 mg/ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Beovu 120 mg/ml raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En mililiter raztopine za injiciranje vsebuje 120 mg brolucizumaba*.

* Brolucizumab je enoverižni fragment humaniziranega monoklonskega protitelesa, ki ga sestavljajo variabilne domene (scFv - single-chain variable fragment), in je pridobljen iz celic bakterije *Escherichia coli* s tehnologijo rekombinantne DNA.

Beovu 120 mg/ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 19,8 mg brolucizumaba v 0,165 ml raztopine. Ta količina zadošča za injiciranje enkratnega odmerka 0,05 ml raztopine, ki vsebuje 6 mg brolucizumaba.

Beovu 120 mg/ml raztopina za injiciranje

Ena viala vsebuje 27,6 mg brolucizumaba v 0,23 ml raztopine. Ta količina zadošča za injiciranje enkratnega odmerka 0,05 ml raztopine, ki vsebuje 6 mg brolucizumaba.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 0,03 mg polisorbata 80 v 0,165 ml raztopine. To ustreza 0,01 mg polisorbata 80 na odmerek (0,05 ml).

Ena viala vsebuje 0,05 mg polisorbata 80 v 0,23 ml raztopine. To ustreza 0,01 mg polisorbata 80 na odmerek (0,05 ml).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)

bistra do nekoliko opalescentna, brezbarvna do nekoliko rjavkastorumena vodna raztopina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Beovu je indicirano pri odraslih za zdravljenje

- neovaskularne (vlažne) oblike starostne degeneracije makule (SDM) (glejte poglavje 5.1),
- okvare vida zaradi diabetičnega makularnega edema (DME) (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Beovu sme aplicirati samo usposobljen specialist oftalmolog, ki ima izkušnje z intravitrealnimi injekcijami.

Odmerjanje

Vlažna oblika SDM

Začetno zdravljenje – polnitveno odmerjanje

Priporočeni odmerek je 6 mg brolucizumaba (0,05 ml raztopine), ki ga bolnik prejme z intravitrealno injekcijo, in sicer prve 3 odmerke enkrat na 4 tedne (enkrat na mesec). Aktivnost bolezni je priporočeno oceniti 16 tednov (4 mesece) po začetku zdravljenja.

Druga možnost je odmerjanje prvih dveh odmerkov 6 mg brolucizumaba (0,05 ml raztopine) enkrat na 6 tednov. Aktivnost bolezni je priporočeno oceniti 12 tednov (3 mesece) po začetku zdravljenja. Glede na aktivnost bolezni na osnovi ocene ostrine vida in/ali anatomskih parametrov je tretji odmerek mogoče dati v 12. tednu.

Vzdrževalno zdravljenje

Po prejemu zadnjega polnitvenega odmerka lahko zdravnik intervale zdravljenja prilagodi posameznemu bolniku glede na aktivnost bolezni na osnovi ocene ostrine vida in/ali anatomskih parametrov. Pri bolnikih brez aktivne bolezni velja razmisliti o odmerjanju enkrat na 12 tednov (3 mesece). Pri bolnikih z aktivno boleznijo velja razmisliti o odmerjanju enkrat na 8 tednov (2 meseca). Če bolnik prejema zdravljenje po shemi "zdravi in podaljšaj" in nima več znakov aktivne bolezni, je mogoče intervale med odmerki postopoma podaljševati, dokler se ponovno ne pojavijo znaki aktivne bolezni. Interval zdravljenja je mogoče v enem koraku podaljšati ali skrajšati za največ 4 tedne (1 mesec) (glejte poglavje 5.1). Podatkov o intervalih zdravljenja, daljših od 20 tednov (5 mesecev), je malo. Interval med dvema odmerkoma zdravila Beovu ne sme biti krajši od 8 tednov (2 mesecev) (glejte poglavje 4.4).

Če vizualni in anatomske parametri kažejo, da nadaljnje zdravljenje bolniku ne koristi, je treba zdravljenje z zdravilom Beovu prekiniti.

DME

Priporočeni odmerek je 6 mg brolucizumaba (0,05 ml raztopine), ki ga bolnik prejme z intravitrealno injekcijo, in sicer prvih 5 odmerkov enkrat na 6 tednov.

Po tem zdravnik lahko intervale zdravljenja prilagodi posameznemu bolniku glede na aktivnost bolezni na osnovi ocene ostrine vida in/ali anatomskih parametrov. Pri bolnikih brez aktivne bolezni velja razmisliti o odmerjanju enkrat na 12 tednov (3 mesece). Pri bolnikih z aktivno boleznijo velja razmisliti o odmerjanju enkrat na 8 tednov (2 meseca). Po 12 mesecih zdravljenja je pri bolnikih brez aktivne bolezni mogoče razmisliti o intervalu zdravljenja do 16 tednov (4 mesece) (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Če vizualni in anatomske parametri kažejo, da nadaljnje zdravljenje bolniku ne koristi, je treba zdravljenje z zdravilom Beovu prekiniti.

Posebne skupine bolnikov

Starostniki

Pri bolnikih, ki so stari 65 let ali več, prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2)

Okvara jeter

Brolucizumaba pri bolnikih z okvaro jeter niso proučevali. Pri bolnikih z okvaro jeter prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost brolucizumaba pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Beovu je namenjeno samo za intravitrealno uporabo.

Raztopino za injiciranje je treba pred uporabo vizualno pregledati (glejte poglavje 6.6).

Postopek intravitrealnega injiciranja je treba opraviti v aseptičnih pogojih, kar vključuje kirurško dezinfekcijo rok, uporabo sterilnih rokavic, sterilnega pokritja in sterilnega očesnega spekulum (ali drugega ustreznega instrumenta). Iz previdnostnih razlogov mora biti na voljo tudi oprema za izvedbo sterilne paracenteze. Pred izvedbo intravitrealnega posega je treba pozorno preveriti bolnikovo anamnezo glede preobčutljivostnih reakcij (glejte poglavje 4.3). Pred injiciranjem je treba bolniku aplicirati ustrezen anestetik in s širokospektralnim lokalnim mikrobicidom razkužiti kožo okrog očesa, veko in površino očesa.

Injekcijsko iglo je treba uvesti 3,5 do 4,0 mm posteriorno od limbusa v steklovinski prostor, usmeriti jo je treba proti središču zrkla, pri tem pa se je treba izogniti horizontalnemu meridianu. Nato se počasi injicira 0,05 ml vsebine. Pri vsakem naslednjem injiciranju je treba uporabiti drugo mesto vboda na beločnici.

Takoj po izvedbi intravitrealne injekcije je treba bolnika spremljati glede zvišanja očesnega tlaka. Ustrezno spremljanje lahko vključuje preverjanje perfuzije glave očesnega živca ali tonometrijo. Na voljo mora biti tudi oprema za izvedbo sterilne paracenteze, če bi bila ta potrebna.

Po prejemu intravitrealne injekcije je treba bolnikom naročiti, naj brez odlašanja obvestijo zdravnika, če opazijo simptome, ki bi lahko pomenili, da gre za endoftalmitis (na primer bolečine v očesu, rdečina očesa, fotofobija ali zamegljen vid).

Napolnjena injekcijska brizga

Napolnjena injekcijska brizga je samo za enkratno uporabo. Ena napolnjena injekcijska brizga je namenjena zdravljenju samo enega očesa.

Količina zdravila, ki ga vsebuje napolnjena injekcijska brizga (0,165 ml), je večja od priporočenega odmerka (0,05 ml), zato je treba del celotne količine zdravila iz napolnjene injekcijske brizge pred odmerjanjem zavreči.

Injiciranje celotnega volumna napolnjene injekcijske brizge bi pomenilo preveliko odmerjanje. Zračne mehurčke je treba skupaj s presežno količino zdravila iztisniti iz brizge s počasnim potiskanjem bata, dokler se rob krivine gumijastega tesnila ne poravna z oznako za odmerjanje 0,05 ml (kar ustreza 50 µl oziroma 6 mg brolucizumaba).

Viala

Viala je samo za enkratno uporabo. Ena viala je namenjena zdravljenju samo enega očesa.

Količina zdravila, ki ga vsebuje viala (0,23 ml), je večja od priporočenega odmerka (0,05 ml), zato je treba del celotne količine zdravila iz viala pred odmerjanjem zavreči.

Injiciranje celotnega volumna viala bi pomenilo preveliko odmerjanje. Zračne mehurčke je treba skupaj s presežno količino zdravila previdno iztisniti iz brizge in volumen odmerka poravnati z oznako 0,05 ml (kar ustreza 50 µl oziroma 6 mg brolucizumaba).

Za navodila glede pripravljanja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Bolniki z aktivno okužbo očesa, okolice očesa ali s sumom na okužbo teh predelov.

Bolniki z aktivnim intraokularnim vnetjem.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Endoftalmitis, intraokularno vnetje, travmatska katarakta, odstop mrežnice, raztrganina mrežnice, retinalni vaskulitis in/ali retinalna vaskularna okluzija

Tako kot pri drugih intravitrealnih injekcijah je tudi injiciranje zdravila Beovu povezano z endoftalmitisom, intraokularnim vnetjem, travmatsko katarakto, odstopom mrežnice in raztrganino mrežnice (glejte poglavje 4.8). Pri aplikaciji zdravila Beovu je vedno treba uporabiti ustrezne aseptične tehnike injiciranja.

Bolnikom je treba naročiti, da v primeru simptomov, ki bi lahko pomenili, da gre za katerega od zgoraj naštetih dogodkov, to takoj sporočijo.

Intraokularno vnetje, vključno z retinalnim vaskulitisom in/ali retinalno vaskularno okluzijo

Pri uporabi zdravila Beovu so poročali o intraokularnem vnetju, ki vključuje retinalni vaskulitis in/ali retinalno vaskularno okluzijo (glejte poglavji 4.3 in 4.8). Pri bolnikih s prisotnimi protitelesi, ki so se razvila zaradi zdravljenja, so opažali večje število dogodkov intraokularnega vnetja. Po opravljeni preiskavi so ugotovili, da sta retinalni vaskulitis in/ali retinalna vaskularna okluzija imunsko posredovana dogodka. Do intraokularnega vnetja, ki vključuje dogodke retinalnega vaskulitisa in/ali retinalne vaskularne okluzije, lahko pride po prvem intravitrealnem injiciranju, pa tudi sicer kadarkoli v času zdravljenja, vendar so pojavljanje teh dogodkov opažali pogosteje v začetnem obdobju zdravljenja.

Po podatkih kliničnih študij so se navedeni dogodki pri bolnicah ženskega spola, ki so prejemale zdravilo Beovu, pojavljali pogosteje kot pri bolnikih moškega spola (npr. pri 5,3 % žensk v primerjavi s 3,2 % moških v študijah HAWK in HARRIER) in pri bolnikih japonskega porekla.

Bolnikom, pri katerih se ti dogodki pojavijo, je treba zdravljenje z zdravilom Beovu ukiniti, dogodka pa takoj obravnavati. Bolnike, zdravljene z zdravilom Beovu, z anamnezo intraokularnega vnetja in/ali retinalne vaskularne okluzije (v 12 mesecih pred prejemom prve injekcije zdravila Beovu) je treba skrbno spremljati, saj so izpostavljeni večjemu tveganju za pojav retinalnega vaskulitisa in/ali retinalne vaskularne okluzije.

Interval med dvema odmerkoma zdravila Beovu pri vzdrževalnem zdravljenju ne sme biti krajši od 8 tednov glede na to, da so poročali o večji incidenzi intraokularnega vnetja (vključno z retinalnim vaskulitisom) in retinalne vaskularne okluzije pri bolnikih z neovaskularno obliko starostne degeneracije makule v klinični študiji, v kateri so prejemali zdravilo Beovu z vzdrževalnim odmerjanjem enkrat na 4 tedne, v primerjavi z bolniki, ki so v ključnih kliničnih študijah faze III prejemali zdravilo Beovu z vzdrževalnim odmerjanjem enkrat na 8 ali 12 tednov.

Zvišanje očesnega tlaka

V 30 minutah po intravitrealnem injiciranju zaviralcev vaskularnega endotelijskega rastnega dejavnika (VEGF - vascular endothelial growth factor), vključno z brolucizumabom, so opažali prehodno zvišanje očesnega tlaka (glejte poglavje 4.8). Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih s slabo urejenim glavkomom (dokler je očesni tlak ≥ 30 mmHg, zdravila Beovu ne smete injicirati). Tako očesni tlak kot tudi perfuzijo glave očesnega živca je treba spremljati in ustrezno obravnavati.

Obojestransko zdravljenje

Varnosti in učinkovitosti hkratnega zdravljenja obeh oči z brolucizumabom niso proučevali.

Imunogenost

Ker gre za terapevtski protein, obstaja pri brolucizumabu možnost imunogenosti (glejte poglavje 4.8). Bolnikom je treba naročiti, naj obvestijo zdravnika, če opazijo simptome, kot so bolečine v očesu ali povečano nelagodje v očesu, čedalje izrazitejša rdečina očesa, zamegljen vid ali poslabšanje vida, povečano število drobnih delcev v vidnem polju ali povečana občutljivost na svetlobo (glejte poglavje 4.8).

Sočasna uporaba drugih zdravil, ki delujejo proti VEGF

Podatkov o sočasni uporabi zdravila Beovu z drugimi zdravili, ki delujejo proti VEGF, na istem očesu ni na voljo. Brolucizumaba se ne sme aplicirati sočasno z drugimi zdravili, ki delujejo proti VEGF (sistemskimi ali očesnimi) (glejte poglavje 4.5).

Odlog zdravljenja

Pri intravitrealnih zaviralcih VEGF je treba apliciranje odmerka odložiti vsaj do naslednjega dogovorjenega datuma za zdravljenje v naslednjih primerih:

- poslabšanje najboljše korigirane vidne ostrine (BCVA - best-corrected visual acuity) za ≥ 30 črk v primerjavi z zadnjim določanjem ostrine vida;
- raztrganina mrežnice;
- krvavitev pod mrežnico, ki zajema center fovee, ali če velikost krvavitve obsega ≥ 50 % celotne prizadete površine;
- izvedena ali načrtovana intraokularna operacija v predhodnih ali sledečih 28 dneh.

Raztrganina pigmentnega epitelija mrežnice

Dejavniki tveganja, ki so povezani z nastankom raztrganine pigmentnega epitelija mrežnice po uporabi zaviralcev VEGF pri zdravljenju vlažne oblike SDM, vključujejo obsežen in/ali visok odstop pigmentnega epitelija mrežnice. Pri uvajanju brolucizumaba bolnikom z navedenimi dejavniki tveganja za raztrganje pigmentnega epitelija mrežnice je potrebna previdnost.

Regmatogeni odstop mrežnice ali foramen makule

Zdravljenje je treba prekiniti pri osebah z regmatogenim odstopom mrežnice ali foramnom makule 3. ali 4. stopnje.

Sistemski učinki po intravitrealni uporabi

Poročali so o sistemskih neželenih dogodkih, med drugim o ne-očesnih krvavitvah in arterijskih tromboemboličnih dogodkih, do katerih je prišlo po intravitrealnem injiciranju zaviralcev VEGF, in obstaja teoretično tveganje, da so povezani z zaviranjem VEGF. O varnosti zdravljenja bolnikov, ki imajo starostno degeneracijo makule ali diabetični makularni edem in anamnezo možganske kapi, prehodnega ishemičnega napada ali miokardnega infarkta v zadnjih 3 mesecih, je na voljo le malo podatkov. Pri zdravljenju takih bolnikov je potrebna previdnost.

Skupine bolnikov z omejeno količino podatkov

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo z vrednostjo HbA1c, višjo od 10 %, ali s proliferativno diabetično retinopatijo je izkušenj z uporabo zdravila Beovu malo. Prav tako ni izkušenj z uporabo zdravila Beovu pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki imajo neurejeno hipertenzijo. Pri zdravljenju teh bolnikov mora zdravnik upoštevati navedeno pomanjkanje podatkov.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

Vsebnost polisorbata 80

To zdravilo vsebuje 0,01 mg polisorbata 80 na odmerek (0,05 ml). Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Bolnikom je treba naročiti, naj zdravniku povejo, če imajo kakršno koli poznano alergijo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo v času zdravljenja z brolucizumabom in še najmanj en mesec po prejemu zadnjega odmerka, ko zaključijo zdravljenje z brolucizumabom.

Nosečnost

Podatkov o uporabi brolucizumaba pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študija na brejih opicah cinomolgus ni pokazala škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja. Ni dovolj študij na živalih o vplivu zdravila na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Po aplikaciji v oko je sistemska izpostavljenost brolucizumabu sicer majhna, vendar zaradi njegovega mehanizma delovanja obstaja možnost škodljivega vpliva brolucizumaba na razvoj zarodka in ploda, zato se ga ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če je možna korist večja od možne nevarnosti za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se brolucizumab izloča v materino mleko. V študiji vpliva na sposobnost razmnoževanja brolucizumaba niso odkrili v materinem mleku ali serumu mladičev opic cinomolgus (glejte poglavje 5.3). Tveganja za dojenega novorojenčka/otroka ne moremo izključiti. Uporaba brolucizumaba ni priporočena v času dojenja, z dojenjem pa ženska ne sme začeti še najmanj en mesec po prejemu zadnjega odmerka, ko zaključi zdravljenje z brolucizumabom. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prekinitvijo zdravljenja z brolucizumabom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Študij o vplivu na sposobnost razmnoževanja ali plodnost niso opravili. Dokazano je, da zaviranje VEGF vpliva na razvoj foliklov, funkcijo rumenega telesca in plodnost. Na osnovi mehanizma delovanja zaviralcev VEGF obstaja možnost škodljivega vpliva na sposobnost razmnoževanja pri ženskah.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Beovu ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev zaradi možnih začasnih motenj vida, do katerih lahko pride po intravitrealnem injiciranju in s tem povezanim pregledom očesa. Bolniki ne smejo voziti ali upravljati strojev, dokler se njihova funkcija vida ne obnovi v zadostni meri.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih lastnosti zdravila

Vlažna oblika SDM

Pri vlažni obliki SDM je populacijo za oceno varnosti sestavljalo skupno 1088 bolnikov, ki so prejeli brolucizumab v dveh študijah faze III. Med njimi je bilo 730 bolnikov zdravljenih s priporočenim odmerkom 6 mg.

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, so bili zmanjšana vidna ostrina (7,3 %), katarakta (7,0 %), veznična krvavitev (6,3 %) in motnjave v steklovini (5,1 %).

Najresnejši neželeni učinki so bili slepota (0,8 %), endoftalmitis (0,7 %), zapora mrežnične arterije (0,8 %) in odstop mrežnice (0,7 %).

DME

Pri DME je populacijo za oceno varnosti sestavljalo skupno 558 bolnikov, ki so prejeli brolucizumab v dveh študijah faze III. Med njimi je bilo 368 bolnikov zdravljenih s priporočenim odmerkom 6 mg.

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, so bili katarakta (9,0 %), veznična krvavitev (6,5 %) in zvišan očesni tlak (5,4 %).

Najresnejši neželeni učinki so bili katarakta (9,0 %), retinalna vaskularna okluzija (1,1 %), zapora mrežnične arterije (0,8 %) in endoftalmitis (0,5 %).

Tabelarni pregled neželenih učinkov

V spodnji preglednici 1 so navedeni neželeni učinki, do katerih je prišlo po odmerjanju zdravila Beovu v kliničnih študijah.

Neželeni učinki (preglednica 1) so razvrščeni po organskih sistemih v skladu s klasifikacijo MedDRA. V vsaki skupini organskega sistema so neželeni učinki razvrščeni po pogostnosti, pri čemer so najpogostejši učinki navedeni najprej. Ustrezna kategorija pogostnosti posameznega neželenega učinka temelji na naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V vsaki kategoriji pogostnosti so neželeni učinki razvrščeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1 Pogostnosti neželenih učinkov v kliničnih študijah

Organski sistem klasifikacije MedDRA	Kategorija pogostnosti*
Bolezni imunskega sistema	
preobčutljivost (vključno z urtikarijo, izpuščajem, srbenjem in eritemom)	pogosti
Očesne bolezni	
zmanjšana vidna ostrina	pogosti
mrežnična krvavitev	pogosti
uveitis	pogosti
iridociklitis	pogosti

iritis	pogosti
retinalna vaskularna okluzija	pogosti
krvavitev v steklovino	pogosti
odstop steklovine	pogosti
raztrganina mrežnice	pogosti
katarakta	pogosti
veznična krvavitev	pogosti
motnjave v steklovini	pogosti
bolečine v očesu	pogosti
zvišan očesni tlak	pogosti
konjunktivitis	pogosti
raztrganina pigmentnega epitelija mrežnice	pogosti
zamegljen vid	pogosti
abrazija roženice	pogosti
točkasti keratitis	pogosti
slepota	občasni
endoftalmitis	občasni
odstop mrežnice	občasni
veznična hiperemija	občasni
močnejše solzenje	občasni
neprijeten občutek v očesu	občasni
odstop pigmentnega epitelija mrežnice	občasni
vitritis	občasni
vnetje sprednjega prekata	občasni
zamotnitev vsebine sprednjega prekata	občasni
edem roženice	občasni
retinalni vaskulitis	občasni
skleritis**	občasni
*Kategorija pogostnosti za vsak neželeni učinek temelji na najbolj konservativni stopnji incidence, ki izhaja bodisi iz združenih podatkov študij neovaskularne oblike SDM ali združenih podatkov ključnih študij DME faze III. **vključno z episkleritisom	

Opis izbranih neželenih učinkov

Imunogenost

Pri bolnikih, ki so zdravljeni z zdravilom Beovu, lahko pride do imunskega odziva.

Vlažna oblika SDM

Po 88 tednih odmerjanja zdravila Beovu so protitelesa proti brolucizumabu, ki so se razvila zaradi zdravljenja, odkrili pri 23–25 % bolnikov.

DME

Po 96 tednih odmerjanja zdravila Beovu so protitelesa proti brolucizumabu, ki so se razvila zaradi zdravljenja, odkrili pri 16–23 % bolnikov.

Pri bolnikih, ki so imeli vlažno obliko SDM ali DME in prisotna protitelesa, ki so se razvila zaradi zdravljenja, so opazili večje število neželenih učinkov z intraokularnim vnetjem. Po opravljeni preiskavi so ugotovili, da sta retinalni vaskulitis in/ali retinalna vaskularna okluzija, ob katerih je običajno prisotna intraokularno vnetje, imunske posredovana neželena dogodka, povezana z izpostavljenostjo zdravilu Beovu (glejte poglavje 4.4). Protiteles proti brolucizumabu ne povezujejo z vplivom na klinično učinkovitost.

Neželeni učinki skupine zdravil

Obstaja teoretično tveganje, da po intravitrealni uporabi zaviralcev VEGF pride do arterijskih tromboemboličnih dogodkov, kar vključuje možgansko kap in miokardni infarkt. V kliničnih študijah z

brolicizumabom so pri bolnikih s starostno degeneracijo makule ali z diabetičnim makularnim edemom opazali nizko incidenčno stopnjo arterijskih trombemboličnih dogodkov. Med skupinami, zdravljenimi z brolicizumabom in primerjalnim zdravilom, ni bilo večjih opaznih razlik.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliko odmerjanje z apliciranjem količine zdravila, ki je večja od priporočene, lahko zviša očesni tlak. Zato je v primeru prevelikega odmerjanja treba spremljati očesni tlak in začeti z ustreznim zdravljenjem, če je to po presoji zdravnika potrebno.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za očesne bolezni, učinkovine za preprečevanje neovaskularizacije, oznaka ATC: S01LA06

Mehanizem delovanja

Brolucizumab je enoverižni fragment humaniziranega monoklonskega protitelesa, ki ga sestavljajo variabilne domene (scFv) z molekulsko maso približno 26 kDa.

Povečan obseg signaliziranja z vrsto reakcij, v katerih sodeluje vaskularni endotelijski rastni dejavnik A (VEGF-A), je povezan s patološko angiogenezo v očesu in edemom mrežnice. Brolucizumab se z visoko afiniteto veže na izooblike VEGF-A (npr. VEGF₁₁₀, VEGF₁₂₁ in VEGF₁₆₅) in tako preprečuje vezavo VEGF-A na njegove receptorje VEGFR-1 in VEGFR-2. Z zaviranjem vezave VEGF-A na receptorje brolucizumab zavira proliferacijo endotelijskih celic in s tem zmanjšuje obseg patološke neovaskularizacije in žilne permeabilnosti.

Farmakodinamični učinki

Vlažna oblika SDM

V študijah HAWK in HARRIER je ocena aktivnosti bolezni, na osnovi katere so se odločali o zdravljenju, vključevala oceno anatomskih parametrov, povezanih z iztekanjem krvi in tekočine, ki je značilno za horoidalno neovaskularizacijo (CNV – choroidal neovascularisation). Zmanjšanje debeline fovealnega dela mrežnice (CST - central subfield thickness) in prisotnosti intraretinalne/subretinalne tekočine (IRF/SRF - intraretinal/subretinal fluid) ali tekočine pod retinalnim pigmentnim epitelijem (sub-RPE - sub-retinal pigment epithelium) so pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Beovu, opazili že 4 tedne po začetku zdravljenja, pa vse do 48. in 96. tedna.

V 16. tednu je bilo zmanjšanje CST ob prejetju zdravila Beovu v primerjavi z uporabo aflibercepta statistično značilna v obeh študijah (študija HAWK: -161 v primerjavi z -134 mikrometri; študija HARRIER: -174 v primerjavi z -134 mikrometri). Zmanjšanje CST od izhodiščne je bilo statistično značilno tudi v 48. tednu (študija HAWK: -173 v primerjavi z -144 mikrometri; študija HARRIER: -194 v primerjavi z -144 mikrometri) in se je ohranilo do konca vsake od študij v 96. tednu (študija HAWK: -175 v primerjavi z -149 mikrometri; študija HARRIER: -198 v primerjavi z -155 mikrometri).

V 16. tednu je bila razlika v odstotkih bolnikov s prisotno IRF/SRF ob prejetju zdravila Beovu v primerjavi z uporabo aflibercepta statistično značilna v obeh študijah (študija HAWK: 34 % v primerjavi s 52 %; študija HARRIER: 29 % v primerjavi s 45 %). Ta razlika je bila statistično značilna tudi v 48. tednu (študija HAWK: 31 % v primerjavi s 45 %; študija HARRIER: 26 % v primerjavi s 44 %) in se je ohranila do konca vsake od študij v 96. tednu (študija HAWK: 24 % v primerjavi s 37 %; študija HARRIER: 24 % v primerjavi s 39 %).

V 16. tednu je bila razlika v odstotkih bolnikov s prisotno tekočino sub-RPE ob prejetju zdravila Beovu v primerjavi z uporabo aflibercepta statistično značilna v obeh študijah (študija HAWK: 19 % v primerjavi s 27 %; študija HARRIER: 16 % v primerjavi s 24 %). Ta razlika je bila statistično značilna tudi v 48. tednu (študija HAWK: 14 % v primerjavi s 22 %; študija HARRIER: 13 % v primerjavi s 22 %) in se je ohranila do konca vsake od študij v 96. tednu (študija HAWK: 11 % v primerjavi s 15 %; študija HARRIER: 17 % v primerjavi s 22 %).

V teh študijah so pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Beovu, opazili zmanjšanje velikosti lezij CNV že v 12. tednu, nato pa tudi v 48. in 96. tednu po začetku zdravljenja.

DME

V študijah KESTREL in KITE je ocena aktivnosti bolezni, na osnovi katere so se odločali o zdravljenju, vključevala oceno z boleznijo povezanih anatomskih parametrov. Zmanjšanje CST in prisotnosti IRF/SRF so pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Beovu, opazili že 4 tedne po začetku zdravljenja in vse do 52. tedna. Navedena zmanjšanja so se ohranila vse do 100. tedna.

Klinična učinkovitost in varnost

Vlažna oblika SDM

Varnost in učinkovitost zdravila Beovu so ocenjevali v dveh randomiziranih, multicentričnih, dvojno zakritih, aktivno kontroliranih študijah faze III (HAWK in HARRIER) pri bolnikih z neovaskularno (vlažno) starostno degeneracijo makule. V obeh študijah so skupno zdravili 1817 bolnikov dve leti (1088 z zdravilom Beovu in 729 s primerjalnim zdravilom z afliberceptom). Bolniki so bili stari od 50 do 97 let, povprečna starost pa je znašala 76 let.

V obeh študijah so po prvih treh odmerkih, ki so jih prejeli enkrat na mesec (v tednih 0, 4 in 8), bolniki prejeli brolucizumab enkrat na 12 tednov z možnostjo prilagajanja odmernega intervala na odmerjanje enkrat na 8 tednov glede na aktivnost bolezni. Aktivnost bolezni je ocenjeval zdravnik v prvem 12-tedenskem obdobju (v tednih 16 in 20) in nato ob vsakem naslednjem obisku, načrtovanem za zdravljenje na 12 tednov. Bolnikom, pri katerih so opazili aktivnost bolezni (na primer zmanjšanje vidne ostrine, povečano CST in/ali prisotnost IRF/SRF ali tekočine sub-RPE) pri katerem koli od teh obiskov, so odmerni interval zmanjšali na 8 tednov. Primerjalno zdravilo z afliberceptom so po prvih 3 odmerkih, ki so jih prejeli enkrat na mesec, bolnikom odmerjali enkrat na 8 tednov.

Rezultati

Primarni cilj opazovanja v obeh študijah je bila sprememba najboljše korigirane vidne ostrine (BCVA) od izhodišča do 48. tedna z oceno na osnovi črk na tablicah iz študije zgodnjega zdravljenja diabetične retinopatije (ETDRS - early treatment diabetic retinopathy study), pri čemer je bil primarni namen študij dokazati neinferiornost zdravila Beovu v primerjavi z afliberceptom. V obeh študijah je zdravilo Beovu (z odmerjanjem enkrat na 12 tednov ali enkrat na 8 tednov) izkazalo neinferiornost učinkovitost v primerjavi z afliberceptom 2 mg (z odmerjanjem enkrat na 8 tednov). Izboljšanja vidne ostrine, ki so jih opazili v prvem letu zdravljenja, so se ohranila tudi v drugem letu.

Podrobni rezultati obeh študij so prikazani v spodnji preglednici 2 in na sliki 1.

Preglednica 2 Parametri vidne ostrine po 48 in po 96 tednih v študijah faze III (študiji HAWK in HARRIER)

Parametri za oceno učinkovitosti	teden	HAWK			HARRIER		
		Beovu (n=360)	aflibercept 2 mg (n=360)	razlika (95-odstotni IZ) brolucizumab – aflibercept	Beovu (n=370)	aflibercept 2 mg (n=369)	razlika (95-odstotni interval zaupanja (IZ)) brolucizumab – aflibercept
povprečna sprememba od izhodiščne BCVA (ocenjena z ETDRS tablicami)	48	6,6 (SN=0,71)	6,8 (SN=0,71)	-0,2 (-2,1, 1,8) P<0,0001 ^{a)}	6,9 (SN=0,61)	7,6 (SN=0,61)	-0,7 (-2,4, 1,0) P<0,0001 ^{a)}
	36 – 48 ^{b)}	6,7 (SN=0,68)	6,7 (SN=0,68)	0,0 (-1,9, 1,9) P<0,0001 ^{a)}	6,5 (SN=0,58)	7,7 (SN=0,58)	-1,2 (-2,8, 0,4) P=0,0003 ^{a)}
	96	5,9 (SN=0,78)	5,3 (SN=0,78)	0,5 (-1,6, 2,7)	6,1 (SN=0,73)	6,6 (SN=0,73)	-0,4 (-2,5, 1,6)
% bolnikov z izboljšanjem vidne ostrine za najmanj 15 črk	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)
% bolnikov s poslabšanjem vidne ostrine (poslabšanje BCVA za ≥ 15 črk)	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: sprememba najboljše korigirane vidne ostrine (best corrected visual acuity); manjkajoči podatki so nadomeščeni po metodi LOCF: prenos zadnje ocene naprej (last observation carried forward)

ETDRS: študija zgodnjega zdravljenja diabetične retinopatije (early treatment diabetic retinopathy study)

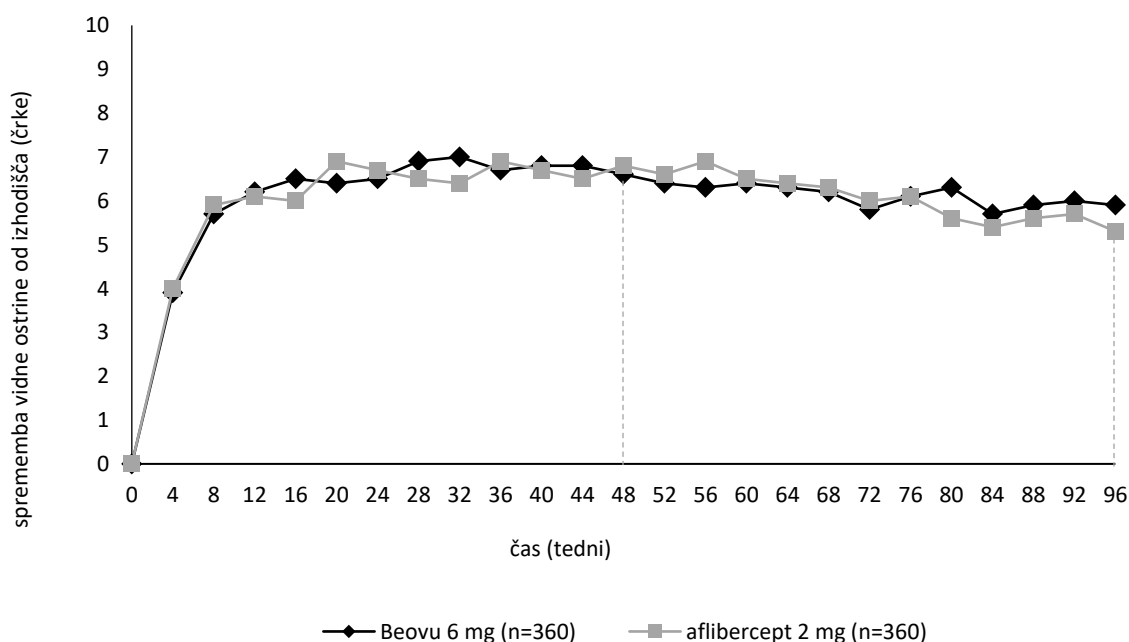
SN = standardna napaka

^{a)} vrednost p se nanaša na preverjanje hipoteze o neinferiornosti z mejo neinferiornosti 4,0 črke

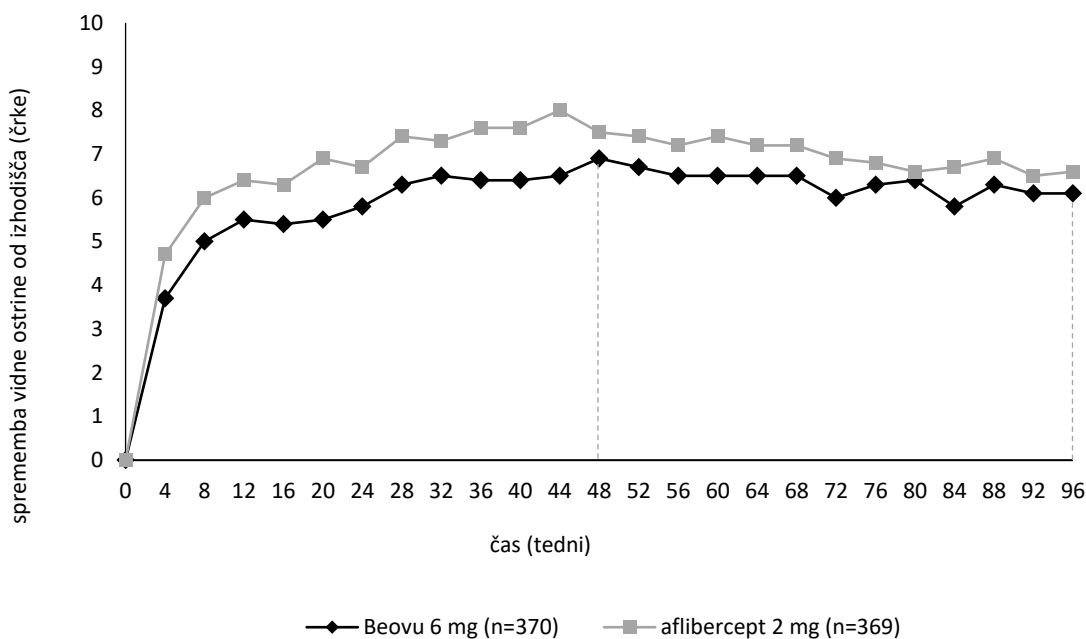
^{b)} ključni sekundarni cilj opazovanja z upoštevanjem razlik časovnega razporeda zdravljenja z zdravilom Beovu in z afliberceptom

Slika 1 Povprečna sprememba vidne ostrine od izhodišča do 96. tedna v študijah HAWK in HARRIER

HAWK



HARRIER



Navedena izboljšanja vidne ostrine je v skupini bolnikov z odmerjanjem zdravila Beovu z 12-tedenskim odmernim intervalom v 48. tednu doseglo 56 % bolnikov v študiji HAWK in 51 % bolnikov v študiji HARRIER, v 96. tednu pa 45 % bolnikov v študiji HAWK in 39 % bolnikov v študiji HARRIER. Med bolniki, ki so jih v prvem 12-tedenskem obdobju ocenili kot primerne za režim odmerjanja na 12 tednov, jih je do 48. tedna 85 % oziroma 82 % ostalo na režimu odmerjanja na 12 tednov. Med bolniki, ki so bili v 48. tednu na režimu odmerjanja na 12 tednov, jih je do 96. tedna 82 % oziroma 75 % ostalo na režimu odmerjanja na 12 tednov.

V obeh študijah so se učinki zdravljenja v podskupinah, primernih za ocenjevanje (na primer po starosti, spolu, rasni pripadnosti, izhodiščni vidni ostrini, izhodiščni debelini mrežnice, vrsti lezij, velikosti lezij in statusu tekočin), večinoma ujemali z rezultati v celotni populaciji bolnikov.

Aktivnost bolezni so določali z ocenjevanjem sprememb vidne ostrine in/ali anatomskih parametrov, vključno s CST in/ali prisotnostjo IRF/SRF ali tekočine sub-RPE. Aktivnost bolezni so ocenjevali v celotnem poteku obeh študij. V skupini z zdravilom Beovu so bile v 48. in 96. tednu vrednosti anatomskih parametrov za oceno aktivnosti bolezni manjše kot v skupini z afliberceptom (glejte "Farmakodinamični učinki").

Razlika v odstotkih bolnikov z aktivno boleznijo je bila v 16. tednu ob prejemanju zdravila Beovu v primerjavi z uporabo aflibercepta statistično značilna v obeh študijah (24 % v primerjavi s 35 % v študiji HAWK, $p=0,0013$; 23 % v primerjavi z 32 % v študiji HARRIER, $p=0,0021$).

V obeh študijah je zdravilo Beovu omogočilo klinično pomembno izboljšanje parametrov vnaprej opredeljenega sekundarnega cilja opazovanja, to je parametrov po navedbah bolnikov s pomočjo vprašalnika National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25) v primerjavi z izhodiščnimi vrednostmi. Obseg teh sprememb je bil podoben kot v že objavljenih študijah, kar ustreza izboljšanju BCVA za 15 črk. Pridobljeno izboljšanje parametrov po navedbah bolnikov se je ohranilo tudi v drugem letu.

Med uporabo zdravila Beovu in uporabo aflibercepta niso opažali klinično pomembnih razlik glede sprememb skupne ocene vprašalnika NEI VFQ-25 in podocen pri tem vprašalniku od izhodišča do 48. tedna (podocene vida v celoti, očne bolečine, podocene glede dejavnosti, ki so povezane z gledanjem od blizu, in dejavnosti, ki so povezane z gledanjem na daleč, podocene socialnega funkcioniranja, duševnega zdravja, težav pri izpolnjevanju družbenih vlog, odvisnosti od drugih, sposobnosti vožnje, barvnega vida in perifernega vida).

Rezultate v skupinah bolnikov z odmerjanjem zdravila Beovu v študijah HAWK in HARRIER, v katerih so po prvih 3 odmerkih, ki so jih prejeli enkrat na 4 tedne (polnitveno odmerjanje), bolniki prejeli zdravilo Beovu z vzdrževalnim odmerjanjem enkrat na 12 ali 8 tednov, so ponovili v simulacijski študiji s populacijskim farmakokinetičnim/farmakodinamičnim modelom, v katerem so prva 2 ali 3 odmerke dajali enkrat na 6 tednov (polnitveno odmerjanje), nato pa so z vzdrževalnim odmerjanjem dajali zdravilo enkrat na 12 ali 8 tednov.

Shemo odmerjanja "zdravi in podaljšaj" za vzdrževalno zdravljenje so proučevali v študiji TALON, ki je bila 64-tedenska, randomizirana, dvojno slepa, multicentrična študija faze IIIb z dvema skupinama za oceno učinkovitosti in varnosti zdravila Beovu v primerjavi z afliberceptom 2 mg pri bolnikih z neovaskularno (vlažno) obliko SDM.

737 bolnikov so randomizirali v razmerju 1:1 v eno izmed dveh skupin zdravljenja, bodisi z brolocizumabom 6 mg ali afliberceptom 2 mg. Bolniki iz obeh skupin zdravljenja so prejeli prve 3 injekcije enkrat na 4 tedne in nato eno injekcijo po 8 tednih. Nato so bili do 60. ali 62. tedna intervali zdravljenja 8 tednov, 12 tednov ali 16 tednov.

Povprečna sprememba BCVA od izhodišča do 64. tedna je bila +4,7 črk po ETDRS za zdravilo Beovu in +4,9 črk po ETDRS za aflibercept 2 mg.

Rezultati intervalov zdravljenja v 64. tednu so prikazani v preglednici 3.

Preglednica 3 Zadnji interval zdravljenja brez aktivne bolezni: delež bolnikov po 64. tednu

Interval (tedni)	Študijska skupina	
	brolocizumab 6 mg n = 366	aflibercept 2 mg n = 368
4	23,2 %	41,8 %
8	26,0 %	22,0 %
12	22,4 %	23,9 %
16	28,4 %	12,2 %

255 preiskovancev, ki so zaključili študijo TALON, je bilo vključenih v 56-tedensko odprto podaljšano študijo TALON z eno skupino, v kateri so prejeli brolocizumab po shemi odmerjanja "zdravi in podaljšaj" brez faze polnitvenega odmerjanja in z največjim intervalom zdravljenja do 20 tednov.

V 56. tednu je bil pri več kot 50 % od 237 preiskovancev, ki so prejeli vsaj 2 injekciji, interval zdravljenja 16 tednov (24,9 %) ali 20 tednov (28,7 %), preiskovanci so bili brez aktivne bolezni, ostrina vida pa je bila ohranjena ves čas študije.

DME

Varnost in učinkovitost zdravila Beovu so ocenjevali v dveh randomiziranih, multicentričnih, dvojno prikritih, aktivno kontroliranih študijah faze III (KESTREL in KITE) pri bolnikih z okvaro vida zaradi diabetičnega makularnega edema. V teh študijah so dve leti zdravili skupno 926 bolnikov (558 z brolocizumabom in 368 z afliberceptom 2 mg). Bolniki so bili stari od 23 do 87 let, povprečna starost pa je znašala 63 let.

V obeh študijah so po prvih petih odmerkih (v tednih 0, 6, 12, 18 in 24) bolniki prejeli brolocizumab enkrat na 12 tednov z možnostjo prilagajanja odmernega intervala na odmerjanje enkrat na 8 tednov glede na aktivnost bolezni. Aktivnost bolezni je ocenjeval zdravnik v prvem 12-tedenskem intervalu (v tednih 32 in 36) in nato ob vsakem naslednjem obisku, načrtovanem za zdravljenje. Bolnikom, pri katerih so opazili aktivnost bolezni (na primer zmanjšanje vidne ostrine, povečano CST) pri katerem koli od teh obiskov, so odmerni interval zmanjšali na 8 tednov. V drugem letu študije KITE so bolnikom brez aktivne bolezni lahko podaljšali interval zdravljenja na 16 tednov. Primerjalno zdravilo z afliberceptom so po prvih 5 odmerkih, ki so jih prejeli enkrat na mesec, bolnikom odmerjali enkrat na 8 tednov.

Rezultati

Primarni cilj opazovanja za oceno učinkovitosti v obeh študijah je bila sprememba najboljše korigirane vidne ostrine (BCVA) od izhodišča do 52. tedna, ocenjena z ETDRS tablicami, pri čemer je bil primarni namen študij dokazati neinferiornost zdravila Beovu v primerjavi z afliberceptom 2 mg. V obeh študijah je zdravilo Beovu (z odmerjanjem enkrat na 12 tednov ali enkrat na 8 tednov) izkazalo neinferiornost v primerjavi z afliberceptom 2 mg (z odmerjanjem enkrat na 8 tednov).

Rezultati študij KESTREL in KITE dokazujejo tudi neinferiornost zdravila Beovu v primerjavi z afliberceptom 2 mg pri ključnem sekundarnem cilju opazovanja (povprečna sprememba najboljše korigirane vidne ostrine (BCVA) od izhodišča v obdobju od 40. do 52. tedna).

Izboljšanja vidne ostrine, ki so jih opazili v prvem letu, so se ohranila tudi v drugem letu.

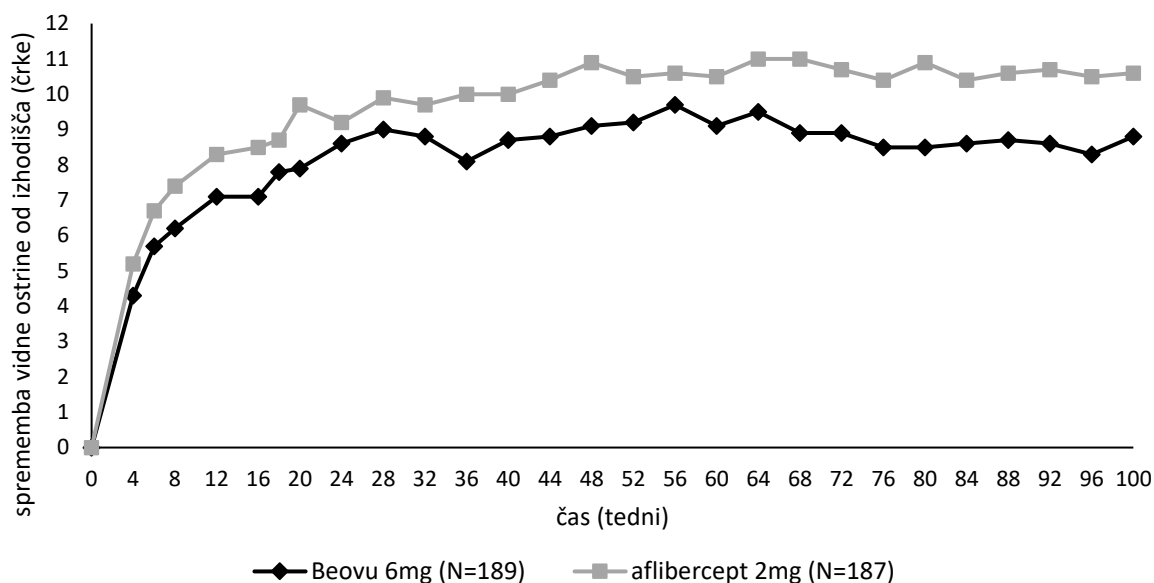
Podrobni rezultati obeh študij so prikazani v spodnji preglednici 4 in na sliki 2.

Preglednica 4 Parametri vidne ostrine po 52 tednih in po 100 tednih v študijah faze III (študiji KESTREL in KITE)

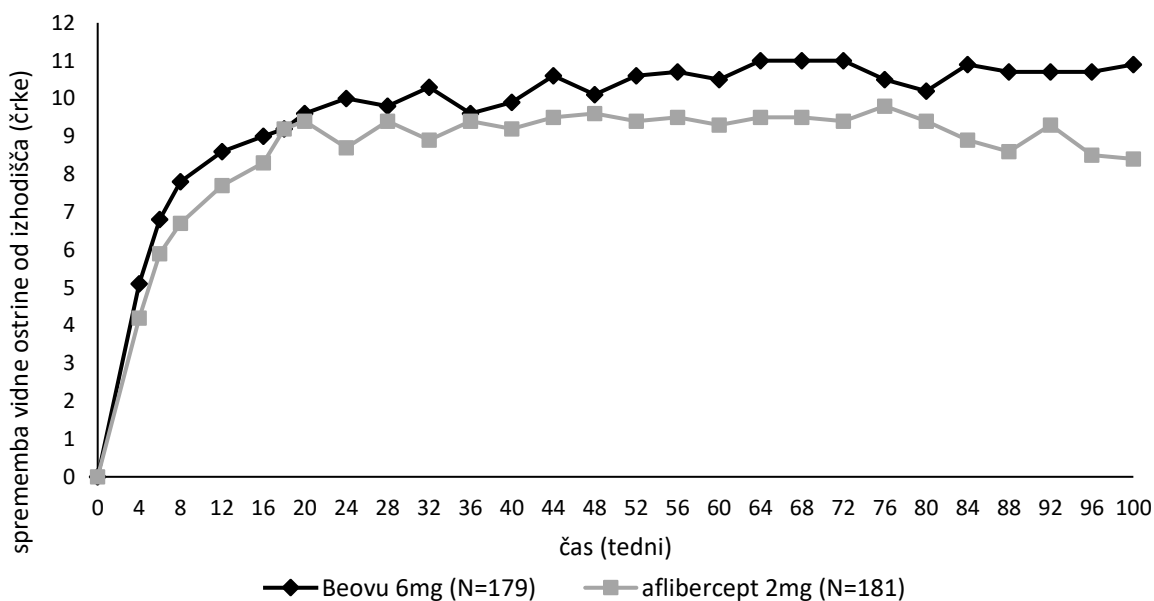
Parametri za oceno učinkovitosti	teden	KESTREL			KITE		
		Beovu (n=189)	aflibercept 2 mg (n=187)	razlika (95-odstotni IZ) brolucizumab – aflibercept	Beovu (n=179)	aflibercept 2 mg (n=181)	razlika (95-odstotni IZ) brolucizumab– aflibercept
sprememba od izhodiščne BCVA (ocenjena z ETDRS tablicami) – povprečje po metodi najmanjših kvadratov (SN)	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)
izboljšanje BCVA od izhodišča za najmanj 15 črk ali BCVA ≥ 84 črk (%)	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: sprememba najboljše korigirane vidne ostrine (best corrected visual acuity); podatki ocene BCVA po začetku drugačnega zdravljenja DME v proučevanem očesu so krnjeni in nadomeščeni z zadnjo vrednostjo, pridobljeno pred začetkom tega drugačnega zdravljenja ETDRS: študija zgodnjega zdravljenja diabetične retinopatije (early treatment diabetic retinopathy study) SN = standardna napaka ^a vrednost P se nanaša na preverjanje hipoteze o neinferiornosti z mejo neinferiornosti 4,0 črke							

Slika 2 Povprečna sprememba vidne ostrine od izhodišča do 100. tedna v študijah KESTREL in KITE

Študija KESTREL



Študija KITE



Navedena izboljšanja vidne ostrine je v skupini bolnikov z odmerjanjem zdravila Beovu z 12-tedenskim odmernim intervalom v 52. tednu doseglo 55 % bolnikov v študiji KESTREL in 50 % bolnikov v študiji KITE, v skupini bolnikov z odmerjanjem zdravila Beovu z 12-tedenskim oziroma 12-tedenskim/16-tedenskim odmernim intervalom pa je navedena izboljšanja v 100. tednu doseglo 44 % bolnikov v študiji KESTREL in 37 % bolnikov v študiji KITE. Med bolniki, ki so jih v prvem 12-tedenskem obdobju ocenili kot primerne za režim odmerjanja na 12 tednov, jih je do 100. tedna v obeh študijah približno 70 % ostalo na režimu odmerjanja najmanj na 12 tednov. V študiji KITE je v 100. tednu 25 % bolnikov prejelo zdravilo Beovu s 16-tedenskim odmernim intervalom.

V obeh študijah so se učinki zdravljenja v podskupinah, primernih za ocenjevanje (na primer po starosti, spolu, izhodiščni vrednosti HbA1c, izhodiščni vidni ostrini, izhodiščni debelini fovealnega dela mrežnice, vrsti lezije DME, trajanju DME po postavitvi diagnoze in statusu tekočin v mrežnici), večinoma ujemali z rezultati v celotni populaciji bolnikov.

V študijah KESTREL in KITE so aktivnost bolezni v celotnem poteku študij določali z ocenjevanjem sprememb vidne ostrine in/ali anatomskih parametrov, vključno s CST in/ali prisotnostjo IRF/SRF. Zmanjšanje CST od izhodišča se je ohranilo vse do 100. tedna. V 100. tednu je bil delež bolnikov s prisotno IRF/SRF manjši pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Beovu (42 % v študiji KESTREL in 41 % v študiji KITE), kot pri bolnikih, ki so prejeli aflibercept 2 mg (54 % v študiji KESTREL in 57 % v študiji KITE).

V študijah KESTREL in KITE so ocenjevali izraženost diabetične retinopatije (DRSS - diabetic retinopathy severity score). V izhodišču je imelo 98,1 % bolnikov iz obeh študij KESTREL in KITE opravljeno stopenjsko oceno DRSS. Na osnovi rezultatov analize združenih podatkov je bilo zdravilo Beovu neinferiorno v primerjavi z afliberceptom 2 mg glede na delež bolnikov z izboljšanjem ocene DRSS za najmanj 2 stopnji od izhodiščne v 52. tednu ob upoštevanju 10 % meje neinferiornosti. Ocenjeni delež za zdravilo Beovu je bil 28,9 %, za aflibercept 2 mg pa 24,9 %, kar pomeni, da je razlika med obema načinoma zdravljenja 4,0 % (95-odstotni IZ [-0,6, 8,6]). V 100. tednu je bil delež bolnikov z izboljšanjem ocene DRSS za najmanj 2 stopnji od izhodiščne do 100. tedna v študiji KESTREL 32,8 % pri uporabi zdravila Beovu in 29,3 % pri uporabi aflibercepta 2 mg, v študiji KITE pa 35,8 % pri uporabi zdravila Beovu in 31,1 % pri uporabi aflibercepta 2 mg.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Beovu za vse podskupine pediatrične populacije za zdravljenje neovaskularne oblike starostne degeneracije makule in diabetičnega makularnega edema (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Za doseganje lokalnega učinka v očesu se zdravilo Beovu aplicira neposredno v steklovino.

Absorpcija in porazdelitev

Pri bolnikih z neovaskularno obliko starostne degeneracije makule je bilo po intravitrealnem apliciranju 6 mg brolucizumaba v eno oko geometrično povprečje C_{max} prostega brolucizumaba v plazmi 49,0 ng/ml (od 8,97 do 548 ng/ml), pri tem pa je bila najvišja koncentracija dosežena v enem dnevu.

Biotransformacija in izločanje

Brolucizumab je fragment monoklonskega protitelesa in presnovnih študij z njim niso izvajali. Kot enoverižni fragment protitelesa se prosti brolucizumab predvidoma izloča tako s tarčno posredovanim odstranjevanjem z vezavo na prosti endogeni VEGF kot s pasivnim izločanjem skozi ledvice in s presnovo s proteolizo.

Po intravitrealnem injiciranju se je brolucizumab izločal z navideznim sistemskim razpolovnim časom $4,3 \pm 1,9$ dneva. Pri večini bolnikov so bile koncentracije praviloma blizu ali pod mejo kvantifikacije ($< 0,5$ ng/ml) približno 4 tedne po odmerjanju. Brolucizumab se pri intravitrealnem odmerjanju enkrat na 4 tedne ni kopičil v serumu.

Posebne skupine bolnikov

Starostniki

V študiji, v katero je bilo vključenih 22 bolnikov, starih od 65 do 74 let, 18 bolnikov, starih od 75 do 84 let, in 3 bolniki, stari najmanj 85 let, ni bilo pomembnih razlik v sistemske farmakokinetiki po intravitalnem injiciranju zdravila.

Okvara ledvic

Sistemske farmakokinetiko brolucizumaba so vrednotili pri bolnikih z neovaskularno obliko starostne degeneracije makule in normalno ledvično funkcijo (z očištkom kreatinina ≥ 90 ml/min [n=21]), blago okvaro ledvic (z očištkom kreatinina od 60 do < 90 ml/min, [n=22]) oziroma zmerno okvaro ledvic (z očištkom kreatinina od 30 do < 60 ml/min [n=7]). Čeprav so bile povprečne vrednosti sistemskega očiščka pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic praviloma nižje kot pri bolnikih z normalno ledvično funkcijo, niso opazili pomembnega vpliva blage oziroma zmerno okvare ledvic na celokupno sistemske izpostavljenost brolucizumabu. Bolnikov s hudo okvaro ledvic (z očištkom kreatinina < 30 ml/min) niso proučevali.

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter uporabe brolucizumaba niso proučevali. Blaga do huda okvara jeter načeloma nima vpliva na celotno sistemske izpostavljenost brolucizumabu, saj se presnova brolucizumaba odvija s proteolizo in ni odvisna od jetrne funkcije.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študij kancerogenega ali mutagenega potenciala brolucizumaba niso izvajali.

Brejm opicam cinomolgus so brolucizumab dajali enkrat na 4 tedne z intravitalnimi injekcijami v odmerkih, s katerimi so dosegali največjo sistemske izpostavljenost, ki je bila 6-krat večja kot pri ljudeh, ki so prejeli najvišji priporočen odmerik (na osnovi C_{max} v serumu). Pri tem zdravilo ni vplivalo niti na razvoj zarodka in ploda, nosečnost ali porod, niti na preživetje, rast ali postnatalni razvoj mladičev. Kljub temu je treba brolucizumab glede na njegovo farmakološko delovanje šteti kot potencialno teratogeno zdravilo in zdravilo s škodljivim delovanjem na zarodek oziroma plod.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev citrat
saharoza
polisorbat 80
natrijev hidroksid (za prilagoditev pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

Napolnjena injekcijska brizga: 2 leti
Viala: 2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Napolnjena injekcijska brizga

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v neprodušno zaprtem pretisnem omotu in zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Pred uporabo lahko neodprt pretisni omot shranjujete pri sobni temperaturi (do 25 °C) največ 24 ur.

Viala

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Pred uporabo lahko neodprto vialo shranjujete pri sobni temperaturi (do 25 °C) največ 24 ur.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Napolnjena injekcijska brizga

0,165 ml sterilne raztopine v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo tipa I) z brombutilnim gumijastim tesnilom na batu, s pokrovčkom brizge, ki ga sestavljata bela, trda zaporka z zaščito pred poseganjem in siv brombutilni gumijast pokrovček vrha brizge z nastavkom Luer lock. Napolnjena injekcijska brizga ima bat in vijolično držalo za prste, pakirana pa je v neprodušno zaprt pretisni omot.

Pakiranje vsebuje eno napolnjeno injekcijsko brizgo.

Viala

0,23 ml sterilne raztopine v 2-mililitrski stekleni viali s prevlečenim gumijastim zamaškom, neprodušno zaprto z aluminijastim pokrovčkom z vijoličnim plastičnim snemljivim diskom.

Pakiranje vsebuje eno vialo in eno topo iglo s filtrom (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, 5 µm).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Napolnjena injekcijska brizga

Vsebina napolnjene injekcijske brizge presega priporočeni odmerek 6 mg. Volumen, ki ga je mogoče iztisniti iz napolnjene injekcijske brizge (0,165 ml), ni namenjen uporabi v celoti. Presežni volumen je treba iztisniti pred injiciranjem. Injiciranje celotnega volumna napolnjene injekcijske brizge bi pomenilo preveliko odmerjanje. Zračne mehurčke je treba skupaj s presežno količino zdravila iztisniti iz brizge s počasnim potiskanjem bata, dokler se rob krivine gumijastega tesnila ne poravna s črno odmerni oznako na brizgi (ki ustreza 0,05 ml oziroma 6 mg brolucizumaba).

Po prenosu iz hladilnika in pred injiciranjem je treba raztopino vizualno pregledati. Če so v njej vidni delci ali je motna, napolnjene injekcijske brizge ne smete uporabiti, pač pa morate slediti ustreznemu postopku za nadomestitev z novo napolnjeno injekcijsko brizgo.

Napolnjena injekcijska brizga je sterilna in je namenjena samo za enkratno uporabo. Če je ovojnost ali napolnjena injekcijska brizga poškodovana ali je pretekel rok uporabnosti, napolnjene injekcijske brizge ne smete uporabiti. Podrobna navodila za uporabo so navedena v Navodilu za uporabo.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Viala

Vsebina viala presega priporočeni odmerek 6 mg. Volumen, ki ga je mogoče aspirirati iz viala (0,23 ml), ni namenjen uporabi v celoti. Presežni volumen je treba iztisniti pred injiciranjem. Injiciranje celotnega volumna iz viala bi pomenilo preveliko odmerjanje. Volumen odmerka je treba poravnati z oznako 0,05 ml, kar ustreza 6 mg brolucizumaba.

Po prenosu iz hladilnika in pred injiciranjem je treba raztopino vizualno pregledati. Če so v njej vidni delci ali je motna, viala ne smete uporabiti, pač pa morate slediti ustreznemu postopku za nadomestitev z novo vialo.

Vsebina viala in igla s filtrom sta sterilni in namenjeni samo za enkratno uporabo. Če so ovojnina, viala in/ali igla s filtrom poškodovane ali jim je pretekel rok uporabnosti, jih ne smete uporabiti. Podrobna navodila za uporabo so navedena v Navodilu za uporabo.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/19/1417/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 13. februar 2020
Datum zadnjega podaljšanja: 19. september 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

19. maj 2025

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.