

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Beovu 120 mg/ml süstelahus süstlis

Beovu 120 mg/ml süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml süstelahust sisaldab 120 mg brolutsizumabi (*brolucizumabum*)*.

* Brolutsizumab on humaniseeritud monoklonaalse antikeha üheaheelaline Fv fragment (scFv), mis on toodetud *Escherichia coli* rakkudes rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Beovu 120 mg/ml süstelahus süstlis

Üks süstel sisaldab 19,8 mg brolutsizumabi 0,165 ml lahuses. See kogus võimaldab manustada üksikannusena 0,05 ml lahust, mis sisaldab 6 mg brolutsizumabi.

Beovu 120 mg/ml süstelahus

Üks viaal sisaldab 27,6 mg brolutsizumabi 0,23 ml lahuses. See kogus võimaldab manustada üksikannusena 0,05 ml lahust, mis sisaldab 6 mg brolutsizumabi.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks süstel sisaldab 0,03 mg polüsorbaat 80 0,165 ml lahuses. See vastab 0,01 mg-le polüsorbaat 80 ühes annuses (0,05 ml).

Üks viaal sisaldab 0,05 mg polüsorbaat 80 0,23 ml lahuses. See vastab 0,01 mg-le polüsorbaat 80 ühes annuses (0,05 ml).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus (süstevedelik).

Selge kuni kergelt opalestseeruv, värvitu kuni kergelt pruunikaskollane vesilahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Beovu on näidustatud täiskasvanutele:

- ealise neovaskulaarse (märja) maakula degeneratsiooni (*age-related macular degeneration*, AMD) raviks (vt lõik 5.1);
- diabeetilisest maakula ödeemist (*diabetic macular oedema*, DME) tingitud nägemiskahjustuse raviks (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Beovut peab manustama vastava väljaõppe saanud silmaarst, kellel on intravitreaalse süstimise kogemus.

Annustamine

Märg AMD

Ravi alustamine - küllastusannus

Soovitav annus on 6 mg brolutsizumabi (0,05 ml lahust) manustatuna intravitreaalse süstina iga 4 nädala järel (kord kuus) esimese 3 annuse puhul. Haiguse aktiivsust soovitatakse hinnata 16. nädalal (4 kuud) pärast ravi algust.

Esimese kahe annuse puhul võib alternatiivselt manustada 6 mg brolutsizumabi (0,05 ml lahust) iga 6 nädala järel. Haiguse aktiivsust soovitatakse hinnata 12. nädalal (3 kuud) pärast ravi algust. Kolmanda annuse võib manustada sõltuvalt haiguse aktiivsusest, mida hinnatakse nägemisteravuse ja/või anotoomiliste parameetrite põhjal 12. nädalal.

Säilitusravi

Pärast viimast küllastusannust võib arst raviintervalle kohandada vastavalt haiguse aktiivsusele, mida hinnatakse nägemisteravuse ja/või anotoomiliste parameetrite põhjal. Aktiivse haiguseta patsientidel tuleb kaaluda ravi iga 12 nädala (3 kuu) järel. Patsientidel, kel on haigus aktiivne, tuleb kaaluda ravi iga 8 nädala (2 kuu) järel. Kui patsientide ravi toimub intervallidena ja haiguse ägenemise tunnused puuduvad, võib raviintervalle sammhaaval pikendada kuni haiguse ägenemise tunnuste ilmnemiseni. Raviintervalle ei tohi pikendada ega lühendada rohkem kui 4 nädala (1 kuu) kaupa (vt lõik 5.1). 20-st nädalast (5 kuud) pikemate raviintervallide kohta on piiratud andmed. Beovu kahe annuse vaheline raviintervall ei tohi olla lühem kui 8 nädalat (2 kuud) (vt lõik 4.4).

Ravi Beovuga tuleb katkestada, kui nägemisteravus ja anotoomilised parameetrid näitavad, et patsiendil ei ole ravi jätkamisest kasu.

DME

Soovitav annus on 6 mg brolutsizumabi (0,05 ml lahust) manustatuna intravitreaalse süstena iga 6 nädala järel esimese 5 annuse puhul.

Seejärel võib arst määrata individuaalsed raviintervallid lähtuvalt haiguse aktiivsusest, mida hinnatakse nägemisteravuse ja/või anotoomiliste parameetritega. Aktiivse haiguseta patsientidel tuleb kaaluda ravi iga 12 nädala (3 kuu) järel. Patsientidel, kellel on haigus aktiivne, tuleb kaaluda ravi iga 8 nädala (2 kuu) järel. 12-kuulise ravi järgselt võib kaaluda raviintervallide pikendamist kuni 16 nädalale (4 kuud) aktiivse haiguseta patsientidel (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Ravi Beovuga tuleb katkestada, kui nägemisteravus ja anotoomilised parameetrid näitavad, et patsiendil ei ole ravi jätkamisest kasu.

Patsientide erirühmad

Eakad patsiendid

65-aastastel või vanematel patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole brolutsizumabi toimet uuritud. Maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Lapsed

Brolutsizumabi ohutus ja efektiivsus lastel ning noorukitel vanuses alla 18 eluaasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Beovu on mõeldud ainult intravitreaalseks süstimiseks.

Süstelahust tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida (vt lõik 6.6).

Intravitreaalne süstimisprotseduur tuleb läbi viia aseptilistes tingimustes, mis hõlmab kirurgilist käte desinfitseerimist, steriilsete kinnaste, steriilse lina ja steriilse silmalaupärgi (või samaväärse) kasutamist. Ettevaatusabinõuna peavad olema käepärast steriilsed paratsenteesivahendid. Enne intravitreaalset protseduuri tuleb hoolikalt hinnata patsiendi meditsiinilist anamneesi ülitundlikkusreaktsioonide suhtes (vt lõik 4.3). Enne süsti tuleb teha piisav anesteesia ning manustada paikset laia toimespektriga mikroobitõrjevahendit silmaümbruse naha, silmalau ja silma pinna desinfitseerimiseks.

Süstenõel tuleb sisestada klaaskehasse 3,5...4,0 mm limbusest tagapool, vältides horisontaalset meridiaani ja hoides suunda silmamuna keskkoha poole. Seejärel manustatakse aeglaselt süstitavat lahust 0,05 ml; järgmiste süstide puhul tuleb kasutada skleeral erinevat süstek kohta.

Kohe pärast intravitreaalset süsti tuleb patsiente silmasisese rõhu tõusu suhtes jälgida. Sobiv jälgimine võib sisaldada nägemisnärvide disküperfusiooni kontrolli või tonomeetriat. Vajadusel peavad olema käepärast steriilsed seadmed paratsenteesi jaoks.

Pärast intravitreaalset süsti tuleb patsiente juhendada, et nad teataksid viivitamatult ükskõik millise enoftalmiidile viitavast sümptomist (nt silmavalu, silmapunetus, fotofoobia, hägune nägemine).

Süstel

Süstel on mõeldud ainult ühekordseks kasutuseks. Iga süstlit tohib kasutada ainult ühe silma raviks.

Et süstlis sisalduv kogus (0,165 ml) on suurem kui soovitatav annus (0,05 ml), tuleb enne manustamist osa süstlis sisalduvast kogusest eemaldada.

Terve süstlis oleva koguse süstimine võib põhjustada üleannustamist. Õhumullide ja üleliigse ravimi väljutamiseks vajutage aeglaselt kolvivarrele, kuni kummist kolvi ümara osa serv on kohakuti 0,05 ml annusemärgiga (vastab 50 µl-le, st 6 mg-le brolutsizumabile).

Viaal

Viaal on mõeldud ainult ühekordseks kasutuseks. Iga viaali tohib kasutada ainult ühe silma raviks.

Et viaalis sisalduv kogus (0,23 ml) on suurem kui soovitatav annus (0,05 ml), tuleb enne manustamist osa viaalis sisalduvast kogusest eemaldada.

Terve viaalis oleva koguse süstimine võib põhjustada üleannustamist. Õhumullide ja üleliigse ravimi väljutamiseks tuleb õhk ettevaatlikult süstlast väljutada ja annust korrigeerida kuni 0,05 ml annusemärgini (vastab 50 µl-le, st 6 mg-le brolutsizumabile).

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Aktiivne või kahtlustatav silma- või silmaümbruse infektsioon.

Aktiivne silmasisene põletik.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Endoftalmiit, silmasisene põletik, traumaatiline katarakt, võrkkesta irdumine, võrkkestarebend, võrkkesta veresoonte põletik ja/või võrkkesta veresoonte oklusioon

Intravitreaalseid süste, sealhulgas Beovuga, on seostatud endoftalmiidi, silmasisese põletiku, traumaatilise katarakti, võrkkesta irdumise ja võrkkestarebendiga (vt lõik 4.8). Beovu manustamisel tuleb alati kasutada õiget aseptilist süstetehnikat.

Patsiente tuleb juhendada, et nad teataksid kohe kõigist sümptomitest, mis viitavad eelmainitud juhtudele.

Silmasisene põletik, sealhulgas võrkkesta veresoonte põletik ja/või võrkkesta veresoonte oklusioon

Beovu kasutamisel on teatatud silmasisest põletikust, sealhulgas võrkkesta veresoonte põletikust ja/või võrkkesta veresoonte oklusioonist (vt lõigud 4.3 ja 4.8). Ravi ajal tekkinud antikehadega patsientidel täheldati silmasisese põletiku juhtusid rohkem. Pärast uurimist leiti, et võrkkesta veresoonte põletik ja/või võrkkesta veresoonte oklusioon on immuunvahendatud juhud. Silmasisene põletik, sealhulgas võrkkesta veresoonte põletik ja/või võrkkesta veresoonte oklusioon, võib tekkida pärast esimest intravitreaalset süsti ja ravi igal ajahetkel. Neid juhtusid täheldati sagedamini ravi alguses.

Kliiniliste uuringute põhjal esinevad need sagedamini Beovuga ravitud naissoost patsientidel kui meessoost patsientidel (nt 5,3% naistest vs 3,2% meestest uuringutes HAWK ja HARRIER) ja Jaapani päritolu patsientidel.

Sellistel juhtudel tuleb patsientidel ravi Beovuga katkestada ja neid vastavalt ravida. Beovuga ravitud patsiente, kellel on esinenud silmasisest põletikku ja/või võrkkesta veresoonte oklusiooni (12 kuu jooksul enne esimese brolutsizumabi annuse saamist), tuleb hoolikalt jälgida, kuna neil on suurem risk võrkkesta veresoonte põletiku ja/või võrkkesta veresoonte oklusiooni tekkeks.

Intervall Beovu säilitusravi kahe annuse vahel ei tohi olla lühem kui 8 nädalat, võttes arvesse, et silmasisest põletikku (sealhulgas võrkkesta veresoonte põletikku) ja võrkkesta veresoonte oklusiooni esines sagedamini nAMD-ga patsientidel, kes said Beovu säilitusannust iga 4 nädala järel kliinilises uuringus võrreldes patsientidega, kes said Beovu säilitusannust iga 8 või 12 nädala järel keskses III faasi kliinilises uuringus.

Silmasisese rõhu tõus

Mööduvat silmasisese rõhu tõusu on täheldatud 30 minuti jooksul pärast intravitreaalset süsti vaskulaarse endoteeli kasvufaktori (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) inhibiitoritega, sealhulgas brolutsizumabiga (vt lõik 4.8). Eriline ettevaatus on vajalik halvasti kontrolli all oleva glaukoomiga patsientidel (ärge süstige Beovut, kui silmasisene rõhk on ≥ 30 mmHg). Nii silmasisest rõhku kui ka nägemisnärvi diski perfusiooni tuleb jälgida ja vastavalt ravida.

Bilateraalne ravi

Brolutsizumabi ohutust ja efektiivsust samaaegsel manustamisel mõlemasse silma ei ole uuritud.

Immunogeensus

Et tegemist on terapeutilise valguga, esineb brolutsizumabi puhul immunogeensususe võimalus (vt lõik 4.8). Patsientidele tuleb öelda, et nad teataksid oma arstile, kui neil tekivad sellised sümptomid nagu silmavalu või suurenenud ebamugavustunne silmas, silmapunetuse süvenemine, hägune või halvenenud nägemine, väikeste osakeste suurenenud hulk nägemisväljas või valgustundlikkuse suurenemine (vt lõik 4.8).

Samaaegne kasutamine teiste VEGF-i vastaste ravimitega

Puuduvad andmed Beovu samaaegse kasutamise kohta teiste VEGF-i vastaste ravimitega samas silmas. Brolutsizumabi ei tohi manustada samaaegselt teiste VEGF-i vastaste ravimitega (ei süsteemselt ega okulaarselt) (vt lõik 4.5).

Ravi vahelejätmine

Intravitreaalsete VEGF-i vastaste ravimite puhul tuleb annus vahele jätta ja mitte taas alustada ravi varem kui järgmisel plaanitud manustamiskorral, kui esinevad:

- parima korrigeeritud nägemisteravuse (*best-corrected visual acuity*, BCVA) halvenemine ≥ 30 tähte võrreldes viimase nägemisteravuse hindamisega;
- võrkkesta rebend;
- subretinaalne hemorraagia, mis haarab võrkkesta-tsentraallohu, või kui verevalumi suurus on $\geq 50\%$ kogu kahjustusalast;
- tehtud või kavandatud silmasisene operatsioon eelneva või järgneva 28 päeva jooksul.

Võrkkesta pigmentepiteeli rebend

Riskitegurite hulka, mida seostatakse võrkkesta pigmentepiteeli rebendi tekkega pärast VEGF-i vastast ravi märja AMD korral, kuuluvad ulatuslik ja/või tugev võrkkesta pigmentepiteeli irdumine. Ravi alustamisel brolutsizumabiga tuleb võrkkesta pigmentepiteeli rebendi riskiteguritega patsientide puhul olla ettevaatlik.

Regmatogeenne võrkkesta irdumine või kollatähni defektid

Regmatogeenne võrkkesta irdumisega 3. või 4. astme kollatähni defektidega patsientidel tuleb ravi lõpetada.

Süsteemsed toimed pärast intravitreaalset kasutamist

Pärast VEGF inhibiitorite intravitreaalset süstimist on teatatud süsteemsetest kõrvaltoimetest, sealhulgas silmaga mitteseotud hemorraagiad ja arteriaalsed trombemboolia juhud, ning esineb teoreetiline risk, et need on seotud VEGF inhibitsiooniga. Ohutuse andmed piirduvad ravi saanud AMD ja DME-ga patsientidega, kellel on viimase 3 kuu jooksul olnud insult, transitoorsed isheemilised atakid või infarkt. Antud patsiente tuleb ravida ettevaatusega.

Patsiendirühmad, mille kohta on piiratud andmed

Beovu ravi kohta diabeediga patsientidel, kelle HbA1c on suurem kui 10% või kellel on proliferatiivne diabeetiline retinopaatia, on piiratud hulgal andmeid. Samuti puudub kogemus Beovu ravist diabeediga patsientidel, kelle vererõhk ei ole kontrolli all. Raviarstil tuleb selliste patsientide ravimisel andmete puudumisega arvestada.

Naatriumisisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Polüsorbaat 80 sisaldus

Ravim sisaldab 0,01 mg polüsorbaat 80 ühes annuses (0,05 ml). Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Patsiente tuleb nõustada, et nad teavitaksid oma arsti, kui neil on teadaolevaid allergiaid.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad brolutsizumabiga ravimise ajal ja ravi lõpetamisel vähemalt ühe kuu jooksul pärast viimast brolutsizumabi annust kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Brolutsizumabi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Tiinetel *cynomolgus*-ahvidel läbi viidud loomkatsed ei näidanud kahjulikke toimeid reproduktiivsusele. Loomkatsete põhjal ei saa välistada kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Kuigi brolutsizumabi süsteemne ekspositsioon pärast silma manustamist on toimet mehhanismi tõttu väga väike, võib esineda kahjulik toime embrüofetaalsele arengule. Seetõttu ei tohi brolutsizumabi kasutada raseduse ajal, välja arvatud siis, kui oodatav kasu ületab võimalikku riski lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas brolutsizumab eritub rinnapiima. Reproduktsooniuuringus ei tuvastatud brolutsizumabi *cynomolgus*-ahvide rinnapiimas ega vastsündinute seerumis (vt lõik 5.3). Riski rinnaga toidetavatele vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Brolutsizumabi ei soovitata kasutada rinnaga toitmise ajal ja ravi lõpetamisel ei tohi alustada imetamist vähemalt ühe kuu jooksul pärast viimast brolutsizumabi annust. Rinnaga toitmise katkestamine või brolutsizumabiga ravimise katkestamine tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Reproduktsooni- või fertiilsusuuringuid ei ole läbi viidud. On näidatud, et VEGF-i inhibeerimine mõjutab folliikulite arengut, kollaskeha talitlust ja fertiilsust. VEGF-i inhibiitorite toimet mehhanismi alusel esineb võimalik risk naiste viljakusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Beovu mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet võimalike ajutiste nägemishäirete tõttu pärast intravitrealset süstimist ja sellega seotud silmade läbivaatust. Patsiendid ei tohi juhtida autot ega töötada masinatega, kuni nägemisfunktsioon ei ole piisavalt taastunud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Märq AMD

Märja AMD puhul moodustas kahes III faasi uuringus ohutusprofiili hindamiseks populatsiooni kokku 1088 brolutsizumabiga ravitud patsienti. Nendest 730 patsienti raviti soovitatava annusega 6 mg.

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed olid vähenenud nägemisteravus (7,3%), katarakt (7,0%), konjunktivaalne hemorraagia (6,3%) ja klaaskeha hõljumid (5,1%).

Kõige raskemad kõrvaltoimed olid pimesus (0,8%), endoftalmiit (0,7%), võrkkestaarteri oklusioon (0,8%) ja võrkkesta irdumine (0,7%).

DME

DME puhul moodustas kahes III faasi uuringus ohutusprofiili hindamiseks populatsiooni kokku 558 brolutsizumabiga ravitud patsienti. Nendest 368 patsienti raviti soovitatava annusega 6 mg.

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed olid katarakt (9,0%), konjunktivaalne hemorraagia (6,5%) ja silmasisese rõhu tõus (5,4%).

Kõige raskemad kõrvaltoimed olid katarakt (9,0%), võrkkesta veresoonte oklusioon (1,1%), võrkkestaarteri oklusioon (0,8%) ja endoftalmiit (0,5%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kliinilistes uuringutes Beovu manustamise järgselt täheldatud kõrvaltoimed on esitatud tabelis 1 allpool.

Kõrvaltoimed (tabel 1) on loetletud MedDRA organsüsteemi klassi alusel. Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed toodud sageduse järjekorras, kõige sagedam kõrvaltoime esimesena. Sageduse kategooriad iga kõrvaltoime jaoks on järgmised: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1 Kõrvaltoimete sagedused kliinilistes uuringutes

MedDRA organsüsteemi klass	Esinemissagedus*
Immuunsüsteemi häired	
Ülitundlikkus (sealhulgas urtikaaria, lööve, punetus, erüteem)	Sage
Silma kahjustused	
Nägemisteravuse vähenemine	Sage
Võrkkesta verejooks	Sage
Uveiit	Sage
Iridotsükliit	Sage
Iriit	Sage
Võrkkesta veresoonte oklusioon	Sage
Klaaskeha verejooks	Sage
Klaaskeha irdumine	Sage
Võrkkesta rebend	Sage
Katarakt	Sage
Konjunktivaalne verejooks	Sage
Klaaskeha hõljumid	Sage
Silmavalu	Sage
Silmasisese rõhu tõus	Sage
Konjunktiviit	Sage
Võrkkesta pigmentepiteeli rebend	Sage
Hägustunud nägemine	Sage
Sarvkesta abrasioon	Sage
Punktjas keratiit	Sage
Pimesus	Aeg-ajalt
Endoftalmiit	Aeg-ajalt
Võrkkesta irdumine	Aeg-ajalt
Konjunktivi hüperemia	Aeg-ajalt
Pisaravoolu suurenemine	Aeg-ajalt

Ebanormaalne tunne silmas	Aeg-ajalt
Võrkkesta pigmentepiteeli irdumine	Aeg-ajalt
Vitriit	Aeg-ajalt
Eesmise kambri põletik	Aeg-ajalt
Eesmise kambri hägu	Aeg-ajalt
Sarvkesta turse	Aeg-ajalt
Võrkkesta veresoonte põletik	Aeg-ajalt
Skleriit**	Aeg-ajalt
*Kõigi kõrvaltoimete sageduskategooria põhineb nAMD või DME peamiste III faasi koonduringute kõige konservatiivsemal esinemissagedusel. **Kaasa arvatud episkleriit.	

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Immunogeensus

Beovuga ravitavatel patsientidel esineb immuunvastuse võimalus.

Märg AMD

Pärast Beovu annustamist 88 nädala jooksul leiti ravi tõttu tekkinud brolutsizumabi vastased antikehad 23...25% patsientidest.

DME

Pärast Beovu annustamist 96 nädala jooksul leiti ravi tõttu tekkinud brolutsizumabi vastased antikehad 16...23% patsientidest.

Ravi tõttu tekkinud antikehadega AMD ja DME patsientidel täheldati suuremat silmasisese põletiku kõrvaltoimete arvu. Pärast uurimist leiti, et võrkkesta veresoonte põletik ja/või võrkkesta veresoonte oklusioon, mis tavapäraselt esines koos silmasisese põletikuga, on Beovu manustamisega seotud immuunvahendatud kõrvaltoimed (vt lõik 4.4). Brolutsizumabi vastaseid antikehi ei seostatud mõjuga kliinilisele efektiivsusele.

Ravimrühmale iseloomulikud kõrvaltoimed

Esineb teoreetiline risk arteriaalsete trombemboolia juhtude, sealhulgas insuldi ja müokardi infarkti tekkeks pärast VEGF inhibiitorite intravitreaalset süstimist. Brolutsizumabi kliinilistes uuringutes AMD ja DME-ga patsientidel täheldati madalat arteriaalsete trombemboolia juhtude esinemismäära. Brolutsizumabi ja võrdlusravimi ravirühmade vahel ei olnud suuri märkimisväärsed erinevusi.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamine soovitavast suurema süstemahuga võib suurendada silmasisest rõhku.

Üleannustamise korral tuleb seetõttu jälgida silmasisest rõhku ja alustada asjakohast ravi, kui raviarst peab seda vajalikuks.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: oftalmoloogias kasutatavad ained, neovaskularisatsioonivastased ained, ATC-kood: S01LA06

Toimemehhanism

Brolutsizumab on humaniseeritud monoklonaalse üheaheelalise antikeha fragment Fv (scFv) molekulmassiga ligikaudu 26 kDa.

Tõusnud signaliseerimistaset vaskulaarse endoteeli kasvufaktori A (VEGF-A) raja kaudu seostatakse silma patoloogilise angiogeneesi ja võrkkesta tursega. Brolutsizumab seondub suure afiinsusega VEGF-A isovormidega (nt VEGF₁₁₀, VEGF₁₂₁ ja VEGF₁₆₅), vältides sellega VEGF-A seondumist selle retseptoritega VEGFR-1 ja VEGFR-2. Inhibeerides VEGF-A seondumist, surub brolutsizumab alla endoteelirakkude paljunemist, vähendades sellega patoloogilist neovaskularisatsiooni ja veresoonte permeaablust.

Farmakodünaamilised toimed

Märg AMD

Uuringutes HAWK ja HARRIER olid mõõdetud soonkesta neovaskularisatsiooni (*choroidal neovascularisation*, CNV) iseloomustavad vere- ja vedelikulekkega seotud anatoomilised parameetrid osa haiguse aktiivsuse hindamisest, mis juhtisid raviotsuseid. Beovuga ravitud patsientidel täheldati tsentraalse alavälja paksuse (*central subfield thickness*, CST) vähenemist ja intraretinaalse/subretinaalse vedeliku (*intraretinal/subretinal fluid*, IRF/SRF) või subretinaalse pigmentepiteeli vedeliku (*sub-retinal pigment epithelium*, sub-RPE) olemasolu vähenemist juba 4 nädalat pärast ravi alustamist ning kuni 48. ja 96. nädalani.

16. nädalal oli CST vähenemine Beovuga ravitud patsientidel statistiliselt oluline võrreldes aflibertseptiga mõlemas uuringus (HAWK: -161 vs -134 mikronit; HARRIER: -174 vs -134 mikronit). See CST langus algväärtusega võrreldes oli statistiliselt oluline ka 48. nädalal (HAWK: -173 vs -144 mikronit; HARRIER: -194 vs -144 mikronit) ja säilis kuni mõlema uuringu lõpuni 96. nädalal (HAWK: -175 vs -149 mikronit; HARRIER: -198 vs -155 mikronit).

16. nädalal oli IRF ja/või sub-SRF vedelikuga patsientide osakaalu erinevus statistiliselt oluline ravis Beovuga võrreldes aflibertseptiga mõlemas uuringus (HAWK: 34% vs 52%; HARRIER: 29% vs 45%). See erinevus oli statistiliselt oluline ka 48. nädalal (HAWK: 31% vs 45%; HARRIER: 26% vs 44%) ja säilis kuni mõlema uuringu lõpuni 96. nädalal (HAWK: 24% vs 37%; HARRIER: 24% vs 39%).

16. nädalal oli sub-RPE vedelikuga patsientide osakaalu erinevus statistiliselt oluline ravis Beovuga võrreldes aflibertseptiga mõlemas uuringus (HAWK: 19% vs 27%; HARRIER: 16% vs 24%). See erinevus oli statistiliselt oluline ka 48. nädalal (HAWK: 14% vs 22%; HARRIER: 13% vs 22%) ja säilis kuni mõlema uuringu lõpuni 96. nädalal (HAWK: 11% vs 15%; HARRIER: 17% vs 22%).

Nendes uuringutes täheldati Beovuga ravitud patsientidel CNV kahjustuse suuruse vähenemist juba 12. nädalal ning 48. ja 96. nädalal pärast ravi alustamist.

DME

Uuringutes KESTREL ja KITE olid mõõdetud anatoomilised parameetrid osa haiguse aktiivsuse hindamisest, mis suunasid raviotsuseid. Beovuga ravitud patsientidel täheldati CST vähenemist ja IRF/SRF olemasolu vähenemist juba 4 nädalat pärast ravi alustamist ning kuni 52. nädalani. Need vähenemised püsisid kuni 100. nädalani.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Märg AMD

Beovu efektiivsust ja ohutust hinnati kahes randomiseeritud mitmekeskuselises topeltmaskeeritud aktiivse kontrolliga III faasi uuringus (HAWK ja HARRIER) neovaskulaarse (märja) AMD-ga patsientidel. Nendes uuringutes raviti kokku 1817 patsienti kahe aasta jooksul (1 088 said Beovut ja 729 võrdlusravimit aflibertsepti). Patsientide vanus oli vahemikus 50...97 aastat, keskmine vanus oli 76 aastat.

Mõlemas uuringus raviti brolutsizumabi saavaid patsiente pärast esimest kolme igakuist annust (0., 4. ja 8. nädalal) edasi iga 12 nädala järel koos võimalusega kohandada annustamisintervalli sagedusele iga 8 nädala tagant haiguse aktiivsuse alusel. Haiguse aktiivsust hindas arst esimese 12-nädalase intervalli jooksul (16. ja 20. nädalal) ning igal järgneval plaanitud 12-nädalase intervalliga ravivisiidil. Patsientidel, kellel oli haigus aktiivne (nt nägemisteravuse vähenemine, suurenenud CST ja/või IRF/SRF vedeliku või sub-RPE vedeliku olemasolu) ükskõik millisel neist visiitidest, kohandati raviintervalli 8 nädalale. Võrdlusravimit aflibertsepti manustati pärast esimest kolme igakuist annust intervalliga 8 nädalat.

Tulemused

Uuringute esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli parima korrigeeritud nägemisteravuse (BCVA) muutus võrreldes algsega 48. nädalal mõõdetuna diabeetilise retinopaatia varase ravi uuringu (EDTRS) täheskooriga ja esmane eesmärk oli näidata Beovu mittelhvemust võrreldes aflibertseptiga. Mõlemas uuringus näidati Beovu (manustatuna iga 12 nädala järel või iga 8 nädala järel) efektiivsuse mittelhvemust võrreldes 2 mg aflibertseptiga (manustatuna iga 8 nädala tagant). Esimese aasta jooksul täheldatud nägemisteravuse paranemine säilis teise aasta jooksul.

Mõlema uuringu üksikasjalikud tulemused on toodud tabelis 2 ning alloleval joonisel 1.

Tabel 2 Nägemisteravuse lõpptulemused 48. ja 96. nädalal III faasi uuringutes HAWK ja HARRIER

Efektiivsuse tulemusnäitaja	Nädal	HAWK			HARRIER		
		Beovu (n = 360)	Aflibertsept 2 mg (n = 360)	Erinevus (95% CI) brolutsizumab – aflibertsept	Beovu (n = 370)	Aflibertsept 2 mg (n = 369)	Erinevus (95% CI) brolutsizumab – aflibertsept
BCVA (mõõdetuna EDTRS-i täheskooriga) keskmise muutus võrreldes algsega	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)
Patsientide %, kelle nägemine paranes vähemalt 15 tähe võrra	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)
Patsientide %, kes kaotasid nägemisteravust (%) (≥ 15 tähe BCVA kaotust)	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: parim korrigeeritud nägemisteravus; puuduolevate andmete arvutamiseks kasutatakse viimaste vaatlusandmete edasikandmise (last observation carried forward, LOCF) meetodit.

EDTRS: diabeetilise retinopaatia varase ravi uuring

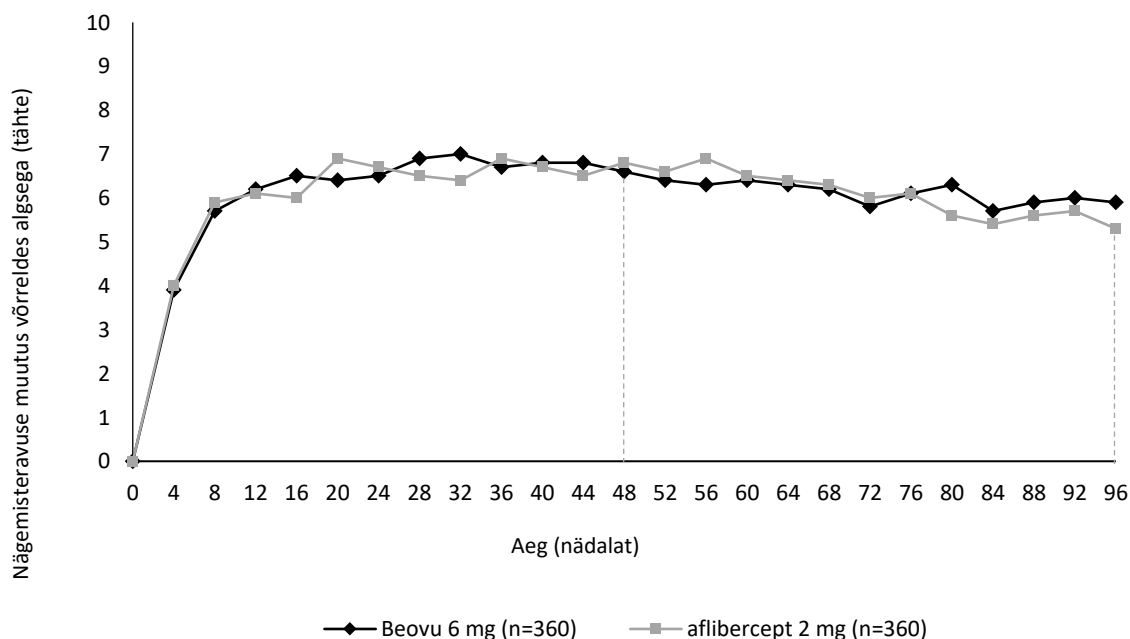
SE: standardviga

^{a)} P-väärtus, mis viitab mittelhvemuse hüpoteesile mittelhvemuse piiriga 4,0 tähte.

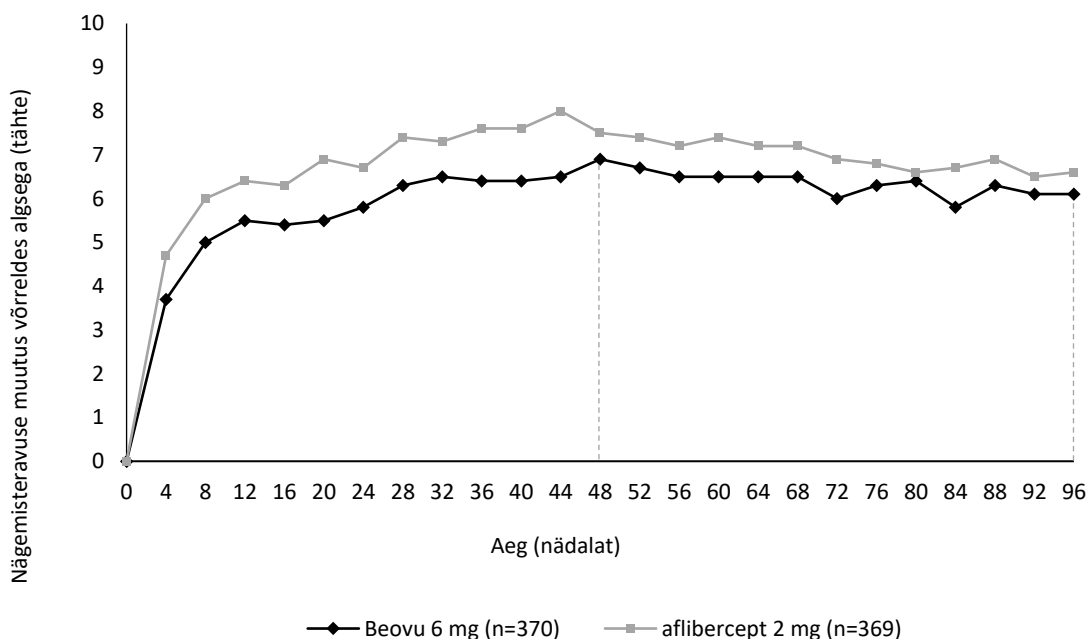
^{b)} Tähtis teisene tulemusnäitaja, mis arvestab Beovu ja aflibertsepti manustamise ajastuse erinevusi.

Joonis 1 Keskmise nägemisteravuse muutus uuringu algusest kuni 96. nädalani uuringutes HAWK ja HARRIER

HAWK



HARRIER



Nägemisteravuse paranemine saavutati 56% ja 51% patsientidest 48. nädalal, keda raviti Beovuga 12-nädalase annustamisintervalliga, ning 45% ja 39% patsientidest 96. nädalal vastavalt uuringutes HAWK ja HARRIER. Patsientide hulgast, keda peeti sobivaks 12-nädalase raviskeemi jaoks esimese 12-nädalase intervalli jooksul, jäid 85% ja 82% 12-nädalasele annustamisintervallile kuni 48. nädalani. Patsientidest, kelle raviintervall 48. nädalal oli 12 nädalat, jäid 82% ja 75% 12-nädalasele annustamisintervallile kuni 96. nädalani.

Ravitoimed hinnatavates alarühmades (nt vanus, sugu, rass, algne nägemisteravus, algne võrkkesta paksus, kahjustuse tüüp, kahjustuse suurus, vedeliku staatus) olid mõlemas uuringus üldiselt vastavuses üldpopulatsiooni tulemustega.

Haiguse aktiivsust hinnati nägemisteravuse muutuste ja/või anatoomiliste parameetrite, sealhulgas CST ja/või IRF/SRF-i või sub-RPE olemasolu järgi. Haiguse aktiivsust hinnati mõlema uuringu jooksul. Haiguse aktiivsuse anatoomilised parameetrid olid Beovu puhul vähenenud 48. nädalal ja 96. nädalal võrreldes aflibertseptiga (vt „Farmakodünaamilised toimed“).

Haiguse aktiivsusega patsientide osakaalu erinevus 16. nädalal oli statistiliselt oluline ravis Beovuga võrreldes aflibertseptiga (24% vs 35% uuringus HAWK, $p=0,0013$; 23% vs 32% uuringus HARRIER, $p=0,0021$).

Mõlemas uuringus näitas Beovu kliiniliselt olulist eelnevalt määratletud teise tulemusnäitaja suurenemist võrreldes algsega, tulemusnäitajaks oli riikliku silmainstituudi nägemisfunktsiooni küsimustiku (National Eye Institute *Visual Function Questionnaire*, NEI VFQ-25) kaudu patsientide endi teatatud lõpptulemused. Nende muutuste ulatus oli sarnane nendega, mida täheldati avaldatud uuringutes, mis vastas BCVA 15-tähelisele paranemisele. Patsientide endi teatatud soodsad lõpptulemused püsisid teisel aastal.

Beovu ja aflibertsepti vahel ei leitud kliiniliselt märkimisväärseid erinevusi algsest kuni 48. nädalani NEI VFQ-25 koguskooris ega allskoorides (üldine nägemine, silmavalu, lähitegevused, distantstegevused, sotsiaalne funktsioneerimine, vaimne tervis, rolliraskused, sõltuvus, autojuhtimine, värvinägemine ja perifeerne nägemine).

Uuringute HAWK ja HARRIER Beovu ravirühmade tulemusi, kus Beovu esimesed 3 annust (küllastusannused) manustati iga 4 nädala järel (igakuiselt), millele järgnes säilitusannus iga 12 või 8 nädala järel, korraldi populatsiooni farmakokineetilises/farmakodünaamilises mudeli simulatsiooniuringus, kus Beovud manustati esimesed 2 või 3 annust (küllastusannus) iga 6 nädala järel, millele järgnes säilitusannus iga 12 või 8 nädala järel.

Raviintervallide pikendamist säilitusravi ajal uuriti 64-nädalases kahe ravirühmaga randomiseeritud topeltmaskeeritud mitmekeskuselises IIIb faasi uuringus TALON, milles hinnati Beovu efektiivsust ja ohutust võrdluses 2 mg aflibertseptiga neovaskulaarse (märja) AMD-ga patsientidel.

737 patsienti randomiseeriti 1:1 suhtes kas 6 mg brolutsizumabi või 2 mg aflibertsepti rühma. Kummagi ravirühma patsiendid said esimesed kolm annust iga 4 nädala järel, millele järgnes üks annus 8 nädala järel. Seejärel kohandati raviintervallid 8, 12 või 16 nädalale kuni 60. või 62. nädalani.

Beovu ja 2 mg aflibertsepti rühmade keskmine BCVA muutus 64. nädalal võrreldes algse tulemusega oli vastavalt +4,7 ETDRS tähte ja +4,9 ETDRS tähte.

Raviintervallide 64. nädala tulemused on toodud Tabelis 3.

Tabel 3 Viimane raviintervall ilma haiguse ägenemiseta: patsientide osakaal 64. nädalal

Raviintervall (nädalad)	Ravirühm	
	Brolutsizumab 6 mg n=366	Aflibertsept 2 mg n=181
4	23,2%	41,8%
8	26,0%	22,0%
12	22,4%	23,9%
16	28,4%	12,2%

255 TALON-uuringu lõpetanud isikut, kes kaasati 56-nädalasse avatud ühe ravirühmaga TALONI jätku-uuringusse, raviti brolutsizumabiga ilma küllastusannuseta raviintervalli pikendamise võimalusega kuni 20 nädalani.

56. nädalal oli enam kui 50%-l 237-st isikust, kes olid saanud vähemalt kaks annust, raviintervall kohandatud 16-le (24,9%) või 20-le (28,7%) nädalale, neil ei olnud tekkinud haiguse ägenemist ning nägemisteravus oli säilinud kogu uuringu vältel.

DME

Beovu efektiivsust ja ohutust hinnati kahes randomiseeritud mitmekeskuselises topeltmaskeeritud aktiivse kontrolliga III faasi uuringus (KESTREL ja KITE) diabeetilisest maakula ödeemist tingitud nägemiskahjustusega patsientidel. Nendes uuringutes raviti kokku 926 patsienti kahe aasta jooksul (558 said brolutsizumabi ja 368 said 2 mg aflibertsepti). Patsientide vanus oli vahemikus 23...87 aastat, keskmine vanus oli 63 aastat.

Mõlemas uuringus raviti brolutsizumabi saavaid patsiente pärast esimest viit annust (0., 6., 12., 18. ja 24. nädalal) edasi iga 12 nädala järel koos võimalusega kohandada annustamisintervalli sagedusele iga 8 nädala tagant haiguse aktiivsuse alusel. Haiguse aktiivsust hindas arst esimese 12-nädalase intervalli jooksul (32. ja 36. nädalal) ning igal järgneval plaanitud ravivisiidil. Patsientidel, kellel oli haigus aktiivne (nt nägemisteravuse vähenemine, suurenenud CST) ükskõik millisel neist visiitidest, kohandati raviintervalli 8 nädalale. Uuringu KITE teisel aastal pikendati aktiivse haiguseta patsientidel raviintervalli 16 nädala pikkuseks. Võrdlusravimit aflibertsepti manustati pärast esimest viit igakuist annust intervalliga 8 nädalat.

Tulemused

Uuringute esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli BCVA muutus võrreldes algsega 52. nädalal mõõdetuna EDTRS täheskooriga ja esmane eesmärk oli näidata Beovu mittehalvemust võrreldes 2 mg aflibertseptiga. Mõlemas uuringus näidati Beovu (manustatuna iga 12 nädala järel või iga 8 nädala järel) efektiivsuse mittehalvemust võrreldes 2 mg aflibertseptiga (manustatuna iga 8 nädala tagant).

KESTREL ja KITE tulemused näitasid ka teiseses tulemusnäitajas (keskmine BCVA muutus võrreldes algsega ajavahemikus 40...52. nädalat) Beovu mittehalvemust võrreldes 2 mg aflibertseptiga.

Esimesel aastal saavutatud nägemisteravuse paranemine püsis teisel aastal.

Mõlema uuringu üksikasjalikud tulemused on toodud tabelis 4 ning alloleval joonisel 2.

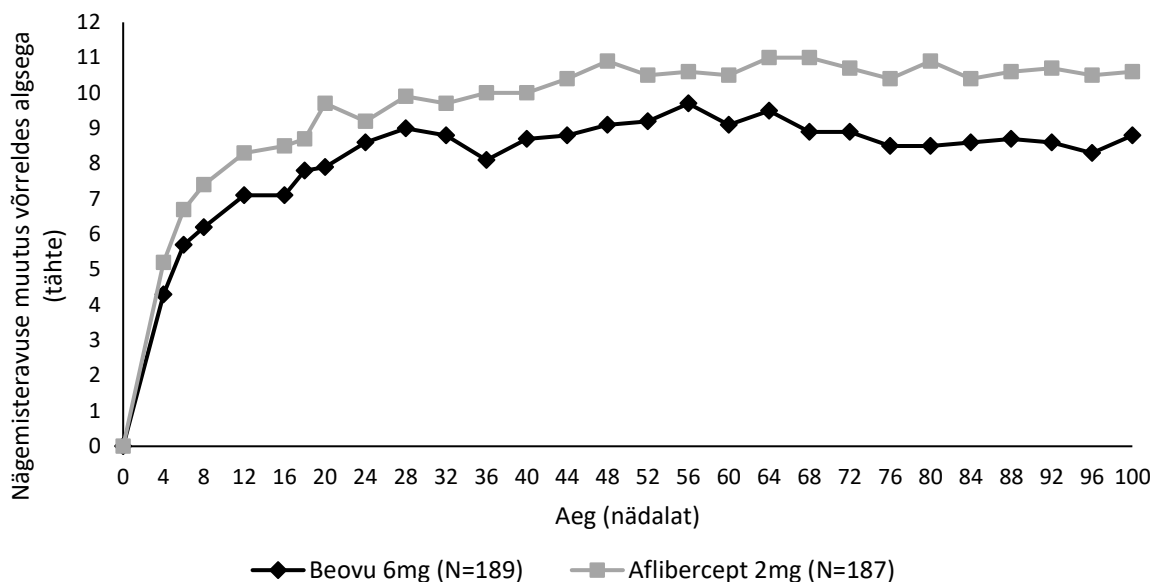
Tabel 4 Nägemisteravuse lõpptulemused 52. ja 100. nädalal III faasi uuringutes KESTREL ja KITE

Efektiivsuse tulemusnäitaja	Nädal	KESTREL			KITE		
		Beovu (n=189)	Aflibertsept 2 mg (n=187)	Erinevus (95% CI) brolutsizumab – aflibertsept	Beovu (n=179)	Aflibertsept 2 mg (n=181)	Erinevus (95% CI) brolutsizumab – aflibertsept
BCVA (mõõdetuna EDTRS-i täheskooriga) keskmine muutus võrreldes algsega	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)

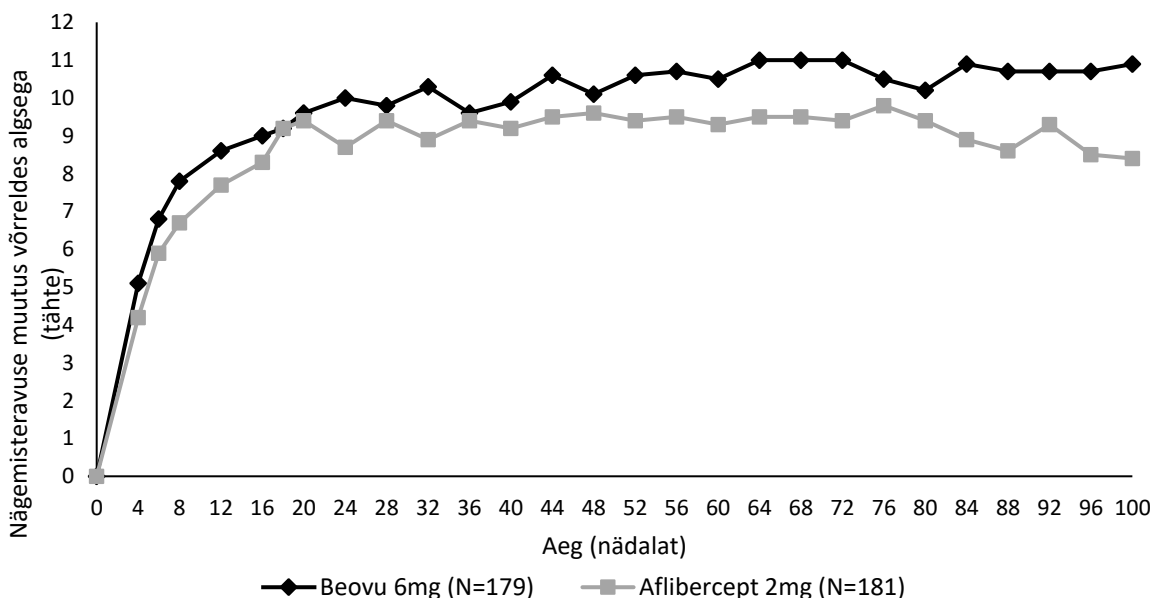
Patsientide %, kelle nägemine paranes vähemalt 15 tähe võrra BCVA-s võrreldes algsega või kelle BCVA $\geq$ 84 tähte (%)	52	36,0	40,1	-4,1 (-13,3...5,9)	46,8	37,2	9,6 (-0,4...20,2)
	100	39,2	42,2	-3,0 (-12,5...6,3)	50,4	36,9	13,6 (3,3...23,5)
BCVA: parim korrigeeritud nägemisteravus; BCVA hinnangud pärast alternatiivse DME raviga alustamist uuringusilmas tsenseeriti ja asendati viimase väärtusega enne nimetatud alternatiivse raviga alustamist. ETDRS: diabeetilise retinopaatia varajase ravi uuring (<i>early treatment diabetic retinopathy study</i>) LS: vähimruudud SE: standardviga ^a P-väärtus, mis viitab mittehalvemuse hüpoteesile mittehalvemuse piiriga 4,0 tähte.							

Joonis 2 Keskmise nägemisteravuse muutus uuringu algusest kuni 100. nädalani uuringutes KESTREL and KITE

KESTREL



KITE



Nägemisteravuse paranemine saavutati 55% ja 50% patsientidest 52. nädalal, keda raviti Beovuga 12-nädalase annustamisintervalliga, ning 44% ja 37% patsientidest 100. nädalal, keda raviti Beovuga 12-nädalase või 12-nädalase/16-nädalase annustamisintervalliga vastavalt uuringutes KESTREL ja KITE. Patsientide hulgast, keda peeti sobivaks 12-nädalase raviskeemi jaoks esimese 12-nädalase intervalli jooksul, jäid ligikaudu 70% vähemalt 12-nädalasele annustamisintervallile kuni 100. nädalani mõlemas uuringus. Uuringus KITE raviti 100. nädalal 25% patsientidest Beovuga 16-nädalase annustamisintervalliga.

Ravitoimed hinnatavates alarühmades (nt vanus, sugu, algne HbA1c, algne nägemisteravus, algne tsentraalse alavälja paksus, DME kahjustuse tüüp, DME kestus alates diagnoosi saamisest, võrkkesta vedeliku staatus) olid mõlemas uuringus üldiselt vastavuses üldpopulatsiooni tulemustega.

Uuringutes KESTREL ja KITE hinnati haiguse aktiivsust kogu uuringu jooksul nägemisteravuse muutuste ja/või anatoomiliste parameetrite, sealhulgas CST ja/või IRF/SRF-i olemasolu järgi. CST vähenemine võrreldes algväärtusega püsis 100. nädalani. 100. nädalal oli IRF/SRF-iga patsientide osakaal väiksem Beovuga ravitud patsientide hulgas (42% ja 41% vastavalt uuringutes KESTREL ja KITE) võrreldes patsientidega, keda raviti 2 mg aflibertseptiga (54% ja 57% vastavalt uuringutes KESTREL ja KITE).

Uuringutes KESTREL ja KITE hinnati diabeetilise retinopaatia raskusastet (*diabetic retinopathy severity score*, DRSS). Ravi alguses oli 98,1%-l patsientidest nii KESTREL kui KITE uuringus mõõdetavad DRSS tulemused. Koondanalüüsi põhjal näitas Beovu mittehalvemust võrreldes 2 mg aflibertseptiga selle osakaalu uuritavate puhul, kellel esines vähemalt 2-astmeline DRSS paranemine 52. nädalal võrreldes algväärtusega, kasutades 10%-list mittehalvemusmäära. Hinnangulised osakaalud olid 28,9% ja 24,9% vastavalt Beovu ja 2 mg aflibertsepti puhul, mis teeb ravi erinevuseks 4,0% (95% CI: [-0,6...8,6]). 100. nädalal oli patsientide osakaal, kellel oli DRSS-i skoor ≥ 2 -astmeline paranemine algtasemest 100. nädalani, 32,8% Beovud ja 29,3% 2 mg aflibertsepti saanud patsientidel uuringus KESTREL ning 35,8% Beovud ja 31,1% 2 mg aflibertsepti saanud patsientidel uuringus KITE.

Lapsed

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama Beovuga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta neovaskulaarse AMD ja DME korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Beovut manustatakse otse klaaskehasse paikse toime esilekutsumiseks silmas.

Imendumine ja jaotumine

Pärast 6 mg brolutsizumabi annuse intravitreaalset manustamist nAMD-ga patsientidele oli vaba brolutsizumabi $C_{\max}$ -i geomeetriline keskmine 49,0 ng/ml (vahemik: 8,97...548 ng/ml) ja saavutati 1 päevaga.

Biotransformatsioon ja eritumine

Brolutsizumab on monoklonaalse antikeha fragment ja metabolismi uuringuid ei ole sellel läbi viidud. Eeldatavalt eemaldatakse vaba brolutsizumab kui üheaheelalise antikeha fragment sihtmärk-vahendatud seondumise kaudu vaba endogeense VEGF-ga, passiivsel eritumisel neerudega ja proteolüüsi teel ainevahetuse kaudu.

Pärast intravitreaalseid süste eritus brolutsizumab näiva süsteemse poolväärtusajaga $4,3 \pm 1,9$ päeva. Ligikaudu 4 nädalat pärast annustamist olid kontsentratsioonid enamikul patsientidest tavaliselt määramispiiri lähedal või sellest väiksemad ($< 0,5$ ng/ml). Iga 4 nädala järgsel intravitreaalsel manustamisel ei kuhjunud brolutsizumab seerumis.

Patsientide erirühmad

Eakad patsiendid

Uuringus, mis viidi läbi 22 patsiendil vanuses 65...74 aastat, 18 patsiendil vanuses 75...84 aastat ja 3 patsiendil vanuses ≥ 85 aastat, ei esinenud olulisi erinevusi süsteemses farmakokineetikas pärast intravitreaalset süsti.

Neerukahjustus

Brolutsizumabi süsteemset farmakokineetikat hinnati normaalse neerutalitlusega (≥ 90 ml/min [n=21]), kerge ($60... < 90$ ml/min [n = 22]) või mõõduka ($30... < 60$ ml/min [n = 7]) neerukahjustusega nAMD-ga patsientidel. Ehkki keskmised süsteemsed kliirensi väärtused kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel olid üldiselt madalamad kui normaalse neerutalitlusega patsientidel, ei täheldatud kerge või mõõduka neerukahjustuse olulist mõju brolutsizumabi üldisele süsteemsele ekspositsioonile. Raske neerukahjustusega (< 30 ml/min) patsiente ei ole uuritud.

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole brolutsizumabi uuritud. Kerge kuni raske maksakahjustus ei tohiks mõjutada brolutsizumabi üldist süsteemset ekspositsiooni, sest ainevahetus toimub proteolüüsi kaudu ega sõltu maksatalitlusest.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Uuringuid brolutsizumabi kartsinogeense või mutageense potentsiaali kohta ei ole tehtud.

Tiinetele *cynomolgus*-ahvidele manustati brolutsizumabi klaaskehasisese süstiga üks kord iga 4 nädala järel annusetasemel, mille tulemusena saavutatud maksimaalsed süsteemse ekspositsiooni väärtused olid 6 korda kõrgemad kõige suuremast soovitatavast annusest inimesel (seerumi C_{max} -i põhjal). Toimet embrüofetaalsele arengule, rasedusele või sünnitusele, ega järglaste elulemusele, kasvule või sünnijärgsele arengule ei täheldatud. Sellegipoolest, tuginedes selle farmakoloogilisele toimele, tuleb brolutsizumabi pidada potentsiaalselt teratogeenseks ja embrüo-lootetoksiliseks.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumtsitraat
Sahharoos
Polüsorbaat 80
Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

Süstel: 2 aastat
Viaal: 2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Süstel

Hoida külmkapis ($2\text{ °C}...8\text{ °C}$).
Mitte lasta külmuda.
Hoida süstlit suletud blistris ja välispakendis valguse eest kaitstult.
Enne kasutamist võib avamata blistrit hoida toatemperatuuril (kuni 25 °C) kuni 24 tundi.

Viaal

Hoida külmkapis ($2\text{ °C}...8\text{ °C}$).
Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

Enne kasutamist võib avamata viaali hoida toatemperatuuril (kuni 25 °C) kuni 24 tundi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Süstel

0,165 ml steriilset lahust süstlis (I tüüpi klaas), millel on bromobutüülkummist kolb ja süstlakate, mis koosneb hallist bromobutüülkummist otsakattega valgest jäigast turvakorgist ja Luer-lukuga adapterist. Süstlil on kolvivars ja lilla sõrmetugi ning see on pakitud hermeetilisse blistrisse.

Pakendis on 1 süstel.

Viaal

0,23 ml steriilset lahust 2 ml-s klaasviaalis, mis on suletud kattega kummist punnkorgi ja alumiiniumümbrisega, millel on lilla plastist eemaldatav kate.

Pakendis on 1 viaal ja 1 nüri filternõel (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, 5 µm).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Süstel

Süstel sisaldab soovitatavast 6 mg annusest rohkem. Tervet süstlis olevat kogust (0,165 ml) ei tohi kasutada. Üleliigne ravim tuleb enne manustamist süstlist väljutada. Terve süstlis oleva koguse manustamine võib põhjustada üleannustamist. Õhumullide ja liigse ravimi väljutamiseks vajutage aeglaselt kolvivarrele, kuni kummist kolvi ümara osa serv on joondatud süstlil oleva musta annustamisjoonega (vastab 0,05 ml-le, st 6 mg-le brolutsizumabile).

Pärast külmkapist väljavõtmist ja enne manustamist tuleb lahust visuaalselt kontrollida. Kui on nähtavaid osakesi või täheldate hägusust, ei tohi süstlit kasutada ja tuleb järgida asjakohaseid protseduure ravimi väljavahetamiseks.

Süstel on steriilne ja mõeldud ainult ühekordseks kasutuseks. Mitte kasutada, kui pakend või süstel on kahjustatud või ravim on aegunud. Üksikasjalikud kasutusjuhised on toodud pakendi infolehes.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Viaal

Viaal sisaldab soovitatavast 6 mg annusest rohkem. Tervet viaalis olevat kogust (0,23 ml) ei tohi kasutada. Üleliigne ravim tuleb enne manustamist süstlast väljutada. Terve viaalis oleva koguse süstimine võib põhjustada üleannustamist. Süstitavat annust tuleb korrigeerida kuni 0,05 ml annusemärgini, st 6 mg brolutsizumabi.

Pärast külmkapist väljavõtmist ja enne manustamist tuleb lahust visuaalselt kontrollida. Kui on nähtavaid osakesi või täheldate hägusust, ei tohi viaali kasutada ja tuleb järgida asjakohaseid väljavahetamise protseduure.

Viaali sisu ja filternõel on steriilsed ja mõeldud ainult ühekordseks kasutuseks. Mitte kasutada, kui pakend, viaal ja/või nõel on kahjustatud või ravim on aegunud. Üksikasjalikud kasutusjuhised on toodud pakendi infolehes.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1417/001-002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 13. veebruar 2020
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 19. september 2024

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Biooloogilis(t)e toimeaine(te) tootja(te) nimi (nimed) ja aadress(id)

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Austria

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Šveits

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Süstelahus süstlis

Novartis Manufacturing NV
Rijksweg 14
2870 Puurs-Sint-Amans
Belgia

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
90429 Nürnberg
Saksamaa

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Saksamaa

Süstelahus

Novartis Manufacturing NV
Rijksweg 14
2870 Puurs-Sint-Amans
Belgia

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
90429 Nürnberg
Saksamaa

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

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Saksamaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Enne turustamise algust igas liikmesriigis peab müügiloa hoidja (MLH) kokku leppima vastava riigi pädeva asutusega hariduslikus programmis.

MLH peab tagama, et pärast arutelusid ja kokkuleppeid riigi pädeva asutusega igas liikmesriigis, kus Beovut turustatakse, jagatakse kõikidesse silmakliinikutesse, kus Beovut kavatsetakse kasutada, patsiendi juhendi kirjalik ja kuulatav versioon, sealhulgas põhisõnumitena:

- mis on ealine neovaskulaarne (märg) maakula degeneratsioon ja diabeetiline maakula ödeem;
- mis on Beovu, selle toimemehhanism, manustamisviis ja soovitatav ravi tulemus;
- millised sammud järgnevad ravile Beovuga;
- riskide kirjeldus, sealhulgas tõusnud silmasisene rõhk, silmasisene põletik, võrkkesta veresoonte põletik ja/või võrkkesta veresoonte oklusioon, võrkkesta irdumine ja võrkkesta rebend ning endoftalmiit, nende põhilised nähud ja sümptomid; immunogeensuse nähud ja sümptomid;
- soovitusel jälgimiseks ja kohustuslikud uuringud: pärast intravitreaalset süsti: tõusnud silmasisese rõhu ja nägemisnärvi diski perfusiooni mõõtmine;
- millal ja kuidas pöörduda kohese abi saamiseks arsti poole.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP – SÜSTEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Beovu 120 mg/ml süstelahus süstlis
brolocizumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel 0,165 ml lahusega sisaldab 19,8 mg brolutsizumabi (120 mg/ml).

3. ABIAINED

Abiained: naatriumtsitraat, sahharoos, polüsorbaat 80, naatriumhüdroksiid, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

1 x 0,165 ml süstel
Sisaldab ühte annust 6 mg/0,05 ml.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravitreaalne
Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Steriilse blistri avamisel ja sellele järgnevalt järgige aseptika nõudeid.
Korrigeerige annust 0,05 ml annustamisjooneni.
Üleliigne ravim tuleb enne manustamist süstlist väljutada.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida süstlit suletud blistris ja välispakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1417/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ÄRATÕMMATAV SILT, MIS ON KINNITATUD KARBI SISEKAANELE – SÜSTEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Beovu

2. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

3. PARTII NUMBER

Lot

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
FOOLIUMBLISTER – SÜSTEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Beovu 120 mg/ml süstelahus süstlis
brolocizumabum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novartis Europharm Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

0,165 ml

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

SILT – SÜSTEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Beovu 120 mg/ml süstevedelik
brolocizumabum
Intravitreaalne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

19,8 mg/0,165 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP – VIAAL****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Beovu 120 mg/ml süstelahus
brlucizumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal 0,23 ml lahusega sisaldab 27,6 mg brolutsizumabi (120 mg/ml).

3. ABIAINED

Abiained: naatriumtsitraat, sahharoos, polüsorbaat 80, naatriumhüdroksiid, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**Süstelahus**

1 x 0,23 ml viaal, 1 filternõel.
Sisaldab ühte annust 6 mg/0,05 ml.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravitreaalne
Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Viaali avamisel ja sellele järgnevalt järgige aseptika nõudeid.
Korrigeerige annust 0,05 ml.
Üleliigne ravim tuleb enne manustamist süstlast väljutada.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1417/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

SILT – VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Beovu 120 mg/ml süstevedelik
brolocizumabum
Intravitreaalne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

27,6 mg/0,23 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Beovu 120 mg/ml süstelahus süstlis brolutsizumab (*brolucizumabum*)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

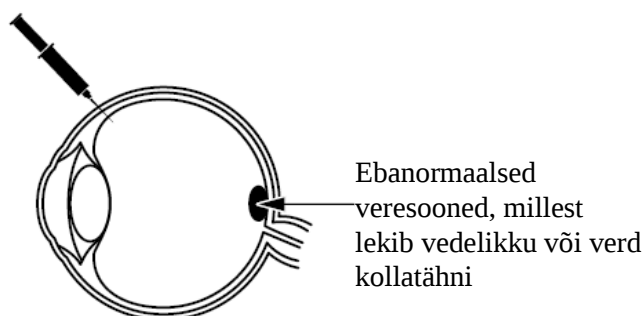
Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Beovu ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Beovu kasutamist
3. Kuidas Beovut kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Beovut säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Beovu ja milleks seda kasutatakse

Mis Beovu on

Beovu sisaldab toimeainena brolutsizumabi, mis kuulub ravimite hulka, mida nimetatakse neovaskularisatsioonivastasteks ravimiteks. Beovut süstib silma arst, et ravida silmahaigusi, mis võivad mõjutada teie nägemist.



Milleks Beovut kasutatakse

Beovut kasutatakse silmahaiguste raviks täiskasvanutel, mis tekivad siis, kui kollatähni alla tekivad ja kasvavad ebanormaalsed veresooned. Maakula ehk kollatähn, mis asub silma tagaosas, vastutab selge nägemise eest. Neist ebanormaalsest veresoontest võib silma lekkida vedelikku või verd ja see võib häirida kollatähni talitlust, mille tulemuseks on haigused, mis võivad põhjustada nägemise halvenemist, nagu:

- ealise kollatähni degeneratsiooni märg vorm (märg AMD, *age-related macular degeneration*);
- diabeetiline kollatähni turse (*diabetic macular oedema*, DME).

Kuidas Beovu toimib

Beovu võib aeglustada haiguse progresseerumist ja sellega säilitada või isegi parandada teie nägemist.

2. Mida on vaja teada enne Beovu kasutamist

Beovut ei tohi kasutada

- kui olete brolutsizumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;

- kui teil on silmas või selle ümbruses aktiivne või kahtlustatav infektsioon;
- kui teie silmas esineb punetus või valu (silmapõletik).

Kui ükskõik mis neist kehtib teie kohta, rääkige sellest oma arstile. Teile ei tohi manustada Beovut.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Beovu kasutamist pidage nõu oma arstiga, kui teie kohta kehtib ükskõik milline järgnevatest:

- kui teil on glaukoom (silmasisund, mida põhjustab tavaliselt kõrge rõhk silmas);
- kui te olete varem näinud valgussähvatusi või hõljumeid (tumedad hõljuvad täpid) ning kui hõljumite suurus ja arv on äkki suurenenud;
- kui teile on viimase 4 nädala jooksul tehtud silmaoperatsioon või kui silmaoperatsioon on plaanitud nelja järgmise nädala jooksul;
- kui teil on kunagi esinenud silmahaigusi või teie silmi on ravitud;
- kui teil on viimasel aastal esinenud äkki tekkinud nägemiskaotus silma tagaosas veresoonte ummistumise tõttu (võrkkesta veresoonte oklusioon) või silma tagaosas veresoonte põletikku (võrkkesta veresoonte põletik).

Rääkige kohe oma arstile, kui teil:

- tekib silmapunetus, silmavalu, suurenenud ebamugavustunne silmas, silmapunetuse süvenemine, nägemise ähmastumine või halvenemine, väikeste osakeste suurenenud arv nägemisväljas, suurenenud valgustundlikkus;
- tekib äkki nägemiskaotus, mis võib olla võrkkesta veresoonte oklusiooni märk.

Ükskõik millise ülaltoodud sümptomi tõttu võib teie arst ravi Beovuga lõpetada.

Lisaks on oluline teada, et:

- Beovu ohutust ja efektiivsust manustamisel mõlemasse silma samal ajal pole veel uuritud ja selline manustamine võib tõsta kõrvaltoimete esinemise riski;
- süsted Beovuga võivad mõnel patsiendil põhjustada silmarõhu (silmasisese rõhu) tõusu 30 minuti vältel pärast süstimist. Teie arst jälgib seda pärast iga sütet;
- teie arst kontrollib, kas teil on teisi riskifaktoreid, mis võivad suurendada ühe silmapõhja kihi rebendi või irdumise tekke võimalust (võrkkesta irdumine või rebend ja võrkkesta pigmentepiteeli irdumine või rebend), ning siis tuleb Beovut ettevaatusega manustada.

Esineb võimalus, et VEGF inhibiitorite, Beovule sarnaste ravimite süsteemne manustamine on seotud veresooni ummistavate verehüüvete (arteriaalsete trombemboolia juhtude) tekke riskiga, mis võib viia südamerabanduse või insuldini. Esineb selliste juhtude teoreetiline tekkerisk pärast Beovu silma süstimist.

Lapsed ja noorukid

Beovut ei kasutata lastel ja alla 18-aastastel noorukitel.

Muud ravimid ja Beovu

Teatage oma arstile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Ravi ajal Beovuga ja vähemalt ühe kuu jooksul pärast ravi lõpetamist Beovuga ei soovitata imetada, sest ei ole teada, kas Beovu eritub inimese rinnapiima.

Ravi ajal ja vähemalt ühe kuu jooksul pärast ravi lõpetamist Beovuga peavad rasestumisvõimelised naised kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit. Kui te rasestute ravi ajal või arvate, et olete rase, rääkige sellest kohe oma arstile. Beovut ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui võimalik kasu kaalub üles võimaliku riski sündimata lapsele.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Pärast Beovu süstimist võivad teil esineda ajutised nägemisprobleemid (näiteks nägemise hägustumine). Ärge juhtige autot ega kasutage masinaid, kuni need esinevad.

Beovu sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühe annuse kohta, see tähendab on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Beovu sisaldab polüsorbaate

Ravim sisaldab 0,01 mg polüsorbaat 80 ühes annuses (0,05 ml). Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

3. Kuidas Beovut kasutada

Kui palju ja kui sageli Beovut manustatakse

Soovitav annus on 6 mg brolutsizumabi.

Märg AMD

Ravi alustamine (nimetatakse ka küllastusannuseks)

- Esimese 3 kuu jooksul saate iga kuu ühe süsti.
- Esimese kahe annuse puhul võite alternatiivselt saada ühe süsti iga 6 nädala järel. Teie arst otsustab vastavalt teie silma(de) seisundile, kas te vajate kolmandat süsti 12 nädalat pärast ravi algust.

Säilitusravi

- Seejärel võite saada ühe süsti iga 3 kuu järel. Teie arst määrab teie raviintervalli silma seisundi alusel, mõned patsiendid võivad vajada ravi iga 2 kuu järel. Sõltuvalt teie silma seisundist võib teie arst raviintervalli pikendada või lühendada kuni 1 kuu korraga. Pikemalt kui 5 kuud kestvate raviintervallide kohta on piiratud hulgal andmeid. Raviintervall kahe Beovu annuse vahel ei tohi olla lühem kui 2 kuud.

RAVI ALUSTAMINE (NIMETATAKSE KA KÜLLASTUSANNUSEKS)

3 ANNUST,
ÜKS IGA



NÄDALA JÄREL

Esimese 3 süsti
puhul, 1 süst iga 4
nädala järel

VOI

2 ANNUST,
ÜKS IGA



NÄDALA JÄREL

Esimese 2 annuse
puhul, 1 süst iga 6
nädala järel

Teie arst otsustab vastavalt teie
silma(de) seisundile, kas te vajate
kolmandat süsti 12 nädalat pärast
ravi algust

SÄILITUSRAVI

IGA

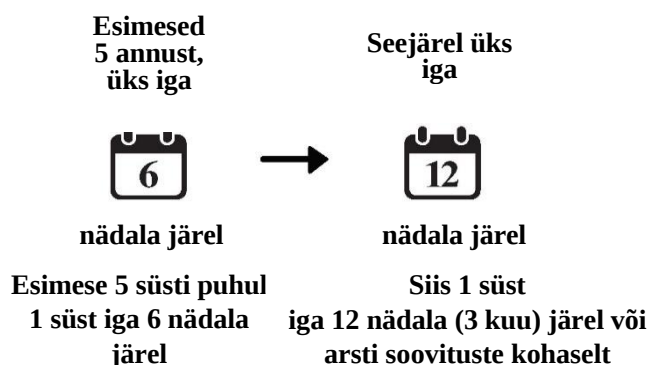


NÄDALA JÄREL

Seejärel 1 süst iga 12 nädala
(3 kuu) järel või vastavalt
teie arsti soovitusel

DME

- Esimesed viis süsti saate iga kuue nädala järel ühe süsti kaupa.
- Seejärel võite saada ühe süsti iga 3 kuu järel. Teie arst määrab teie raviintervalli silma seisundi alusel. Mõned patsiendid võivad vajada ravi iga 2 kuu järel. Mõned patsiendid võivad saada ravi iga 4 kuu järel.



Manustamisviis

Silmaarst süstib Beovut silma (intravitreaalselt).

Enne süstimist puhastab teie arst infektsiooni vältimiseks hoolikalt silma. Samuti tilgutab arst teile silma paikset tuimestit silma tuimastamiseks, et vähendada või vältida valu süstist.

Kui kaua kestab ravi Beovuga

Beovud kasutatakse krooniliste silmahaiguste raviks, mis vajavad pikaajalist ravi, kestes kuid või aastaid. Teie arst kontrollib regulaarsetel plaanitud visiitidel, kas ravi toimib. Arst võib samuti kontrollida teie silmi süstetevahelisel ajal. Kui teil on küsimusi selle kohta, kaua te Beovut saate, rääkige oma arstiga.

Enne ravi lõpetamist Beovuga

Pidage enne ravi lõpetamist nõu oma arstiga. Ravi lõpetamine võib suurendada teie nägemiskaotuse riski ja teie nägemine võib halveneda.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Beovu süstimise kõrvaltoimed on põhjustatud ravimist endast või süstimisprotseduurist ja need mõjutavad peamiselt silma.

Mõned kõrvaltoimed võivad olla rasked

Pöörduge kohe arsti poole, kui teil tekib mõni alljärgnev allergilise reaktsiooni, põletiku või infektsiooni näht:

- äkki tekkiv nägemise halvenemine või muutus;
- valu, suurenenud ebamugavus, silmapunetuse süvenemine.

Kui teil esineb mingeid raskeid kõrvaltoimeid, **rääkige sellest kohe oma arstile.**

Muud võimalikud kõrvaltoimed

Allpool on loetletud muud kõrvaltoimed, mis võivad esineda pärast ravi Beovuga.

Enamik kõrvaltoimetest on kerged kuni mõõdukad ja kaovad tavaliselt nädala jooksul pärast süsti.

Kui need kõrvaltoimed muutuvad raskeks, pöörduge oma arsti poole.

Sage: võib esineda kuni 1 inimesel 10-st

- silma seina keskmise kihi põletik (uveiit);
- silmasisese geelitaolise aine irdumine (klaaskeha irdumine);
- võrkkesta (silma tagaosas paiknev osa, mis tuvastab valgust) või ühe selle kihi rebend (võrkkesta pigmentepiteeli rebend);
- nägemisteravuse vähenemine (langenud nägemisteravus);
- võrkkesta verejooks (reetina verejooks);
- vikerkesta, silma värvilise osa põletik (iriit);
- vikerkesta ja ümbritseva koe põletik silmas (iridotsükliit);
- äkki tekkiv nägemiskaotus silma tagaosa veresoonte ummistumise tõttu (võrkkesta veresoonte oklusioon);
- verejooks silmas (klaaskeha verejooks);
- silmaläätse hägustumine (kae);
- verejooks silma välmise kihi väikestest veresoontest (konjunktivaalne verejooks);
- liikuvad täpid silme ees (klaaskeha hõljumid);
- silmavalu;
- rõhu tõus silmas (silma siserõhu suurenemine);
- silmavalge punetus (konjunktiviit);
- hägune või ebaselge nägemine;
- sarvkesta kriimustused, vikerkesta katva silmamuna läbipaistva kihi kahjustused (sarvkesta abrasioonid);
- vikerkesta katva silmamuna läbipaistva kihi kahjustused (punktjas keratiit);
- allergilised reaktsioonid (ülitundlikkus).

Aeg-ajalt: võib esineda kuni 1 inimesel 100-st

- silmasisene raske põletik (endoftalmiit);
- pimesus;
- äkki tekkiv nägemiskaotus silmas oleva arteri ummistumise tõttu (võrkkestaarteri oklusioon);
- võrkkesta irdumine;
- silmapunetus (konjunktiiivi hüperemia);
- suurenenud pisaravoolus (suurenenud lakrimatsioon);
- ebanormaalne tunne silmas;
- reetina ühe kihi irdumine (võrkkesta pigmentepiteeli irdumine);
- silmasisese geelitaolise aine põletik (vitriit);
- silma eesosa põletik (eeskambri põletik või hägu);
- silma läbipaistva kihi ehk sarvkesta turse (sarvkesta turse);
- silma tagaosa veresoonte põletik (võrkkesta veresoonte põletik);
- silma kõvakesta põletik (skleriit).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Beovut säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil ja sildil pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida süstlit suletud blistris ja välispakendis valguse eest kaitstult.

Enne kasutamist võib süstlit avamata blistris hoida toatemperatuuril (kuni 25 °C) kuni 24 tundi.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Beovu sisaldab

- Toimeaine on brolutsizumab. Üks ml süstelahust sisaldab 120 mg brolutsizumabi. Üks süstel sisaldab 19,8 mg brolutsizumabi 0,165 ml lahuses. See kogus võimaldab manustada üksikannusena 0,05 ml lahust, mis sisaldab 6 mg brolutsizumabi.
- Teised koostisosad on: naatriumsitraat, sahharoos, polüsorbaat 80, naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks), süstevesi (vt lõik 2).

Kuidas Beovu välja näeb ja pakendi sisu

Beovu 120 mg/ml süstelahus süstlis on selge kuni kergelt opalestseeruv, värvitu kuni kergelt pruunikaskollane vesilahus.

Pakendis on 1 süstel ühekordseks kasutamiseks.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

Novartis Manufacturing NV
Rijksweg 14
2870 Puurs-Sint-Amunds
Belgia

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
90429 Nürnberg
Saksamaa

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf.: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 663 0810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele.

Süstli kasutusjuhend

Säilitamine ja kontrollimine



Hoida Beovut külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda. Hoida süstlit suletud blistris ja välispakendis valguse eest kaitstult.



Enne kasutamist võib Beovu süstlit avamata blistris hoida toatemperatuuril (kuni 25 °C) kuni 24 tundi. Veenduge, et pakendis on steriilne süstel suletud blistris. Blisterpakendi avamisel ja sellele järgnevalt järgige aseptika nõudeid.



Beovu on selge kuni kergelt opalestseeruv, värvitu kuni kergelt pruunikaskollane vesilahus.



Pärast külmkapist väljavõtmist ja enne manustamist tuleb lahust visuaalselt kontrollida. Kui on nähtavaid osakesi või täheldate hägusust, ei tohi süstlit kasutada ja tuleb järgida asjakohaseid protseduure ravimi väljavahetamiseks. Süstel on steriilne ja mõeldud ainult ühekordseks kasutuseks. Mitte kasutada, kui pakend või süstel on kahjustatud või ravim on aegunud.

Kuidas Beovut ette valmistada ja manustada

Süstel sisaldab soovitatavast 6 mg annusest rohkem. Tervet süstlis olevat kogust (0,165 ml) ei tohi kasutada. Üleliigne ravim tuleb enne manustamist süstlist väljutada. Terve süstlis oleva koguse süstimine võib põhjustada üleannustamist.

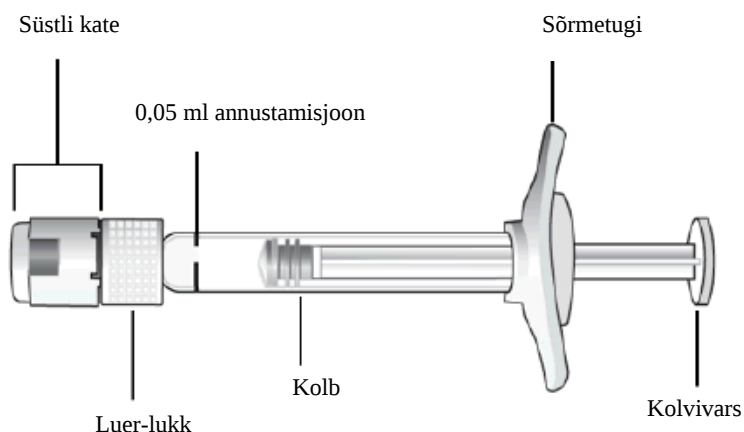
Intravitreaalne süstimisprotseduur tuleb läbi viia aseptika nõudeid järgides, mis hõlmab kirurgilist käte desinfitseerimist, steriilsete kinnaste, steriilse lina, steriilse silmalaupeegli (või samaväärse) kasutamist ja vajadusel steriilsete paratsenteesi vahendite kättesaadavust.

Enne süsti tuleb teha piisav anesteesia ning desinfitseerida silmaümbruse nahka, silmalaugu ja silmamuna eesmist osa laia toimespektriga antiseptikumiga.

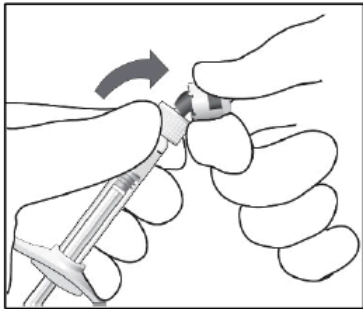
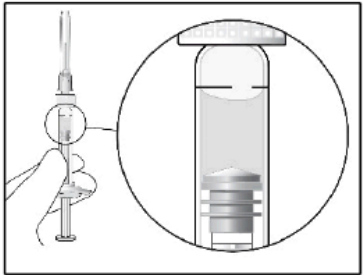
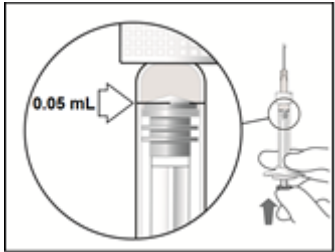
Kasutage intravitreaalseks süstiks 30 G x ½" steriilset süstenõela. Süstenõel ei kuulu Beovu pakendisse.

Veenduge, et süst tehakse kohe pärast annuse ettevalmistamist (5. samm).

Märkus. Annus tuleb korrigeerida 0,05 ml-ni.



Süstimisprotseduur

1.	Eemaldage blistrilt kate ja võtke süstel aseptika nõudeid järgides välja.
2.	Murdke (ärge keerake või väänake) ära süstli kate.
	
3.	Aseptika nõudeid järgides kinnitage 30 G x ½" süstenõel korralikult süstlile.
4.	Õhumullide kontrollimiseks hoidke süstlit nõelaga ülespoole. Kui on näha õhumulle, koputage sõrmega õrnalt süstlile, kuni mullid tõusevad pinnale. Nõelakatte eemaldamiseks tõmmake see ettevaatlikult otsast ära.
	
5.	Hoidke süstlit silmade kõrgusel ja vajutage ettevaatlikult kolvivarrele, kuni kummist kolvi ümara osa serv on joondatud 0,05 ml annustamisjoonega. Sellega eemaldatakse õhk ja liigne lahus ning korrigeeritakse annus 0,05 ml-le. Süstel on nüüd valmis süstimiseks.
	
6.	Süstige aeglaselt, kuni kolb jõuab lõpuni ja manustatud on 0,05 ml. Veenduge, et kogu annus on manustatud, kontrollides, et kolb on jõudnud lõpuni.

Märkus. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Korduma kippuvad küsimused ja vastused

K: Mida teha, kui ma ei saa kõiki õhumulle vedelikust eemaldada?

V: On tähtis, et vedelikus ei oleks õhku. Siiski ei tule kolvile kinnitunud õhumullid selle küljest süstimise ajal tavaliselt lahti ega mõjuta seetõttu annust.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Beovu 120 mg/ml süstelahus brolutsizumab (*brolucizumabum*)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

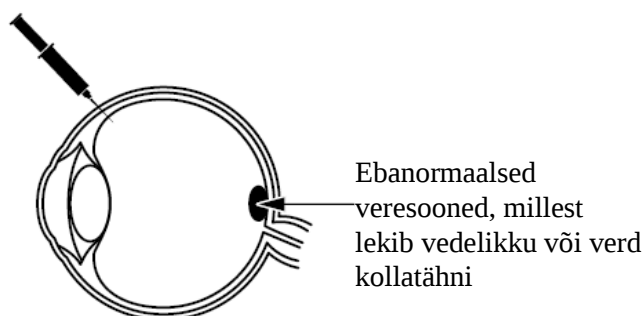
Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Beovu ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Beovu kasutamist
3. Kuidas Beovut kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Beovut säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Beovu ja milleks seda kasutatakse

Mis Beovu on

Beovu sisaldab toimeainena brolutsizumabi, mis kuulub ravimite hulka, mida nimetatakse neovaskularisatsioonivastasteks ravimiteks. Beovut süstib silma arst, et ravida silmahaigusi, mis võivad mõjutada teie nägemist.



Milleks Beovut kasutatakse

Beovut kasutatakse silmahaiguste raviks täiskasvanutel, mis tekivad siis, kui kollatähni alla tekivad ja kasvavad ebanormaalsed veresooned. Maakula ehk kollatähn, mis asub silma tagaosas, vastutab selge nägemise eest. Neist ebanormaalsest veresoontest võib silma lekkida vedelikku või verd ja see võib häirida kollatähni talitlust, mille tulemuseks on haigused, mis võivad põhjustada nägemise halvenemist, nagu:

- ealise kollatähni degeneratsiooni märg vorm (märg AMD, *age-related macular degeneration*);
- diabeetiline kollatähni turse (*diabetic macular oedema*, DME).

Kuidas Beovu toimib

Beovu võib aeglustada haiguse progresseerumist ja sellega säilitada või isegi parandada teie nägemist.

2. Mida on vaja teada enne Beovu kasutamist

Beovut ei tohi kasutada

- kui olete brolutsizumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;

- kui teil on silmas või selle ümbruses aktiivne või kahtlustatav infektsioon;
- kui teie silmas esineb punetus või valu (silmapõletik).

Kui ükskõik mis neist kehtib teie kohta, rääkige sellest oma arstile. Teile ei tohi manustada Beovut.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Beovu kasutamist pidage nõu oma arstiga, kui teie kohta kehtib ükskõik milline järgnevatest:

- kui teil on glaukoom (silmasisund, mida põhjustab tavaliselt kõrge rõhk silmas);
- kui te olete varem näinud valgussähvatusi või hõljumeid (tumedad hõljuvad täpid) ning kui hõljumite suurus ja arv on äkki suurenenud;
- kui teile on viimase 4 nädala jooksul tehtud silmaoperatsioon või kui silmaoperatsioon on plaanitud nelja järgmise nädala jooksul;
- kui teil on kunagi esinenud silmahaigusi või teie silmi on ravitud;
- kui teil on viimasel aastal esinenud äkki tekkinud nägemiskaotus silma tagaosa veresoonte ummistumise tõttu (võrkkesta veresoonte oklusioon) või silma tagaosa veresoonte põletikku (võrkkesta veresoonte põletik).

Rääkige kohe oma arstile, kui teil:

- tekib silmapunetus, silmavalu, suurenenud ebamugavustunne silmas, silmapunetuse süvenemine, nägemise ähmastumine või halvenemine, väikeste osakeste suurenenud arv nägemisväljas, suurenenud valgustundlikkus;
- tekib äkki nägemiskaotus, mis võib olla võrkkesta veresoonte oklusiooni märk.

Ükskõik millise ülaltoodud sümptomi tõttu võib teie arst ravi Beovuga lõpetada.

Lisaks on oluline teada, et:

- Beovu ohutust ja efektiivsust manustamisel mõlemasse silma samal ajal pole veel uuritud ja selline manustamine võib tõsta kõrvaltoimete esinemise riski;
- süsted Beovuga võivad mõnel patsiendil põhjustada silmarõhu (silmasisese rõhu) tõusu 30 minuti vältel pärast süstimist. Teie arst jälgib seda pärast iga sütet;
- teie arst kontrollib, kas teil on teisi riskifaktoreid, mis võivad suurendada ühe silmapõhja kihi rebendi või irdumise tekke võimalust (võrkkesta irdumine või rebend ja võrkkesta pigmentepiteeli irdumine või rebend), ning siis tuleb Beovut ettevaatusega manustada.

Esineb võimalus, et VEGF inhibiitorite, Beovule sarnaste ravimite süsteemne manustamine on seotud veresooni ummistavate verehüüvete (arteriaalsete trombemboolia juhtude) tekke riskiga, mis võib viia südamerabanduse või insuldini. Esineb selliste juhtude teoreetiline tekkerisk pärast Beovu silma süstimist.

Lapsed ja noorukid

Beovut ei kasutata lastel ja alla 18-aastastel noorukitel.

Muud ravimid ja Beovu

Teatage oma arstile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Ravi ajal Beovuga ja vähemalt ühe kuu jooksul pärast ravi lõpetamist Beovuga ei soovitata imetada, sest ei ole teada, kas Beovu eritub inimese rinnapiima.

Ravi ajal ja vähemalt ühe kuu jooksul pärast ravi lõpetamist Beovuga peavad rasestumisvõimelised naised kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit. Kui te rasestute ravi ajal või arvate, et olete rase, rääkige sellest kohe oma arstile. Beovut ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui võimalik kasu kaalub üles võimaliku riski sündimata lapsele.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Pärast Beovu süstimist võivad teil esineda ajutised nägemisprobleemid (näiteks nägemise hägustumine). Ärge juhtige autot ega kasutage masinaid, kuni need esinevad.

Beovu sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühe annuse kohta, see tähendab on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Beovu sisaldab polüsorbaate

Ravim sisaldab 0,01 mg polüsorbaat 80 ühes annuses (0,05 ml). Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

3. Kuidas Beovut kasutada

Kui palju ja kui sageli Beovut manustatakse

Soovitav annus on 6 mg brolutsizumabi.

Märg AMD

Ravi alustamine (nimetatakse ka küllastusannuseks)

- Esimese 3 kuu jooksul saate iga kuu ühe süsti.
- Esimese kahe annuse puhul võite alternatiivselt saada ühe süsti iga 6 nädala järel. Teie arst otsustab vastavalt teie silma(de) seisundile, kas te vajate kolmandat süsti 12 nädalat pärast ravi algust.

Säilitusravi

- Seejärel võite saada ühe süsti iga 3 kuu järel. Teie arst määrab teie raviintervalli silma seisundi alusel, mõned patsiendid võivad vajada ravi iga 2 kuu järel. Sõltuvalt teie silma seisundist võib teie arst raviintervalli pikendada või lühendada kuni 1 kuu korraga. Pikemalt kui 5 kuud kestvate raviintervallide kohta on piiratud hulgal andmeid. Raviintervall kahe Beovu annuse vahel ei tohi olla lühem kui 2 kuud.

RAVI ALUSTAMINE (NIMETATAKSE KA KÜLLASTUSANNUSEKS)

3 ANNUST,
ÜKS IGA



NÄDALA JÄREL

Esimese 3 süsti
puhul, 1 süst iga 4
nädala järel

VOI

2 ANNUST,
ÜKS IGA



NÄDALA JÄREL

Esimese 2 annuse
puhul, 1 süst iga 6
nädala järel

Teie arst otsustab vastavalt teie
silma(de) seisundile, kas te vajate
kolmandat süsti 12 nädalat pärast
ravi algust

SÄILITUSRAVI

IGA

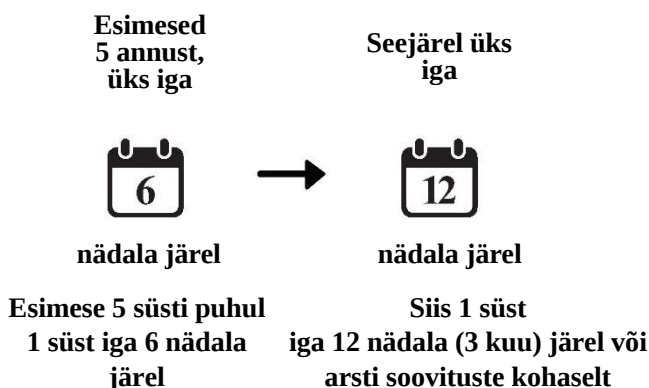


NÄDALA JÄREL

Seejärel 1 süst iga 12 nädala
(3 kuu) järel või vastavalt
teie arsti soovitusele

DME

- Esimesed viis süsti saate iga kuue nädala järel ühe süsti kaupa.
- Seejärel võite saada ühe süsti iga 3 kuu järel. Teie arst määrab teie raviintervalli silma seisundi alusel. Mõned patsiendid võivad vajada ravi iga 2 kuu järel. Mõned patsiendid võivad saada ravi iga 4 kuu järel.



Manustamisviis

Silmaarst süstib Beovut silma (intravitreaalselt).

Enne süstimist puhastab teie arst infektsiooni vältimiseks hoolikalt silma. Samuti tilgutab arst teile silma paikset tuimestit silma tuimastamiseks, et vähendada või vältida valu süstist.

Kui kaua kestab ravi Beovuga

Beovud kasutatakse krooniliste silmahaiguste raviks, mis vajavad pikaajalist ravi, kestes kuid või aastaid. Teie arst kontrollib regulaarsetel plaanitud visiitidel, kas ravi toimib. Arst võib samuti kontrollida teie silmi süstetevahelisel ajal. Kui teil on küsimusi selle kohta, kaua te Beovut saate, rääkige oma arstiga.

Enne ravi lõpetamist Beovuga

Pidage enne ravi lõpetamist nõu oma arstiga. Ravi lõpetamine võib suurendada teie nägemiskaotuse riski ja teie nägemine võib halveneda.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Beovu süstimise kõrvaltoimed on põhjustatud ravimist endast või süstimisprotseduurist ja need mõjutavad peamiselt silma.

Mõned kõrvaltoimed võivad olla rasked

Pöörduge kohe arsti poole, kui teil tekib mõni alljärgnev allergilise reaktsiooni, põletiku või infektsiooni näht:

- äkki tekkiv nägemise halvenemine või muutus;
- valu, suurenenud ebamugavus, silmapunetuse süvenemine.

Kui teil esineb mingeid raskeid kõrvaltoimeid, **rääkige sellest kohe oma arstile.**

Muud võimalikud kõrvaltoimed

Allpool on loetletud muud kõrvaltoimed, mis võivad esineda pärast ravi Beovuga.

Enamik kõrvaltoimetest on kerged kuni mõõdukad ja kaovad tavaliselt nädala jooksul pärast süsti.

Kui need kõrvaltoimed muutuvad raskeks, pöörduge oma arsti poole.

Sage: võib esineda kuni 1 inimesel 10-st

- silma seina keskmise kihi põletik (uveiit);
- silmasisese geelitaolise aine irdumine (klaaskeha irdumine);
- võrkkesta (silma tagaosas paiknev osa, mis tuvastab valgust) või ühe selle kihi rebend (võrkkesta pigmentepiteeli rebend);
- nägemisteravuse vähenemine (langenud nägemisteravus);
- võrkkesta verejooks (reetina verejooks);
- vikerkesta, silma värvilise osa põletik (iriit);
- vikerkesta ja ümbritseva koe põletik silmas (iridotsükliit);
- äkki tekkiv nägemiskaotus silma tagaosa veresoonte ummistumise tõttu (võrkkesta veresoonte oklusioon);
- verejooks silmas (klaaskeha verejooks);
- silmaläätse hägustumine (kae);
- verejooks silma välmise kihi väikestest veresoontest (konjunktivaalne verejooks);
- liikuvad täpid silme ees (klaaskeha hõljumid);
- silmavalu;
- rõhu tõus silmas (silma siserõhu suurenemine);
- silmavalge punetus (konjunktiviit);
- hägune või ebaselge nägemine;
- sarvkesta kriimustused, vikerkesta katva silmamuna läbipaistva kihi kahjustused (sarvkesta abrasioonid);
- vikerkesta katva silmamuna läbipaistva kihi kahjustused (punktjas keratiit);
- allergilised reaktsioonid (ülitundlikkus).

Aeg-ajalt: võib esineda kuni 1 inimesel 100-st

- silmasisene raske põletik (endoftalmiit);
- pimesus;
- äkki tekkiv nägemiskaotus silmas oleva arteri ummistumise tõttu (võrkkestaarteri oklusioon);
- võrkkesta irdumine;
- silmapunetus (konjunktiiivi hüperemia);
- suurenenud pisaravoolus (suurenenud lakrimatsioon);
- ebanormaalne tunne silmas;
- reetina ühe kihi irdumine (võrkkesta pigmentepiteeli irdumine);
- silmasisese geelitaolise aine põletik (vitriit);
- silma eesosa põletik (eeskambri põletik või hägu);
- silma läbipaistva kihi ehk sarvkesta turse (sarvkesta turse);
- silma tagaosa veresoonte põletik (võrkkesta veresoonte põletik);
- silma kõvakesta põletik (skleriit).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Beovut säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil ja sildil pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida viaali välispakendis valguse eest kaitstult.

Enne kasutamist võib avamata viaali hoida toatemperatuuril (kuni 25 °C) kuni 24 tundi.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Beovu sisaldab

- Toimeaine on brolutsizumab. Üks ml süstelahust sisaldab 120 mg brolutsizumabi. Üks viaal sisaldab 27,6 mg brolutsizumabi 0,23 ml lahuses. See kogus võimaldab manustada üksikannusena 0,05 ml lahust, mis sisaldab 6 mg brolutsizumabi.
- Teised koostisosad on: naatriumtsitraat, sahharoos, polüsorbaat 80, naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks), süstevesi (vt lõik 2).

Kuidas Beovu välja näeb ja pakendi sisu

Beovu 120 mg/ml süstelahus viaalis on selge kuni kergelt opalestseeruv, värvitu kuni kergelt pruunikaskollane vesilahus.

Pakendis on 1 viaal ja 1 nüri filternõel (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, 5 µm) ühekordseks kasutamiseks.

Müügiloo hoidja

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merlion Road
Dublin 4
Iirimaa

Tootja

Novartis Manufacturing NV
Rijksweg 14
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgia

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
90429 Nürnberg
Saksamaa

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

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf.: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 663 0810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele.

Viaali kasutusjuhend

Säilitamine ja kontrollimine



Hoida Beovut külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda. Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.



Enne kasutamist võib avamata Beovu viaali hoida toatemperatuuril (kuni 25 °C) kuni 24 tundi. Viaali avamisel ja sellele järgnevalt järgige aseptika nõudeid.



Beovu on selge kuni kergelt opalestseeruv, värvitu kuni kergelt pruunikaskollane vesilahus.



Pärast külmkapist väljavõtmist ja enne manustamist tuleb lahust visuaalselt kontrollida. Kui on nähtavaid osakesi või täheldate hägusust, ei tohi viaali kasutada ja tuleb järgida asjakohaseid protseduure ravimi väljavahetamiseks.

Viaali sisu ja filternõel on steriilsed ja mõeldud ainult ühekordseks kasutuseks. Mitte kasutada, kui pakend, viaal ja/või nõel on kahjustatud või ravim on aegunud.

Kuidas Beovut ette valmistada ja manustada

Viaal sisaldab soovitatavast 6 mg annusest rohkem. Tervet viaalis olevat kogust (0,23 ml) ei tohi kasutada. Üleliigne ravim tuleb enne süstlast väljutada. Terve viaalis oleva koguse süstimine võib põhjustada üleannustamist.

Intravitreaalne süstimisprotseduur tuleb läbi viia aseptika nõudeid järgides, mis hõlmab kirurgilist käte desinfitseerimist, steriilsete kinnaste, steriilse lina, steriilse silmalaupiegli (või samaväärse) kasutamist ja vajadusel steriilsete paratsenteesi vahendite kättesaadavust.

Enne süsti tuleb teha piisav anesteesia ning desinfitseerida silmaümbruse nahka, silmalaugu ja silmamuna eesmist osa laia toimespektriga antiseptikumiga.

Ettevalmistamiseks ja intravitreaalseks süstimiseks on vajalikud järgmised meditsiinilised vahendid ühekordseks kasutamiseks:

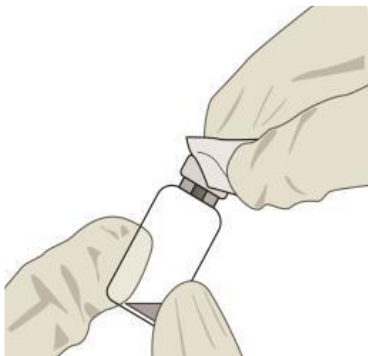
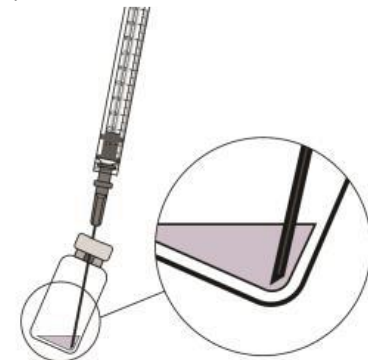
- steriilne 30 G x ½" süstenõel,
- steriilne 0,05 ml gradueeringuga 1 ml süstal,
- steriilne 5 µm nüri filternõel (18 G x 1½", 1,2 mm x 40 mm).

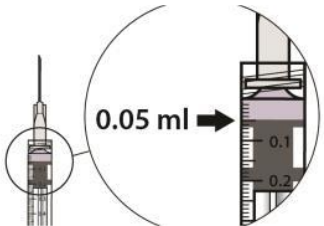
Süstenõel ja süstal ei kuulu Beovu pakendisse.

Veenduge, et süst tehakse kohe pärast annuse ettevalmistamist (8. samm).

Märkus. Annus tuleb korrigeerida 0,05 ml-ni.

Süstimisprotseduur

1.		Eemaldage viaali kate ja puhastage viaali kork (nt 70% alkoholilapiga).
2.		Aseptika nõudeid järgides kinnitage filternõel 1 ml süstlale.
3.		Lükake filternõel läbi viaali korgi, kuni nõel puudutab viaali põhja.
4.		Vedeliku väljatõmbamiseks hoidke viaali veidi kaldu ja tõmmake aeglaselt kogu vedelik viaalist läbi filternõela süstlasse. Veenduge, et kolvivors oleks viaali tühjendamiseks tõmmatud piisavalt välja, et täielikult tühjendada ka filternõel.
5.		Aseptika nõudeid järgides eemaldage süstlalt filternõel ja hävitage see. Filternõela ei tohi kasutada intravitreaalseks süstiks.
6.		Aseptika nõudeid järgides kinnitage 30 G x ½" süstenõel korralikult süstlale.
7.		Õhumullide kontrollimiseks hoidke süstalt nõelaga ülespoole. Kui on näha õhumulle, koputage sõrmega õrnalt süstlale, kuni mullid tõusevad pinnale.

8. 	Hoidke süstalt silmade kõrgusel ja vajutage ettevaatlikult kolvivarrele, et eemaldada õhk ja liigne lahus süstlast ning korrigeerida annus 0,05 ml gradueeringuni. Süstal on valmis süstimiseks.
9.	Süstige aeglaselt, kuni kolb jõuab lõpuni ja manustatud on 0,05 ml. Veenduge, et kogu annus on manustatud, kontrollides, et kolb on jõudnud lõpuni.

Märkus. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Korduma kippuvad küsimused ja vastused

K: Mida teha, kui mul on raskusi piisava koguse vedeliku eemaldamisega viaalist?

V: Ärge raputage viaali enne vedeliku eemaldamist, vaid laske ravimil valguda viaali põhja.

Veenduge, et viaal oleks püstises, veidi kallutatud asendis. **Tõmmake aeglaselt** kolvivart väljapoole ja oodake, kuni vedelik jõuab süstla silindrisse. Tõmmake aeglaselt edasi, kuni viaal ja filternõel on täielikult tühjad.

K: Mida teha, kui ma ei saa kõiki õhumulle vedelikust eemaldada?

V: On tähtis, et vedelikus ei oleks õhku. Siiski ei tule kolvi külge kinnitunud õhumullid süstimise ajal selle küljest tavaliselt lahti ega mõjuta seetõttu annust.