

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Beovu 120 mg/ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
Beovu 120 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra injektionestettä (liuos) sisältää 120 mg brolusitsumabia*.

* Brolusitsumabi on humanisoitu, monoklonaalinen yksiketjuinen Fv-vasta-ainefragmentti (scFv-vasta-ainefragmentti), joka on valmistettu *Escherichia coli* -soluissa rekombinaatio-DNA-tekniikalla.

Beovu 120 mg/ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 19,8 mg brolusitsumabia 0,165 millilitrassa liuosta. Tämä määrä riittää yhteen 6 mg brolusitsumabia sisältävään 0,05 ml:n kerta-annokseen liuosta.

Beovu 120 mg/ml injektioneste, liuos

Yksi injektiopullo sisältää 27,6 mg brolusitsumabia 0,23 millilitrassa liuosta. Tämä määrä riittää yhteen 6 mg brolusitsumabia sisältävään 0,05 ml:n kerta-annokseen liuosta.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 0,03 mg polysorbaatti 80:tä 0,165 millilitrassa liuosta. Tämä vastaa 0,01 mg polysorbaatti 80:tä per annos (0,05 ml).

Yksi injektiopullo sisältää 0,05 mg polysorbaatti 80:tä 0,23 millilitrassa liuosta. Tämä vastaa 0,01 mg polysorbaatti 80:tä per annos (0,05 ml).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektioneste).

Kirkas tai hieman opaalinhohtoinen, väritön tai hieman ruskeankellertävä vesiliuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Beovu on tarkoitettu aikuisille

- neovaskulaarisen (kostean) silmänpohjan ikärappeuman (AMD) hoitoon (ks. kohta 5.1)
- diabeettisesta makulaturvotuksesta (DME) johtuvan näön heikentymisen hoitoon (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Beovu-valmisteen antaa pätevä silmälääkäri, jolla on kokemusta injektioiden antamisesta silmän lasiaiseen.

Annostus

Kostea silmänpohjan ikärappeuma

Hoidon aloitus – latausvaihe

Suosittelun annos on 6 mg brolusitsumabia (0,05 ml liuosta) injektiona silmän lasiaiseen 4 viikon välein (kerran kuukaudessa) ensimmäisten 3 annoksen ajan. Tautiaktiivisuuden arviointia suositellaan 16 viikon (4 kuukauden) kuluttua hoidon aloittamisesta.

Vaihtoehtoisesti hoito voidaan aloittaa antamalla 6 mg brolusitsumabia (0,05 ml liuosta) 6 viikon välein ensimmäisten 2 annoksen ajan. Tautiaktiivisuuden arviointia suositellaan 12 viikon (3 kuukauden) kuluttua hoidon aloittamisesta. Kolmas annos voidaan antaa näöntarkkuuden ja/tai anatomisten parametrien perusteella viikolla 12 arvioidun tautiaktiivisuuden pohjalta.

Ylläpitohoito

Viimeisen latausannoksen jälkeen lääkäri voi muuttaa hoitovälejä yksilöllisesti näöntarkkuuden ja/tai anatomisten parametrien perusteella arvioimansa tautiaktiivisuuden pohjalta. Potilaille, joilla ei ole tautiaktiivisuutta, suositellaan hoitoa 12 viikon (3 kuukauden) välein. Potilaille, joilla on tautiaktiivisuutta, suositellaan hoitoa 8 viikon (2 kuukauden) välein. Jos potilaita hoidetaan treat-and-extend-hoito-ohjelman (ohjelma, jossa hoitoväliä voidaan pidentää asteittain silmän hoitovasteen perusteella) mukaisesti eikä merkkejä tautiaktiivisuudesta ole, hoitovälejä voidaan pidentää asteittain, kunnes tautiaktiivisuuden merkit uusiutuvat. Hoitoväliä tulee pidentää tai lyhentää enintään 4 viikkoa (1 kuukausi) kerrallaan (ks. kohta 5.1). Yli 20 viikon (5 kuukauden) hoitoväleistä on rajallisesti tietoa. Kahden Beovu-annoksen välinen hoitoväli ei saa olla lyhyempi kuin 8 viikkoa (2 kuukautta) (ks. kohta 4.4).

Jos näkökykyä koskevat tulokset ja anatomiset tulokset viittaavat siihen, että potilas ei hyödy hoidon jatkamisesta, Beovu-hoito tulee lopettaa.

Diabeettinen makulaturvotus

Suosittelun annos on 6 mg brolusitsumabia (0,05 ml liuosta) injektiona silmän lasiaiseen 6 viikon välein ensimmäisten 5 annoksen ajan.

Tämän jälkeen lääkäri voi muuttaa hoitovälejä yksilöllisesti näöntarkkuuden ja/tai anatomisten parametrien perusteella arvioimansa tautiaktiivisuuden pohjalta. Potilaille, joilla ei ole tautiaktiivisuutta, suositellaan hoitoa 12 viikon (3 kuukauden) välein. Potilaille, joilla on tautiaktiivisuutta, suositellaan hoitoa 8 viikon (2 kuukauden) välein. Kun hoitoa on jatkettu 12 kuukauden ajan, potilaille, joilla ei ole tautiaktiivisuutta, voidaan harkita enintään 16 viikon (4 kuukauden) hoitovälejä (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Jos näkökykyä koskevat tulokset ja anatomiset tulokset viittaavat siihen, että potilas ei hyödy hoidon jatkamisesta, Beovu-hoito tulee lopettaa.

Erityisryhmät

Ikäkkäät potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa 65 vuotta täyttäneiden potilaiden kohdalla (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoimintapotilailla (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Brolusitsumabia ei ole tutkittu maksan vajaatoimintapotilailla. Annosta ei tarvitse muuttaa maksan vajaatoimintapotilailla (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Brolusitsumabin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Beovu on tarkoitettu käytettäväksi vain silmän lasiaiseen.

Injektioneste on tarkastettava silmämääräisesti ennen antoa (ks. kohta 6.6).

Intravitreaalinen injektio-toimenpide on toteutettava aseptisissa olosuhteissa. Tähän sisältyy kirurginen käsien desinfiointi ja steriilien käsineiden, steriilin liinan ja steriilin luomilevittimen (tai vastaavan) käyttö. Saatavilla on oltava steriilit parasenteesivälineet varmuuden vuoksi. Potilaan aiemmat yliherkkyyssreaktiot on selvitettävä tarkoin ennen intravitreaalista toimenpidettä (ks. kohta 4.3). Ennen injektiota silmän ympäräysiho, silmäluomi ja silmän pinta desinfioidaan laajakirjoisella paikallisella mikrobisidilla ja annetaan riittävä puudutus.

Injektioneula pistetään 3,5–4,0 mm limbuksesta posteriorisesti lasiaistilaan, vältetään horisontaalista meridiaania ja tähdätään silmämunan keskikohtaan. Annettava 0,05 ml:n tilavuus injisoidaan hitaasti. Kovakalvon pistoskohtaa vaihdetaan seuraavien injektioiden yhteydessä.

Potilaita on seurattava silmänpaineen kohoamisen varalta välittömästi intravitreaalisen injektion jälkeen. Sopiva seuranta voi sisältää näköhermon pään perfuusion tarkistuksen tai tonometrian. Steriilejä parasenteesivälineitä on tarvittaessa oltava saatavilla.

Intravitreaalisen injektion jälkeen potilaita on neuvottava viipymättä ilmoittamaan kaikista endoftalmiittiin viittaavista oireista (esim. silmäkipu, silmän punoitus, valoherkkyys, näön sumeneminen).

Esitäytetty ruisku

Esitäytetty ruisku on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Yhtä esitäytettyä ruiskua saa käyttää vain yhden silmän hoitoon.

Esitäytetyssä ruiskussa oleva tilavuus (0,165 ml) on suurempi kuin suositeltu annos (0,05 ml), joten osa esitäytetyssä ruiskussa olevasta tilavuudesta on hävitettävä ennen antoa.

Esitäytetyn ruiskun koko tilavuuden injisointi voi johtaa yliannokseen. Ilman poistamiseksi ylimääräisen lääkevalmisteen mukana, paina mäntää hitaasti, kunnes männän kuperan kumisen kärjen reuna on 0,05 ml:n annosmerkin kohdalla (mikä vastaa 50 µl, eli 6 mg brolusitsumabia).

Injektiopullo

Injektiopullo on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Yhtä injeksiopulloa saa käyttää vain yhden silmän hoitoon.

Injektiopullossa oleva tilavuus (0,23 ml) on suurempi kuin suositeltu annos (0,05 ml), joten osa injeksiopullossa olevasta tilavuudesta on hävitettävä ennen antoa.

Injektiopullon koko tilavuuden injisointi voi johtaa yliannokseen. Poista ilma ruiskusta varovasti ylimääräisen lääkevalmisteen mukana, ja säädä annos 0,05 ml:n annosmerkin kohdalle (mikä vastaa 50 µl, eli 6 mg brolusitsumabia).

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aktiivinen okulaarinen tai periokulaarinen infektio tai sen epäily.

Aktiivinen silmänsisäinen inflammaatio.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Endoftalmiitti, silmänsisäinen inflammaatio, traumaattinen kaihi, verkkokalvon irtauma, verkkokalvon repeämä, verkkokalvon vaskuliitti ja/tai verkkokalvon verisuonitukos

Silmän lasiaiseen annettavien injektoiden, myös Beovu-injektoiden, yhteydessä on esiintynyt endoftalmiittia, silmänsisäistä inflammaatiota, traumaattista kaihia, verkkokalvon irtaumaa ja verkkokalvon repeämää (ks. kohta 4.8). Beovu-valmistetta annettaessa on aina käytettävä asianmukaista aseptista injektiotekniikkaa.

Potilaita on neuvottava ilmoittamaan viipymättä edellä mainittuihin tapahtumiin viittaavista oireista.

Silmänsisäinen inflammaatio, mukaan lukien verkkokalvon vaskuliitti ja/tai verkkokalvon verisuonitukos

Beovu-valmisteen käytön yhteydessä on ilmoitettu silmänsisäistä inflammaatiota, mukaan lukien verkkokalvon vaskuliittia ja/tai verkkokalvon verisuonitukoksia (ks. kohdat 4.3 ja 4.8). Potilailla, joille kehittyi hoidon aikana vasta-aineita, todettiin enemmän silmänsisäisiä inflammaatiotapauksia. Selvitysten jälkeen havaittiin, että verkkokalvon vaskuliitti ja/tai verkkokalvon verisuonitukos ovat immuunivälitteisiä tapahtumia. Silmänsisäinen inflammaatio, mukaan lukien verkkokalvon vaskuliitti ja/tai verkkokalvon verisuonitukos, voi ilmaantua ensimmäisen intravitreaalisen injektion jälkeen ja milloin tahansa hoidon aikana. Useimmiten näitä tapahtumia on havaittu hoidon alussa.

Kliinisten tutkimusten perusteella näitä tapahtumia ilmaantui useammin Beovu-hoitoa saaneille naispotilaille kuin miespotilaille (esim. 5,3 %:lle naispotilaista ja 3,2 %:lle miespotilaista HAWK- ja HARRIER -tutkimuksissa), ja japanilaisille potilaille.

Beovu-hoito on lopetettava, jos potilaalle ilmaantuu näitä tapahtumia, ja hoitotoimiin on ryhdyttävä viipymättä. Niiden Beovu-hoitoa saaneiden potilaiden vointia on seurattava tarkasti, joilla on aiemmin ollut silmänsisäinen inflammaatio ja/tai verkkokalvon verisuonitukos (ensimmäistä brolusitsumabi-injektiota edeltävien 12 kuukauden aikana). Näillä potilailla on suurentunut riski verkkokalvon vaskuliitin ja/tai verkkokalvon verisuonitukoksen ilmaantumiselle.

Ylläpito-hoidossa kahden Beovu-annoksen väli ei saa olla lyhyempi kuin 8 viikkoa ottaen huomioon, että silmänsisäisen inflammaation (mukaan lukien verkkokalvon vaskuliitin) ja verkkokalvon verisuonitukoksen ilmaantuvuus oli suurempi neovaskulaarista silmänpohjan ikärappeumaa sairastavilla potilailla, jotka saivat Beovu-ylläpitohoitoa kliinisessä tutkimuksessa 4 viikon välein, kuin Beovu-ylläpitohoitoa 8 tai 12 viikon välein vaiheen III kliinisissä avaintutkimuksissa (HAWK ja HARRIER) saaneilla potilailla.

Silmänpaineen nousu

Ohimenevää silmänpaineen nousua on havaittu 30 minuutin kuluessa silmän lasiaiseen annettavien endoteelikasvutekijän (VEGF) estäjien annosta, mukaan lukien brolusitsumabi (ks. kohta 4.8). Erityinen varovaisuus on tarpeen, jos potilaalla on huonossa hoitotasapainossa oleva glaukooma (Beovu-valmistetta ei saa injisoida, jos silmänpaine on ≥ 30 mmHg). Sekä silmänpainetta että näköhermon pään perfuusiota on tarkkailtava ja hoidettava asianmukaisesti.

Molempien silmien hoito

Molempiin silmiin samanaikaisesti annettavan brolusitsumabihoiton turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu.

Immunogeenisuus

Kyseessä on proteiinilääke, joten brolusitsumabihoitoon voi liittyä immunogeenisuutta (ks. kohta 4.8). Potilaita on ohjeistettava kertomaan lääkärille, jos heille ilmaantuu oireita kuten silmäkipua tai lisääntyntä epämukavuuden tunnetta silmässä, silmien punaisuuden pahenemista, näön sumenemista tai huononemista, näkökentässä näkyvien pienten hiukkasten lisääntymistä tai lisääntyntä valoherkkyyttä (ks. kohta 4.8).

Muiden VEGF:n estäjien samanaikainen käyttö

Beovu-valmisteen ja muiden VEGF:n estäjälääkevalmisteiden samanaikaisesta käytöstä samaan silmään ei ole tietoa. Brolusitsumabia ei saa antaa rinnakkain muiden VEGF:n estäjälääkevalmisteiden kanssa (ei systeemisten eikä silmään annettavien) (ks. kohta 4.5).

Hoidon tauottaminen

Silmän lasiaiseen annettavia VEGF:n estäjähoitoja käytettäessä, annos on jätettävä väliin eikä hoitoa saa jatkaa ennen seuraavaa sovittua hoitokertaa, jos todetaan jokin seuraavista:

- parhaan lasikorjatun näöntarkkuuden (best corrected visual acuity, BCVA) heikkeneminen ≥ 30 kirjainta verrattuna edelliseen näöntarkkuuden arviointiin;
- verkkokalvoreikä;
- verkkokalvonalainen verenvuoto, joka ulottuu verkkokalvon keskikuoppaan (fovea) tai jossa verenvuodon laajuus on ≥ 50 % leesioon kokonaisalasta;
- suunniteltu tai tehty silmäleikkaus edeltävien tai seuraavien 28 päivän aikana.

Verkkokalvon pigmenttiepiteelin repeämä

Riskitekijöitä, jotka suurentavat verkkokalvon pigmenttiepiteelin repeämän kehittymisriskiä kostean silmänpohjan ikärappeuman VEGF:n estäjähoidon jälkeen, ovat mm. kookas ja/tai korkea verkkokalvon pigmenttiepiteelin irtauma. Brolusitsumabihoitoa aloitettaessa on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on näitä verkkokalvon pigmenttiepiteelin repeämän riskitekijöitä.

Regmatogeeninen verkkokalvon irtauma tai makulareikä

Hoito on lopetettava, jos potilaalla on regmatogeeninen verkkokalvon irtauma tai asteen 3 tai 4 makulareikä.

Intravitreaalisen käytön systeemiset vaikutukset

Systeemisiä haittatapahtumia, mukaan lukien muualla kuin silmässä ilmaantuvia verenvuotoja ja valtimoiden tromboemboliatapahtumia on ilmoitettu lasiaiseen injektoidavan VEGF:n estäjähoidon jälkeen. On olemassa teoreettinen riski, että nämä voivat liittyä VEGF:n estoon. On vain rajallisesti tietoa sellaisten silmänpohjan ikärappeumaa tai diabeettista makulaturvotusta sairastavien potilaiden hoidosta, joilla on ollut edeltävien 3 kuukauden aikana aivohalvaus (stroke), ohimeneviä aivoverenkierron häiriöitä tai sydäninfarkti. Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa tällaisia potilaita.

Populaatiot, joista on vain rajallisesti tietoa

Beovu-hoidosta on vain rajallisesti kokemusta diabetesta sairastavilla potilailla, joilla hemoglobiini A_{1c} (HbA_{1c}) on suurempi kuin 10 %:a tai joilla on proliferatiivinen diabeettinen retinopatia.

Kokemusta Beovu-hoidosta ei ole myöskään diabetesta sairastavilla potilailla, joilla on hallitsematon verenpainetauti. Hoitavan lääkärin tulee ottaa tietojen puuttuminen huomioon hoidettaessa tällaisia potilaita.

Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Polysorbaatti 80:n pitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,01 mg polysorbaatti 80:tä per annos (0,05 ml). Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita. Potilaita on neuvottava kertomaan lääkärille, jos heillä on allergioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä brolusitsumabihoidon aikana ja brolusitsumabihoidon päätyttyä vielä vähintään yhden kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja brolusitsumabin käytöstä raskaana oleville naisille. Tiineillä jaavanmakakeilla toteutetussa tutkimuksessa ei havaittu viitteitä lisääntymistoksisuutta koskevista haitoista. Ei ole tehty riittäviä eläinkokeita lisääntymistoksisuuden selvittämiseksi (ks. kohta 5.3). Vaikka silmään annon jälkeinen systeeminen altistus on valmisteeseen vaikutusmekanismiin vuoksi hyvin alhainen, alkion- ja sikiönkehitykseen kohdistuvat riskit ovat mahdollisia. Siksi brolusitsumabia ei saa käyttää raskauden aikana, ellei hoidon mahdollinen hyöty ylitä sikiöön mahdollisesti kohdistuvia riskejä.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö brolusitsumabi ihmisen rintamaitoon. Lisääntymistoksisuutta koskeneessa tutkimuksessa brolusitsumabia ei havaittu jaavanmakakien rintamaidossa eikä imeväisten seerumissa (ks. kohta 5.3). Rintaruokittuun vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Brolusitsumabihoitoa ei suositella rintaruokinnan aikana, eikä rintaruokintaa pidä aloittaa ennen kuin brolusitsumabihoidon päättymisestä ja viimeisestä annoksesta on kulunut vähintään yksi kuukausi. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko brolusitsumabihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Lisääntymistä tai hedelmällisyyttä koskevia tutkimuksia ei ole tehty. VEGF-toiminnan eston on osoitettu vaikuttavan munarakkuloiden kehitykseen, keltarauhasen toimintaan ja hedelmällisyyteen. VEGF:n estäjien vaikutusmekanismiin vuoksi naisen hedelmällisyyteen kohdistuvat riskit ovat mahdollisia.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Beovu-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Vaikutus johtuu silmän lasiaiseen annettavan injektion ja toimenpiteeseen liittyvän silmätutkimuksen jälkeen mahdollisesti

esiintyvistä ohimenevistä näköhäiriöistä. Potilaiden on oltava ajamatta ja käyttämättä koneita, kunnes näkö on korjautunut riittävästi.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

Kostea silmänpohjan ikärappeuma

Kostean silmänpohjan ikärappeuman osalta turvallisuuspopulaatio koostui kaikkiaan 1 088 potilaasta, jotka saivat brolusitsumabia kahdessa vaiheen III tutkimuksessa. Näistä potilaista 730 sai hoitoa suositellulla 6 mg:n annoksella.

Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat heikentynyt näöntarkkuus (7,3 %), kaihi (7,0 %), sidekalvon verenvuoto (6,3 %) ja lasiaiskellujat (5,1 %).

Vakavimpia haittavaikutuksia olivat sokeus (0,8 %), endoftalmiitti (0,7 %), verkkokalvoaltimon tukos (0,8 %) ja verkkokalvon irtauma (0,7 %).

Diabeettinen makulaturvotus

Diabeettisen makulaturvotuksen osalta turvallisuuspopulaatio koostui kaikkiaan 558 potilaasta, jotka saivat brolusitsumabia kahdessa vaiheen III tutkimuksessa. Näistä potilaista 368 sai hoitoa suositellulla 6 mg:n annoksella.

Yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset olivat kaihi (9,0 %), sidekalvon verenvuoto (6,5 %) ja silmänpaineen nousu (5,4 %).

Vakavimpia haittavaikutuksia olivat kaihi (9,0 %), verkkokalvon verisuonitukos (1,1 %), verkkokalvoaltimon tukos (0,8 %) ja endoftalmiitti (0,5 %).

Haittavaikutustaulukko

Kliinisissä tutkimuksissa esiintyneet Beovu-valmisteen annon jälkeiset haittavaikutukset on esitetty yhteenvetona taulukossa 1.

Haittavaikutukset (taulukko 1) esitetään MedDRA-elinjärjestelmäluokittain. Kunkin elinjärjestelmäluokan haittavaikutukset esitetään yleisyysjärjestyksessä yleisimmistä alkaen. Kunkin haittavaikutuksen kohdalla mainittava yleisyysluokka perustuu seuraavaan käytäntöön: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Kunkin yleisyysluokan haittavaikutukset esitetään vakavuusjärjestyksessä vakavimmista alkaen.

Taulukko 1 Haittavaikutusten yleisyydet kliinisissä tutkimuksissa

Elinjärjestelmäluokka	Yleisyysluokka*
Immuunijärjestelmä	
Yliherkkyys (mukaan lukien urtikaria, ihottuma, kutina, punoitus)	Yleinen
Silmät	
Heikentynyt näöntarkkuus	Yleinen
Verkkokalvoverenvuoto	Yleinen
Uveiitti	Yleinen
Iridosykliitti	Yleinen
Iriitti	Yleinen
Verkkokalvon verisuonitukos	Yleinen
Lasiaisen verenvuoto	Yleinen
Lasiaisen irtauma	Yleinen

Verkkokalvon repeämä	Yleinen
Kaihi	Yleinen
Sidekalvon verenvuoto	Yleinen
Lasiaiskellujat	Yleinen
Silmäkipu	Yleinen
Silmänpaineen nousu	Yleinen
Sidekalvotulehdus	Yleinen
Verkkokalvon pigmenttiepiteelin repeämä	Yleinen
Näön sumentuminen	Yleinen
Sarveiskalvon abraasio	Yleinen
Keratitis punctata	Yleinen
Sokeus	Melko harvinainen
Endoftalmiitti	Melko harvinainen
Verkkokalvon irtauma	Melko harvinainen
Sidekalvon verekkyyys	Melko harvinainen
Lisääntynyt kyynelnesteen erityys	Melko harvinainen
Poikkeava tuntemus silmässä	Melko harvinainen
Verkkokalvon pigmenttiepiteelin irtauma	Melko harvinainen
Lasiaistulehdus	Melko harvinainen
Etukammion tulehdus	Melko harvinainen
Etukammion valotie	Melko harvinainen
Sarveiskalvon turvotus	Melko harvinainen
Verkkokalvon vaskuliitti	Melko harvinainen
Silmän kovakalvon tulehdus (skleriitti)**	Melko harvinainen
*Yleisyysluokka on joko kosteaa silmänpohjan ikärappeumaa koskeneiden vaiheen III tutkimusten yhdistettyjen tietojen tai diabeettista makulaturvotusta koskeneiden vaiheen III avaintutkimusten yhdistettyjen tietojen mukainen sen mukaan, kumpi ilmaantuvuuksista oli suurempi. **mukaan lukien silmän kovakalvon pintaosan tulehdus (episkleriitti)	

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Immunogeenisuus

Potilaalle saattaa kehittyä immuunivaste Beovu-hoidon yhteydessä.

Kosteaa silmänpohjan ikärappeuma

Kun Beovu-valmistetta oli annettu 88 viikon ajan, hoidon aikana kehittyneitä brolusitsumabia torjuvia vasta-aineita todettiin 23–25 %:lla potilaista.

Diabeettinen makulaturvotus

Kun Beovu-valmistetta oli annettu 96 viikon ajan, hoidon aikana kehittyneitä brolusitsumabia torjuvia vasta-aineita todettiin 16–23 %:lla potilaista.

Kosteaa silmänpohjan ikärappeumaa tai diabeettista makulaturvotusta sairastavilla potilailla, joille kehittyi hoidon aikana vasta-aineita, todettiin haittavaikutuksina enemmän silmänsisäisiä inflammatoitapauksia. Selvitysten jälkeen havaittiin, että verkkokalvon vaskuliitti ja/tai verkkokalvon verisuonitukos, tyypillisesti silmänsisäisen inflammaation yhteydessä, ovat Beovu-altistukseen liittyviä immuunivälitteisiä haittatapahtumia (ks. kohta 4.4). Brolusitsumabia torjuvat vasta-aineet eivät vaikuttaneet kliiniseen tehoon.

Lääkeaineryhmään liittyvät haittavaikutukset

Lasiaiseen annetun VEGF:n estäjähoidon jälkeen on olemassa teoreettinen valtimoiden tromboemboliatapauksien, mukaan lukien aivohalvauksen (stroke) ja sydäninfarktin, riski. Brolusitsumabilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa tromboembolisten tapahtumien esiintymistiheys silmänpohjan ikärappeumaa (AMD) tai diabeettista makulaturvotusta (DME) sairastavilla potilailla oli alhainen. Esiintymistiheydessä ei ollut merkittäviä huomattavia eroja brolusitsumabi- ja vertailuvalmistehoitoryhmien välillä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostus suositustilavuutta suuremmalla injektio-tilavuudella voi suurentaa silmänpainetta. Yliannostapauksessa onkin seurattava silmänpainetta ja aloitettava asianmukainen hoito, mikäli tämä on hoitavan lääkärin mielestä aiheellista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: silmätautien lääkkeet, uudissuonittumisen estoon käytettävät lääkkeet, ATC-koodi: S01LA06

Vaikutusmekanismi

Brolusitsumabi on humanisoitu monoklonaalinen yksiketjuinen Fv-vasta-ainefragmentti (scFv-vasta-ainefragmentti), jonka molekyylipaino on ~26 kDa.

Endoteelikasvutekijä A -reitin (VEGF-A-reitin) kautta tapahtuvan signaloinnin lisääntymisellä on yhteys patologiseen angiogeneesiin silmässä ja retinaturvotukseen. Brolusitsumabi sitoutuu suurella affiniteetillä VEGF-A-isoformeihin (esim. VEGF₁₁₀, VEGF₁₂₁ ja VEGF₁₆₅) ja estää siten VEGF-A:ta sitoutumasta VEGFR-1- ja VEGFR-2-reseptoreihinsa. VEGF-A:n sitoutumista estämällä brolusitsumabi vähentää endoteelisolujen proliferaatiota, mikä vähentää patologista uudissuonimuodostusta ja vähentää verisuonten läpäisevyyttä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kostea silmänpohjan ikärappeuma

HAWK- ja HARRIER-tutkimuksissa veren ja nesteen tihkumiseen liittyviä suonikalvon uudissuonittumista (CNV) karakterisoivia anatomisia parametreja hyödynnettiin hoitopäätösten pohjana olevissa tautiaktiivisuuden arvioinneissa. Keskeisen makulan paksuuden (CST) pienenemistä ja intraretinaalisen/subretinaalisen nesteen (IRF/SRF) tai verkkokalvon pigmenttiepiteelin alapuolisen (sub-RPE) nesteen vähenemistä todettiin Beovu-hoitoa saaneilla potilailla jo 4 viikon kuluttua hoidon aloituksesta ja viikoille 48 ja 96 asti.

Viikolla 16 ero keskeisen makulan paksuuden pienenemisessä oli molemmissa tutkimuksissa tilastollisesti merkitsevä verrattaessa Beovu-hoitoa saaneita afliberseptihoitoa saaneisiin (HAWK: -161 vs. -134 mikronia; HARRIER: -174 vs. -134 mikronia). Keskeisen makulan paksuuden pieneneminen lähtötasoon verrattuna oli tilastollisesti merkitsevää myös viikolla 48 (HAWK: -173 vs. -144 mikronia; HARRIER: -194 vs. -144 mikronia), ja säilyi molempien tutkimusten päättymiseen viikolle 96 asti (HAWK: -175 vs. -149 mikronia; HARRIER: -198 vs. -155 mikronia).

Viikolla 16 ero niiden potilaiden prosenttiosuuksissa, joilla esiintyi intraretinaalista/subretinaalista nestettä, oli tilastollisesti merkitsevä Beovu-ryhmän ja afliberseptiryhmän välillä molemmissa tutkimuksissa (HAWK: 34 % vs. 52 %; HARRIER: 29 % vs. 45 %). Tämä ero oli tilastollisesti merkitsevä myös viikolla 48 (HAWK: 31 % vs. 45 %; HARRIER: 26 % vs. 44 %), ja säilyi molempien tutkimusten päättymiseen viikolle 96 asti (HAWK: 24 % vs. 37 %; HARRIER: 24 % vs. 39 %).

Viikolla 16 ero niiden potilaiden prosenttiosuuksissa, joilla esiintyi verkkokalvon pigmenttiepiteelin alapuolista nestettä, oli tilastollisesti merkitsevä Beovu-ryhmän ja afliberseptiryhmän välillä molemmissa tutkimuksissa (HAWK: 19 % vs. 27 %; HARRIER: 16 % vs. 24 %). Tämä ero oli tilastollisesti merkitsevä myös viikolla 48 (HAWK: 14 % vs. 22 %; HARRIER: 13 % vs. 22 %), ja säilyi molempien tutkimusten päättymiseen viikolle 96 asti (HAWK: 11 % vs. 15 %; HARRIER: 17 % vs. 22 %).

Näissä tutkimuksissa Beovu-hoitoa saaneilla potilailla todettiin suonikalvon neovaskularisaatioleesioiden koon pienenemistä jo viikolla 12 sekä viikoilla 48 ja 96 hoidon aloittamisen jälkeen.

Diabeettinen makulaturvotus

KESTREL- ja KITE-tutkimuksissa olennaisia anatomisia parametreja hyödynnettiin hoitopäätösten pohjana olevissa tautiaktiivisuuden arvioinneissa. Keskeisen makulan paksuuden pienenemistä ja intraretinaalisen/subretinaalisen nesteen vähenemistä todettiin Beovu-hoitoa saaneilla potilailla jo 4 viikon kuluttua hoidon aloituksesta ja viikolle 52 asti. Nämä muutokset säilyivät viikolle 100 asti.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kostea silmänpohjan ikärappeuma

Beovu-valmisteen tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, aktiivikontrolloidussa vaiheen III monikeskustutkimuksessa (HAWK- ja HARRIER-tutkimukset) potilailla, joilla oli neovaskulaarinen (kostea) silmänpohjan ikärappeuma. Näissä tutkimuksissa yhteensä 1 817 potilasta sai hoitoa kahden vuoden ajan (1 088 potilasta sai Beovu-hoitoa ja 729 sai vertailuvalmiste afliberseptia). Potilaiden ikä vaihteli 50 vuodesta 97 vuoteen; ikäkeskiarvo oli 76 vuotta.

Molemmissa tutkimuksissa kolme ensimmäistä annosta annettiin kerran kuukaudessa (viikoilla 0, 4 ja 8), minkä jälkeen brolusitsumabiryhmän potilaat saivat hoitoa 12 viikon välein ja annosväliä voitiin muuttaa 8 viikkoon tautiaktiivisuuden perusteella. Lääkäri arvioi tautiaktiivisuuden ensimmäisen 12-viikkoisen annosvälin aikana (viikoilla 16 ja 20) ja tämän jälkeen jokaisella sovitulla 12 viikon välein toteutetulla hoitokäynnillä. Jos potilaalla todettiin tautiaktiivisuutta (esim. huonontunut näöntarkkuus, suurentunut keskeisen makulan paksuus ja/tai intraretinaalista/subretinaalista nestettä tai nestettä verkkokalvon pigmenttiepiteelin alla) jollakin näistä käynneistä, hänen kohdallaan siirryttiin 8 viikon annosväliin. Vertailuvalmiste afliberseptia annettiin 8 viikon välein kuukauden välein annettujen kolmen ensimmäisen annoksen jälkeen.

Tulokset

Tutkimusten ensisijainen tehon päätetapahtuma oli parhaan lasikorjatun näöntarkkuuden (best corrected visual acuity, BCVA) muutos lähtötilanteesta viikolle 48, kun mittarina oli early treatment diabetic retinopathy study -tutkimuksen (ETDRS) kirjainpistemäärä; ensisijaisena tavoitteena oli osoittaa, että Beovu-hoito oli vähintään samanarvoinen (non-inferior) kuin aflibersepti. Molemmissa tutkimuksissa Beovu-hoito (antoväli 12 viikkoa tai 8 viikkoa) oli teholtaan vähintään samanarvoinen kuin aflibersepti (2 mg; antoväli 8 viikkoa). Ensimmäisen vuoden aikana todettu näöntarkkuuden paraneminen säilyi toisen vuoden aikana.

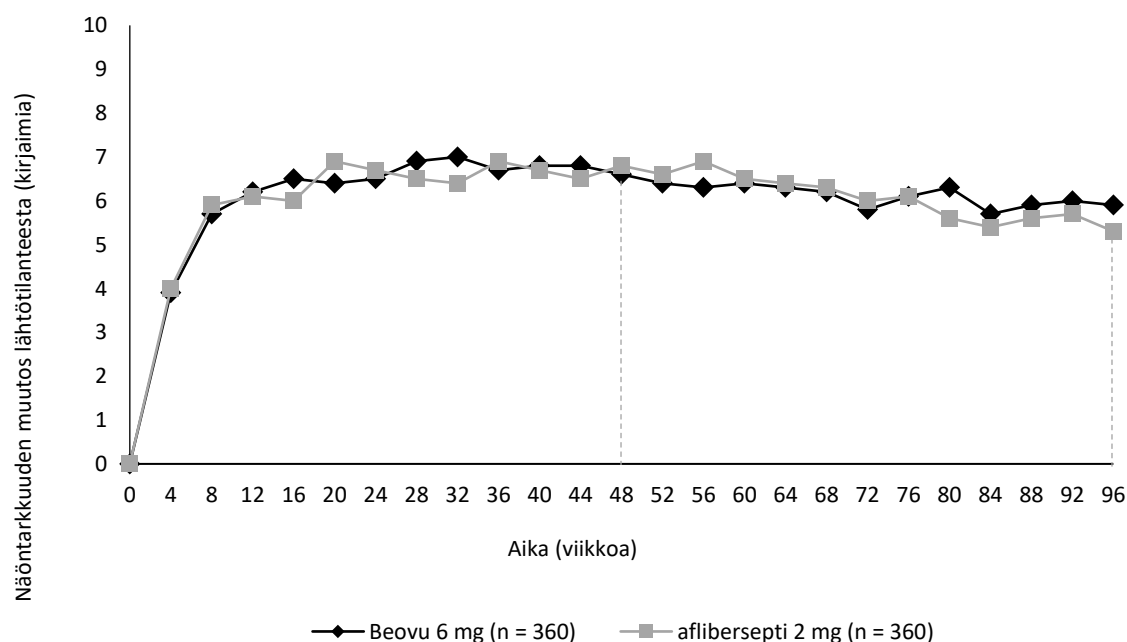
Molempien tutkimusten tarkemmat tulokset esitetään taulukossa 2 ja kuvassa 1 jäljempänä.

Taulukko 2 Näöntarkkuustulokset vaiheen III tutkimusten viikoilla 48 ja 96 – HAWK- ja HARRIER-tutkimukset

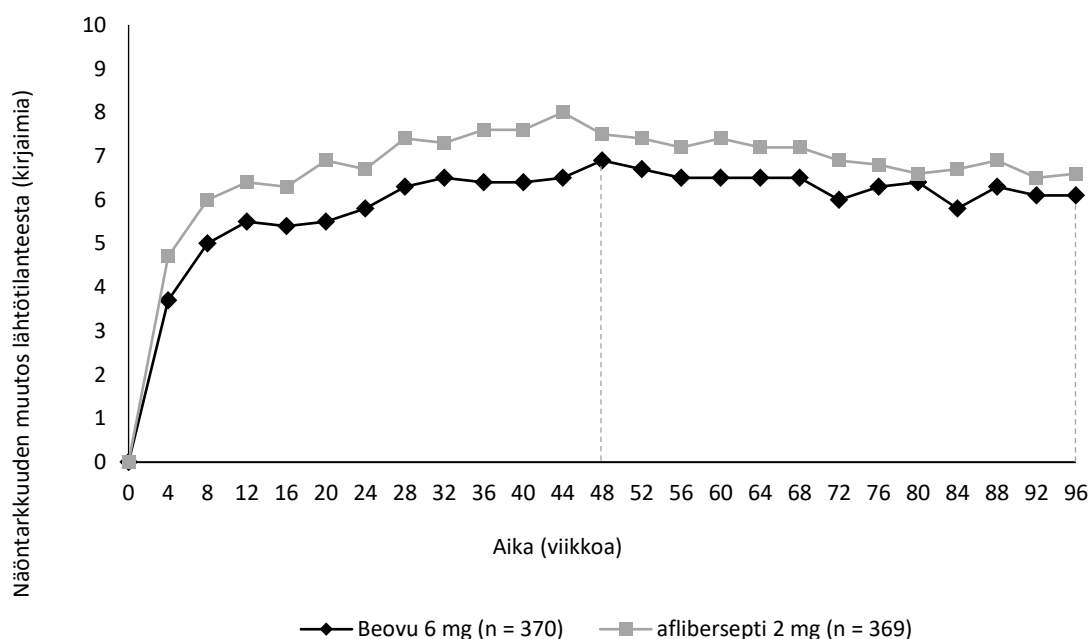
Tehotulosmuuttuja	Viikko	HAWK			HARRIER		
		Beovu (n = 360)	Aflibersepti 2 mg (n = 360)	Ero (95 % Iv), brolusitsumabi – aflibersepti	Beovu (n = 370)	Aflibersepti 2 mg (n = 369)	Ero (95 % Iv), brolusitsu- mabi – aflibersepti
Parhaan lasikorjatun näöntarkkuuden (mittari: ETDRS-kirjainpistemäärä) keskimuutos lähtötilanteesta	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)
Potilaat, joiden näkö parani vähintään 15 kirjaimen verran (%)	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)
Potilaat, joiden näöntarkkuus heikkeni (paras lasikorjattu näöntarkkuus huononi ≥ 15 kirjaimen verran) (%)	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)
Parhaan lasikorjatun näöntarkkuuden (best corrected visual acuity, BCVA) kohdalla puuttuvat tiedot imputoitiin LOCF-menetelmällä eli käyttämällä analyysissä tuoreinta havaintoa. ETDRS: early treatment diabetic retinopathy study -tutkimus. SE: keskivirhe (standard error). ^{a)} P-arvo koskee vähintään samanarvoisuuden (non-inferiority) hypoteesia, jossa vähintään samanarvoisuuden raja-arvo on 4,0 kirjainta. ^{b)} Tärkeä toissijainen päätetapahtuma, jossa otetaan huomioon Beovu-hoidon ja afliberseptihoidon antoajankohtien erot.							

Kuva 1 Näöntarkkuuden keskimuutos lähtötilanteesta viikolle 96 HAWK- ja HARRIER-tutkimuksissa

HAWK



HARRIER



HAWK-tutkimuksessa näöntarkkuuden paranemisen saavuttaneen Beovu-ryhmän potilaista 56 % sai hoitoa 12 viikon annosvälein viikolla 48. HARRIER-tutkimuksessa vastaava osuus oli 51 %. Viikolla 96 vastaavat osuudet olivat 45 % (HAWK) ja 39 % (HARRIER). Potilaista, joiden katsottiin soveltuvan saamaan hoitoa 12 viikon välein ensimmäisen 12 viikon hoitojakson aikana, 85 % ja 82 % jatkoi 12 viikon annosvälein viikolle 48 asti. Potilaista, jotka saivat hoitoa 12 viikon välein viikolla 48, 82 % ja 75 % jatkoi 12 viikon annosvälein viikolle 96 asti.

Molemmissa tutkimuksissa hoitovaikutukset arviointikelpoisissa alaryhmissä (ryhmittelyperusteena esim. ikä, sukupuoli, etninen tausta, lähtötilanteen näöntarkkuus, verkkokalvon paksuus

lähtötilanteessa, vauriotyyppi, vaurioiden koko, nestestatus) vastasivat yleisesti koko populaatioissa todettuja tuloksia.

Tautiaktiivisuuden arviointi perustui näöntarkkuuden ja/tai anatomisten parametrien muutoksiin; anatomisia parametrejä olivat mm. keskeisen makulan paksuus ja/tai intraretinaalinen/subretinaalinen neste tai neste verkkokalvon pigmenttiepiteelin alla. Tautiaktiivisuutta arvioitiin koko tutkimusten ajan. Tautiaktiivisuuden anatomiset parametrit olivat Beovu-ryhmässä viikolla 48 ja viikolla 96 pienemmät kuin afliberseptiryhmässä (ks. kohta ”Farmakodynaamiset vaikutukset”).

Ero niiden potilaiden prosenttiosuuksissa, joilla oli tautiaktiivisuutta viikolla 16, oli tilastollisesti merkitsevä Beovu-ryhmän ja afliberseptiryhmän välillä (24 % vs. 35 % HAWK-tutkimuksessa, $p = 0,0013$; 23 % vs. 32 % HARRIER-tutkimuksessa, $p = 0,0021$).

Molemmissa tutkimuksissa Beovu-hoito paransi kliinisesti merkittävästi potilaiden raportoimia hoitotuloksia (ennalta määritelty toissijainen tehon päätapahtuma) verrattuna lähtötilanteeseen, kun raportointimenetelmänä käytettiin National Eye Institute Visual Function Questionnaire -kyselyä (NEI VFQ-25-kysely). Näiden muutosten suuruusluokka oli samankaltainen kuin julkaistuissa tutkimuksissa havaittu suuruusluokka, joka vastasi parhaan lasikorjatun näöntarkkuuden paranemista 15 kirjaimen verran. Potilaiden raportoitujen hoitotulosten paraneminen säilyi toisen vuoden aikana.

Beovu-ryhmän ja afliberseptiryhmän välillä ei todettu kliinisesti merkittäviä eroja lähtötilanteen ja viikon 48 välillä NEI VFQ-25 -kokonaispisteissä eikä tämän mittarin eri osa-asteikoilla (yleinen näkökyky, silmän kipu, lähinäköä vaativat toiminnot, kaukonäköä vaativat toiminnot, sosiaalinen toimintakyky, psyykkinen hyvinvointi, vaikeudet roolitoiminnoista suoriutumisessa, riippuvuus hoitajasta, ajokyky, värinäkö ja perifeerinen näkö).

HAWK- ja HARRIER-tutkimuksissa Beovu annettiin 4 viikon välein (kuukausittain) ensimmäisten 3 annoksen ajan (latausvaihe) ja sen jälkeen 12:n tai 8 viikon välein (ylläpitohoito). Näiden tutkimusten Beovu-ryhmien tulokset toistettiin populaatiofarmakokineettistä/-farmakodynaamista mallinnusta hyödyntäneessä simulaatiotutkimuksessa, jossa Beovu-valmistetta annettiin 6 viikon välein ensimmäisten 2:n tai 3 annoksen ajan (latausvaihe) ja sen jälkeen 12:n tai 8 viikon välein (ylläpitohoito).

Ylläpitovaiheen treat-and-extend-annosteluohjelmaa tutkittiin TALON-tutkimuksessa, joka oli 64-viikkoinen, kaksiaikainen, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, vaiheen IIb monikeskustutkimus, jossa arvioitiin Beovun tehoa ja turvallisuutta verrattuna aflibersepti 2 mg:aan neovaskulaarista silmänpohjan ikärappeumaa sairastavilla potilailla.

737 potilasta satunnaistettiin suhteessa 1:1 jompaankumpaan hoitohaaraan, saamaan joko 6 mg brolusitumabia tai 2 mg afliberseptiä. Molempiin hoitoryhmiin kuuluville potilaille annettiin yksi injektio 4 viikon välein ensimmäisten 3 injektion ajan ja sen jälkeen yksi injektio 8 viikon kuluttua. Tämän jälkeen hoitovälejä oli joko 8 viikon välein, 12 viikon välein tai 16 viikon välein aina viikkoon 60 tai 62 asti.

Keskimääräinen muutos BCVA:ssa lähtötilanteesta viikolla 64 oli +4,7 ETDRS-kirjainta Beovulla vs. +4,9 ETDRS-kirjainta 2 mg:n afliberseptillä.

Hoitovälien tulokset viikolla 64 on esitetty taulukossa 3.

Taulukko 3 Viimeinen hoitoväli, jolla ei tautiaktiivisuutta: potilasosuus viikolla 64

Hoitoväli (viikkoa)	Hoitohaara	
	Brolusitsumabi 6 mg n=366	Aflibersepti 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 potilasta, jotka suorittivat TALON-tutkimuksen, otettiin mukaan 56 viikkoa kestäneeseen TALON-tutkimuksen avoimeen, yhden hoitohaaran jatkotutkimukseen, ja heitä hoidettiin brolusitsumabi treat-and-extend-annosteluohjelmalla ilman latausvaihetta ja enintään 20 viikon hoitovälillä.

Viikolla 56 yli 50 % 237 henkilöstä, jotka olivat saaneet vähintään 2 injektiota, oli hoitovälillä 16 viikkoa (24,9 %) tai 20 viikkoa (28,7 %), eikä heillä ollut tautiaktiivisuutta ja näöntarkkuus säilyi koko tutkimuksen ajan.

Diabeettinen makulaturvotus

Beovu-valmisteen tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, aktiivikontrolloidussa vaiheen III monikeskustutkimuksessa (KESTREL- ja KITE-tutkimukset) potilailla, joilla oli diabeettisesta makulaturvotuksesta johtuva näön heikkeneminen. Näissä tutkimuksissa yhteensä 926 potilasta sai hoitoa kahden vuoden ajan (558 potilasta sai brolusitsumabia ja 368 aflibersepti 2 mg -hoitoa). Potilaiden ikä vaihteli 23 vuodesta 87 vuoteen; ikäkeskiarvo oli 63 vuotta.

Molemmissa tutkimuksissa viiden ensimmäisen annoksen jälkeen (annokset viikoilla 0, 6, 12, 18 ja 24) brolusitsumabiryhmän potilaat saivat hoitoa 12 viikon välein ja annosväliä voitiin muuttaa 8 viikkoon tautiaktiivisuuden perusteella. Lääkäri arvioi tautiaktiivisuuden ensimmäisen 12-viikkoisen annosvälin aikana (viikoilla 32 ja 36) ja tämän jälkeen jokaisella sovitulla hoitokäynnillä. Jos potilaalla todettiin tautiaktiivisuutta (esim. huonontunut näöntarkkuus, suurentunut keskeisen makulan paksuus) jollakin näistä käynneistä, hänen kohdallaan siirryttiin 8 viikon annosväliin. Jos potilaalla ei todettu KITE-tutkimuksen toisen vuoden aikana tautiaktiivisuutta, voitiin siirtyä 16 viikon annosväliin. Vertailuvalmiste afliberseptiä annettiin 8 viikon välein kuukauden välein annettujen viiden ensimmäisen annoksen jälkeen.

Tulokset

Tutkimusten ensisijainen tehon päätetapahtuma oli parhaan lasikorjatun näöntarkkuuden (best corrected visual acuity, BCVA) muutos lähtötilanteesta viikolle 52, kun mittarina oli early treatment diabetic retinopathy study -tutkimuksen (ETDRS) kirjainpistemäärä; ensisijaisena tavoitteena oli osoittaa, että Beovu-hoito oli vähintään samanarvoinen (non-inferior) kuin aflibersepti 2 mg. Molemmissa tutkimuksissa Beovu-hoito (antoväli 12 viikkoa tai 8 viikkoa) oli teholtaan vähintään samanarvoinen kuin aflibersepti 2 mg (antoväli 8 viikkoa).

KESTREL- ja KITE-tutkimusten tulokset myös osoittivat, että Beovu-hoito oli vähintään samanarvoinen kuin aflibersepti 2 mg tärkeimmän toissijaisen päätetapahtuman osalta (BCVA:n keskimuutos lähtötilanteesta viikolta 40 viikolle 52 saakka).

Ensimmäisen vuoden aikana todettu näöntarkkuuden paraneminen säilyi toisen vuoden aikana.

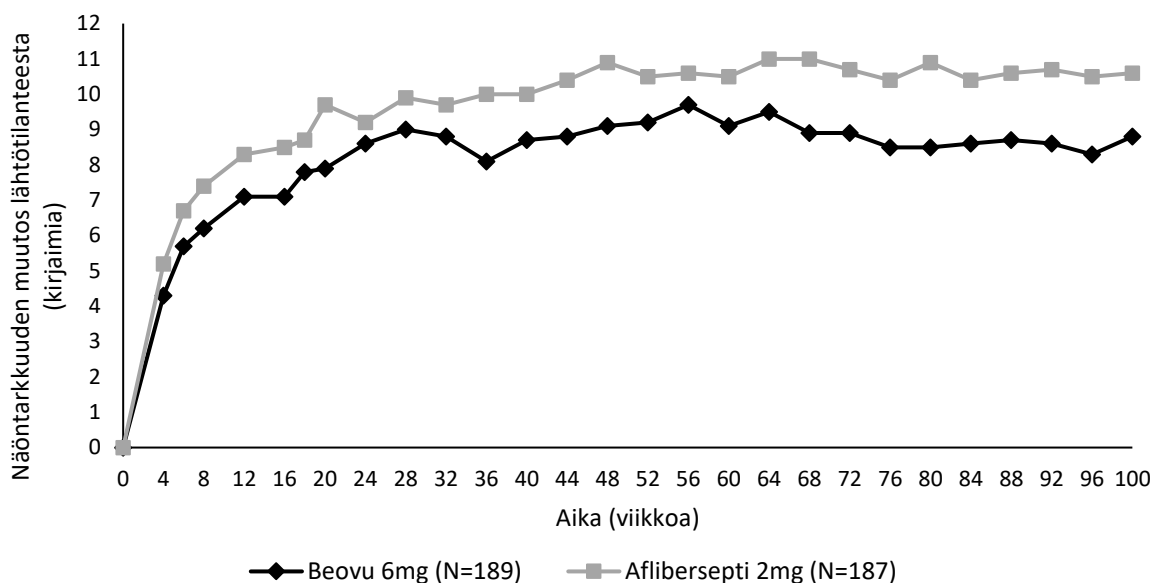
Molempien tutkimusten tarkemmat tulokset esitetään taulukossa 4 ja kuvassa 2 jäljempänä.

Taulukko 4 Näöntarkkuustulokset vaiheen III tutkimusten viikoilla 52 ja 100 – KESTREL- ja KITE-tutkimukset

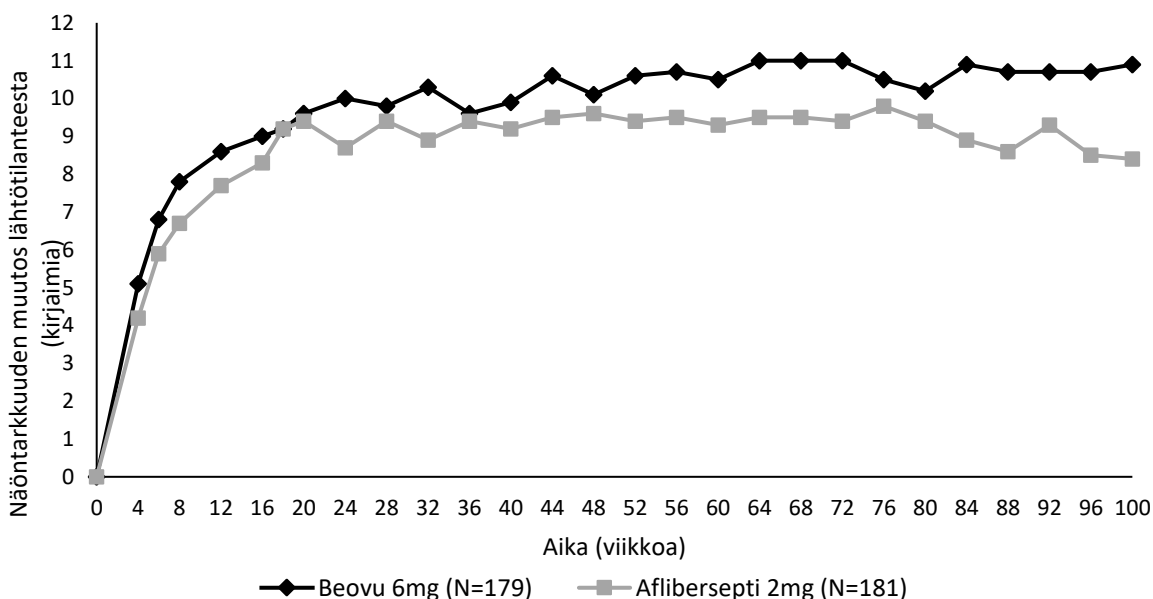
Tehotulos	Viikko	KESTREL			KITE		
		Beovu (n = 189)	Aflibersepti 2 mg (n = 187)	Ero (95 % lv) brolusitsumabi – aflibersepti	Beovu (n = 179)	Aflibersepti 2 mg (n = 181)	Ero (95 % lv) brolusitsumabi – aflibersepti
BCVA:n muutos lähtötilanteesta (mittarina ETDRS- kirjainpistemäärä); pienimmän neliösumman menetelmällä laskettu keskiarvo (keskivirhe)	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)
Vähintään 15 kirjaimen BCVA- paranema verrattuna lähtötilanteeseen tai BCVA ≥ 84 kirjainta (%)	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: paras lasikorjattu näöntarkkuus; jos tutkittavaan silmään aloitettiin muu diabeettisen makulaturvotuksen hoito, tämän jälkeiset BCVA-arvot sensuroitiin ja korvattiin viimeisellä arvolla ennen kyseisen hoidon aloitusta. ETDRS: early treatment diabetic retinopathy study -tutkimus. LS: pienin neliösumma (least-square). SE: keskivirhe (standard error). ^{a)} P-arvo koskee vähintään samanarvoisuuden (non-inferiority) hypoteesia, jossa vähintään samanarvoisuuden raja-arvo on 4,0 kirjainta.							

Kuva 2 Näöntarkkuuden keskimuutos lähtötilanteesta viikolle 100 KESTREL- ja KITE-tutkimuksissa

KESTREL



KITE



KESTREL-tutkimuksessa näöntarkkuuden paranemisen saavuttaneen Beovu-ryhmän potilaista 55 % sai hoitoa 12 viikon annosvälein viikolla 52; viikolla 100 vastaava luku oli 44 %. KITE-tutkimuksessa näöntarkkuuden paranemisen saavuttaneen Beovu-ryhmän potilaista 50 % sai hoitoa 12 viikon annosvälein viikolla 52 ja 37 % 12 viikon / 16 viikon annosvälein viikolla 100. Kummassakin tutkimuksessa niistä potilaista, joiden katsottiin soveltuvan saamaan hoitoa 12 viikon välein ensimmäisen 12 viikon hoitojakson aikana, noin 70 % jatkoi vähintään 12 viikon annosvälein viikolle 100 asti. KITE-tutkimuksessa 25 % potilaista sai viikon 100 kohdalla Beovu-hoitoa 16 viikon annosvälein.

Molemmissa tutkimuksissa hoitovaikutukset arviointikelpoisissa alaryhmissä (ryhmittelyperusteena esim. ikä, sukupuoli, lähtötilanteen HbA1c-arvo, lähtötilanteen näöntarkkuus, keskeisen makulan paksuus lähtötilanteessa, diabeettisen makulaturvotuksen vauriotyyppi, diabeettisen makulaturvotuksen kesto diagnoosista, verkkokalvon nestestatus) vastasivat yleisesti koko populaatioissa todettuja tuloksia.

KESTREL- ja KITE-tutkimuksissa tautiaktiivisuutta arvioitiin koko tutkimusten ajan. Tautiaktiivisuuden arviointi perustui näöntarkkuuden ja/tai anatomisten parametrien muutoksiin; anatomisia parametrejä olivat mm. keskeisen makulan paksuus ja/tai intraretinaalisen/subretinaalisen nesteen esiintyminen. Keskeisen makulan paksuuden pienenemät lähtötilanteesta säilyivät viikolle 100. Viikon 100 kohdalla niiden potilaiden osuus, joilla esiintyi intraretinaalista/subretinaalista nestettä, oli pienempi Beovu-hoitoa saaneilla (42 % KESTREL-tutkimuksessa ja 41 % KITE-tutkimuksessa) kuin aflibersepti 2 mg -hoitoa saaneilla (54 % KESTREL-tutkimuksessa ja 57 % KITE-tutkimuksessa).

KESTREL- ja KITE-tutkimuksissa arvioitiin diabeettisen retinopatian vaikeusaste (diabetic retinopathy severity score, DRSS). DRSS-pisteet olivat arvioitavissa lähtötilanteessa 98,1 %:lla potilaista sekä KESTREL- että KITE-tutkimuksessa. Poolatun analyysin perusteella Beovu oli vähintään samanarvoinen kuin aflibersepti 2 mg potilasosuudessa, jolla DRSS-pisteet parantuivat vähintään 2 pykälän verran lähtötilanteesta viikolla 52, kun vähintään samanarvoisuuden raja-arvo oli 10 %. Arvioidut osuudet olivat Beovun osalta 28,9 % ja aflibersepti 2 mg:n osalta 24,9 %, ja hoitojen ero oli tällöin 4,0 % (95 % lv: [-0,6; 8,6]). Viikon 100 kohdalla potilasosuus, jolla DRSS-pisteet parantuivat ≥ 2 pykälän verran lähtötilanteesta viikolle 100, oli KESTREL-tutkimuksessa Beovu-hoitoa saaneista 32,8 % ja aflibersepti 2 mg -hoitoa saaneista 29,3 % ja KITE-tutkimuksessa Beovu-hoitoa saaneista 35,8 % ja aflibersepti 2 mg -hoitoa saaneista 31,1 %.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Beovu-valmisteen käytöstä neovaskulaarisen silmänpohjan ikärappeuman ja diabeettisen makulaturvotuksen hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Beovu annetaan suoraan lasiaiseen, ja se vaikuttaa paikallisesti silmässä.

Imeytyminen ja jakautuminen

Kun neovaskulaarista silmänpohjan ikärappeumaa sairastaville potilaille annettiin brolusitsumabia silmän lasiaiseen (6 mg/silmä), vapaan brolusitsumabin plasman C_{max} -arvon geometrinen keskiarvo oli 49,0 ng/ml (vaihteluväli 8,97–548 ng/ml) ja se saavutettiin 1 vuorokaudessa.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Brolusitsumabi on monoklonaalinen vasta-ainefragmentti, eikä metaboliaa koskevia tutkimuksia ole tehty. Brolusitsumabi on yksiketjuinen vasta-ainefragmentti, joten vapaan brolusitsumabin oletetaan eliminoituvan kohdemolekyylivälitteisen jakautumisen kautta sitoutumalla vapaisiin endogeenisiin VEGF-molekyyleihin, munuaisteitse passiivisen eliminaation kautta ja proteolyysin kautta tapahtuvan metabolian kautta.

Silmän lasiaiseen annettujen injektoiden jälkeen brolusitsumabin eliminaation näennäinen systeeminen puoliintumisaika oli $4,3 \pm 1,9$ vrk. Useimmilla potilailla pitoisuudet olivat yleisesti kvantitointirajan ($< 0,5$ ng/ml) lähellä tai sen alapuolella noin 4 viikon kuluttua lääkkeen annosta. Brolusitsumabi ei kumuloitunut seerumiin, kun sitä annettiin silmän lasiaiseen 4 viikon välein.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Silmän lasiaseen annettujen injektoiden jälkeen systeemisessä farmakokinetiikassa ei todettu merkittäviä eroja tutkimuksessa, johon osallistui 22 iältään 65–74-vuotiaasta potilasta, 18 iältään 75–84-vuotiaasta potilasta ja 3 iältään $\geq$ 85-vuotiaasta potilasta.

Munuaisten vajaatoiminta

Brolusitsumabin systeemisestä farmakokinetiikkaa arvioitiin neovaskulaarista silmänpohjan ikärappeumaa sairastavilla potilailla, joiden munuaistoiminta oli normaali (≥ 90 ml/min [$n = 21$]) tai jotka sairastivat lievää ($60 - < 90$ ml/min [$n = 22$]) tai keskivaikeaa ($30 - < 60$ ml/min [$n = 7$]) munuaisten vajaatoimintaa. Vaikka systeemisen puhdistuman arvot potilailla, jotka sairastivat lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa olivat yleisesti pienempiä kuin potilailla, joiden munuaistoiminta oli normaali, ei lievällä tai keskivaikealla munuaisten vajaatoiminnalla havaittu merkittävää vaikutusta brolusitsumabin systeemisen kokonaisaltistukseen. Potilaita, joilla oli vaikeaa (< 30 ml/min) munuaisten vajaatoiminta, ei arvioitu.

Maksan vajaatoiminta

Brolusitsumabia ei ole tutkittu maksan vajaatoimintapotilailla. Lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta ei oletettavasti vaikuta brolusitsumabin systeemiseen kokonaisaltistukseen, sillä metabolia tapahtuu proteolyysin kautta eikä riipu maksan toiminnasta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Brolusitsumabin karsinogeenisuutta ja mutageenisuutta ei ole arvioitu tutkimuksissa.

Tiineille jaavanmakakeille brolusitsumabia annettiin injektioina lasiaseen neljän viikon välein annostasoilla, joilla saatiin aikaan maksimaalinen systeeminen altistus – kuusinkertainen verrattuna suositeltuun enimmäisannokseen ihmisellä (perusteena seerumin C_{max}). Vaikutuksia alkion- tai sikiönkehitykseen, tiineyteen, synnytyksiin tai jälkeläisten elossaoloon, kasvuun tai postnataaliseen kehitykseen ei havaittu. Farmakologisen vaikutuksensa perusteella brolusitsumabia on kuitenkin pidettävä mahdollisesti teratogeenisena ja alkio-sikiötoksisena.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumsitraatti
Sakkarosi
Polysorbaatti 80
Natriumhydroksidi (pH:n säätöä varten)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

Esitäytetty ruisku: 2 vuotta
Injektiopullo: 2 vuotta

6.4 Säilytys

Esitäytetty ruisku

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä esitäytetty ruisku sinetöidyssä kuplapakkauksessa ja ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Avaamatonta kuplapakkausta voidaan säilyttää huoneenlämmössä (alle 25 °C) enintään 24 tunnin ajan ennen käyttöä.

Injektiopullo

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Avaamatonta injektiopulloa voidaan säilyttää huoneenlämmössä (alle 25 °C) enintään 24 tunnin ajan ennen käyttöä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Esitäytetty ruisku

0,165 ml steriiliä liuosta esitäytetyssä ruiskussa (tyypin I lasia), jossa on bromobutylikumista valmistettu männän kärki ja jonka ruiskun korkkiin kuuluu peukaloinnin paljastava jäykkä, valkoinen sinetti sekä harmaa bromobutylikuminen kärjen suojakorkki, jossa on Luer lock -liitin. Esitäytetyssä ruiskussa on männän tappi ja violetti sormituki, ja se on pakattu sinetöityyn kuplapakkaukseen.

Pakkauskoko: 1 esitäytetty ruisku.

Injektiopullo

0,23 ml steriiliä liuosta lasisessa 2 ml injektiopullossa, jossa on pinnoitettu kumitulppa ja joka on sinetöity alumiinikorkilla, jossa on violetista muovista tehty nostolevy.

Pakkauskoko: 1 injektiopullo ja 1 tylppäkärkinen suodatinneula (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, 5 µm).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Esitäytetty ruisku

Esitäytetty ruisku sisältää suositeltua 6 mg:n annosta suuremman annoksen. Esitäytetystä ruiskusta vedettävissä olevaa tilavuutta (0,165 ml) ei saa käyttää kokonaan. Liuosylimäärä on poistettava ennen injektiota. Esitäytetyn ruiskun koko liuosmäärän injisointi voi johtaa yliannokseen. Poista ilmakuplat ja ylimääräinen lääkevalmiste painamalla mäntää hitaasti, kunnes männän kuperan kumisen kärjen reuna on ruiskussa olevan mustan annosviivan kohdalla (vastaa 0,05 ml eli 6 mg brolusitsumabia).

Liuos on tarkastettava silmämääräisesti jääkaapista ottamisen yhteydessä ja ennen antoa. Jos valmisteessa näkyy hiukkasia tai sameutta, esitäytettyä ruiskua ei saa käyttää ja on ryhdyttävä asianmukaisiin vaihtotoimiin.

Esitäytetty ruisku on steriili ja tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Älä käytä tätä lääkettä, jos pakkaus tai esitäytetty ruisku on vahingoittunut tai viimeinen käyttöpäivämäärä on ohi. Pakkausselosteessa on tarkat käyttöohjeet.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Injektiopullo

Injektiopullo sisältää suositeltua 6 mg:n annosta suuremman annoksen. Injektiopullostä vedettävissä olevaa tilavuutta (0,23 ml) ei saa käyttää kokonaan. Liuosylimäärä on poistettava ennen injektiota. Injektiopullon koko tilavuuden injisointi voi johtaa yliannokseen. Injektion annos on asetettava 0,05 ml:n annosmerkin kohdalle, mikä vastaa 6 mg brolusitsumabia.

Liuos on tarkastettava silmämääräisesti jääkaapista ottamisen yhteydessä ja ennen antoa. Jos valmisteesta näkyy hiukkasia tai sameutta, injektio-pulloa ei saa käyttää, ja on ryhdyttävä asianmukaisiin vaihtotoimiin.

Injektiopullon sisältö ja suodatinneula ovat steriilit ja ne on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Älä käytä tätä lääkettä, jos pakkaus, injektio-pullo ja/tai suodatinneula on vahingoittunut tai viimeinen käyttöpäivämäärä on ohi. Pakkausselosteessa on tarkat käyttöohjeet.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/19/1417/001-002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13. helmikuuta 2020
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 19. syyskuuta 2024

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

**A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN)
AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN
VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**

Biologisen (biologisten) vaikuttavan aineen (vaikuttavien aineiden) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Itävalta

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Sveitsi

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
Novartis Manufacturing NV
Rijksweg 14
2870 Puurs-Sint-Amunds
Belgia

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
90429 Nürnberg
Saksa

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

Injektioneste, liuos
Novartis Manufacturing NV
Rijksweg 14
2870 Puurs-Sint-Amunds
Belgia

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
90429 Nürnberg
Saksa

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

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

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Ennen kauppaantuontia myyntiluvan haltijan on sovittava jokaisessa jäsenvaltiossa lopullisesta koulutusmateriaalista kansallisen viranomaisen kanssa.

Myyntiluvan haltijan on varmistuttava, että kansallisen viranomaisen kanssa käytyjen keskustelujen ja sopimusten jälkeen jokaisessa maassa, jossa Beovu on markkinoilla, kaikille silmäklinikoille, joissa Beovua oletetaan käytettävän, toimitetaan kirjallisena ja ääniversiona potilasopas, jossa on seuraavat pääelementit:

- Mitä neovaskulaarinen (kosteaa) silmänpohjan ikärappeuma (AMD) ja diabeettinen makulaturvotus (DME) ovat
- Mitä Beovu on, miten se vaikuttaa, miten sitä annetaan ja mitä hoidolta voidaan odottaa
- Mitä toimia tehdään Beovu-hoidon jälkeen
- Riskien kuvaus, mukaan lukien silmänpaineen nousu, silmänsisäinen inflammaatio, verkkokalvon vaskuliitti ja/tai verkkokalvon verisuonitukos, verkkokalvon irtauma &

verkkokalvon repeämä ja endoftalmiitti, ja näihin liittyvät tärkeimmät oireet ja löydökset; immunogeenisuuden oireet ja löydökset

- Suositukset seurannasta ja vaadittavista tutkimuksista: Intravitreaalisen injektion jälkeen: kohonneen silmänpaineen mittaus ja näköhermon perfuusio
- Tieto siitä, milloin ja miten on hakeuduttava välittömästi terveydenhuollon ammattilaisen hoitoon

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO – ESITÄYTETTY RUISKU****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Beovu 120 mg/ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
brolusitsumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty ruisku, jossa on 0,165 ml liuosta, sisältää 19,8 mg brolusitsumabia (120 mg/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää: natriumsitraatti, sakkaroosi, polysorbaatti 80, natriumhydroksidi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

Yksi 0,165 ml:n esitäytetty ruisku
Riittää 6 mg:n / 0,05 ml:n kerta-annokseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Silmän lasiaiseen
Vain yhtä käyttökertaa varten.
Steriilin sinetöidyn kuplapakkauksen avaamisen jälkeen on toimittava aseptisesti.
Aseta annos 0,05 ml:n annosmerkin kohdalle.
Liuosylimäärä on poistettava ennen injisointia.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.

Pidä esitänetty ruisku sinetöidyssä kuplapakkauksessa ja ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/19/1417/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC

SN

NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**KOTELON SISÄKANTEEN KIINNITETTÄVÄ IRROTETTAVA ETIKETTI –
ESITÄYTETTY RUISKU**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Beovu

2. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

3. ERÄNUMERO

Lot

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

KUPLAPAKKAUKSEN FOLIO - ESITÄYTETTY RUISKU

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Beovu 120 mg/ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
brolusitsumabi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

0,165 ml

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ETIKETTI – ESITÄYTETTY RUISKU

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Beovu 120 mg/ml injektioneste
brolusitumabi
Silmän lasiaiseen

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

19,8 mg/0,165 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO – INJEKTIOPULLO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Beovu 120 mg/ml injektioneste, liuos
brolusitsumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo, jossa on 0,23 ml liuosta, sisältää 27,6 mg brolusitsumabia (120 mg/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää: natriumsitraatti, sakkaroosi, polysorbaatti 80, natriumhydroksidi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

Yksi 0,23 ml:n injektiopullo, yksi suodatinneula.
Riittää 6 mg:n / 0,05 ml:n kerta-annokseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Silmän lasiaiseen
Vain yhtä käyttökertaa varten.
Injektiopullon avaamisen jälkeen on toimittava aseptisesti.
Aseta annokseksi 0,05 ml.
Liuosylimäärä on poistettava ennen injisointia.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/19/1417/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC

SN

NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ETIKETTI - INJEKTIOPULLO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Beovu 120 mg/ml injektioneste
brolusitsumabi
Silmän lasiaiseen

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

27,6 mg/0,23 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Beovu 120 mg/ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku brolusitsumabi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

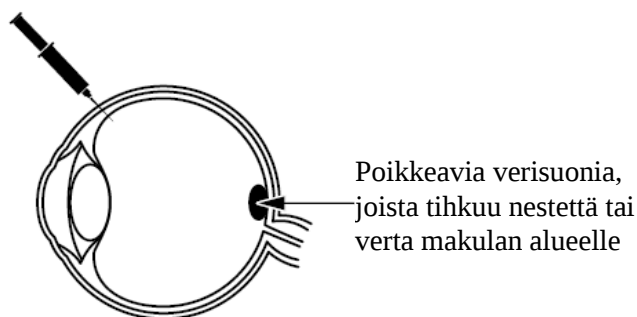
Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Beovu on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Beovu-valmistetta
3. Miten Beovu-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Beovu-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Beovu on ja mihin sitä käytetään

Mitä Beovu on

Beovun vaikuttava aine on brolusitsumabi, joka kuuluu uudissuonittumisen estoon käytettävien lääkkeiden lääkeryhmään. Lääkäri pistää Beovu-lääkkeen silmään hoitaakseen silmäsairauksia, jotka voivat vaikuttaa näköön.



Mihin Beovua käytetään

Beovua käytetään silmäsairauksien hoitoon aikuisille, kun makula-alueen eli silmän takaosassa olevan tarkan näön alueen alla esiintyy poikkeavaa verisuonimuodostusta ja verisuonikasvua. Poikkeavat verisuonet voivat olla hauraita ja niistä voi tihkua nestettä tai verta silmään. Tämä voi huonontaa makulan toimintaa ja aiheuttaa mahdollisesti näköä heikentäviä silmäsairauksia, kuten:

- kostea silmänpohjan ikärappeuma (AMD)
- diabeettinen makulaturvotus (DME).

Miten Beovu vaikuttaa

Beovu voi hidastaa taudin etenemistä ja siten ylläpitää tai jopa parantaa näköäsi.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Beovu-valmistetta

Sinulle ei saa antaa Beovu-valmistetta

- jos olet allerginen brolusitsumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

- jos silmässä tai silmän ympäristössä on aktiivinen infektio tai epäillään olevan infektio.
- jos silmässä on kipua tai punoitusta (tulehdusreaktio silmässä).

Jos jokin näistä koskee sinua, kerro siitä lääkärille. Sinulle ei saa antaa Beovua.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin sinulle annetaan Beovu-valmistetta, jos jokin seuraavista koskee sinua:

- jos sinulla on glaukooma (silmäsairaus, joka yleensä johtuu korkeasta silmänpaineesta).
- jos olet aiemmin nähnyt valonvälähdyksiä tai lasiaiskellujia (näkökentässä kelluvia tummia täpliä) ja jos kellujien koko ja määrä suurenevat äkisti.
- jos sinulle on tehty silmäleikkaus edeltävien neljän viikon aikana tai jos sinulle aiotaan tehdä silmäleikkaus seuraavien 4 viikon kuluessa.
- jos sinulla on aiemmin ollut silmätauteja tai olet aiemmin saanut silmän hoitoja.
- jos edeltävän vuoden aikana olet äkillisesti menettänyt näkösi silmän takaosan verisuonten tukkeutumisen (verkkokalvon verisuonitukos) vuoksi tai sinulla on ollut silmän takaosan verisuonten tulehdus (verkkokalvon vaskuliitti).

Kerro heti lääkärille, jos:

- sinulle ilmaantuu silmän punoitusta, silmän kipua, aiempaa voimakkaampaa epämukavaa tunnetta, pahenevaa silmän punoitusta, näön sumenemista tai näön heikkenemistä, aiempaa enemmän pieniä hiukkasia näkökentässä, lisääntyvää valoherkkyyttä.
- menetät näkösi äkillisesti, mikä voi olla merkki verkkokalvon verisuonitukoksesta.

Lääkäri voi lopettaa Beovu-hoitosi, jos sinulle ilmaantuu mikä tahansa yllämainituista oireista.

Sinun on tärkeää tietää myös, että:

- Beovun turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu sellaisessa tapauksessa, että sitä annettaisiin molempiin silmiin samanaikaisesti ja sellaisessa käytössä haittavaikutusten riski voi olla suurempi.
- Beovu-pistokset saattavat aiheuttaa silmänpaineen kohoamista (silmänsisäinen paine) joillekin potilaille 30 minuutin sisällä pistoksesta. Lääkärisi tarkkailee silmänpainettasi jokaisen pistoksen jälkeen.
- lääkärisi tarkistaa onko sinulla muita riskitekijöitä, jotka voivat lisätä silmän takaosan eri kerrosten repeämän tai irtauman mahdollisuutta (verkkokalvon irtauma tai repeämä, verkkokalvon pigmenttisolukerroksen irtauma tai repeämä). Beovun annossa on noudatettava varovaisuutta, jos riskitekijöitä on.

Koko elimistöön vaikuttavien (systeemisten) VEGF-kasvutekijän estäjälääkkeiden käyttöön, joiden vaikuttava aine on samantyyppinen kuin Beovu-valmisteessa, voi liittyä riski verisuonia tukkivien verihyytymien (valtimoiden tromboemboliatapahtumat) muodostumiseen. Nämä voivat johtaa sydäninfarktiin tai aivohalvaukseen. Silmään annetun Beovu-pistoksen jälkeen on olemassa teoreettinen riski tällaisten tapahtumien ilmaantumiseen.

Lapset ja nuoret

Beovua ei käytetä lasten eikä alle 18-vuotiaiden nuorten hoitoon.

Muut lääkevalmisteet ja Beovu

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä.

Imetys ei ole suositeltavaa Beovu-hoidon aikana eikä ennen kuin Beovu-hoidon lopettamisesta on kulunut vähintään yksi kuukausi. Ei näet tiedetä, erittykö Beovu ihmisen rintamaitoon.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää Beovu-hoidon aikana ja vähintään yhden kuukauden ajan Beovu-hoidon lopettamisen jälkeen. Kerro heti lääkärille, jos tulet

hoidon aikana raskaaksi tai epäilet olevasi raskaana. Beovu ei saa käyttää raskauden aikana, ellei hoidon mahdollinen hyöty ylitä syntymättömään lapseen mahdollisesti kohdistuvia riskejä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Beovu-pistoksen jälkeen sinulla voi olla ohimeneviä näköhäiriöitä (esim. näön sumenemista). Älä aja ajoneuvoja äläkä käytä koneita ennen kuin nämä oireet ovat hävinneet.

Beovu sisältää natriumia

Tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Beovu sisältää polysorbaatteja

Tämä lääke sisältää 0,01 mg polysorbaatti 80:tä per annos (0,05 ml). Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita. Jos sinulla on allergioita, kerro asiasta lääkärille.

3. Miten Beovu-valmistetta annetaan

Annettava Beovu-annos ja antotiheys

Suosittelu annos on 6 mg brolusitsumabia.

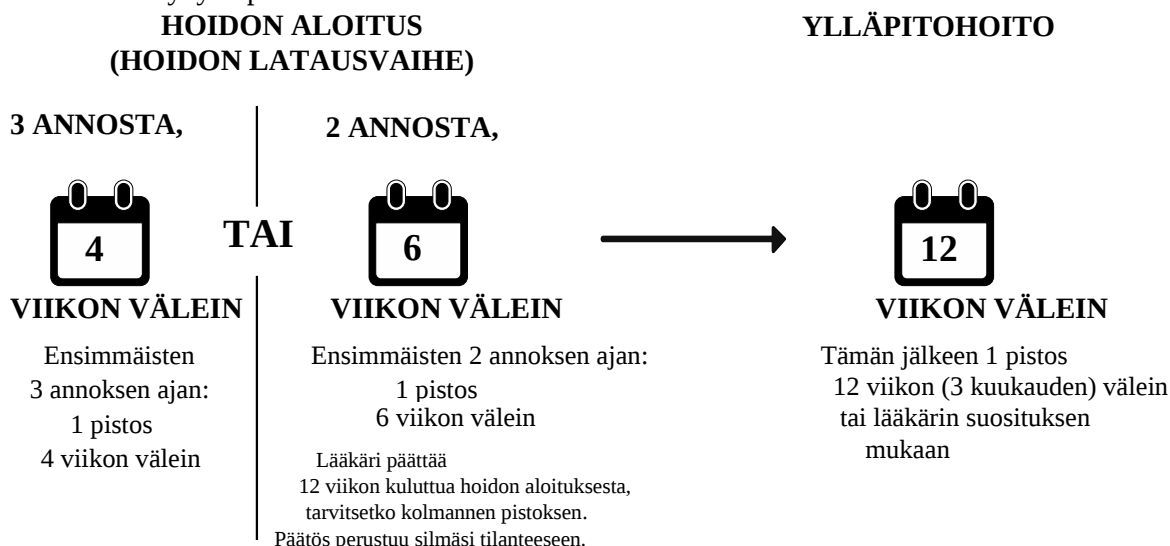
Kostea silmänpohjan ikärappeuma

Hoidon aloitus (jota kutsutaan myös hoidon latausvaiheeksi)

- Saat yhden pistoksen kuukaudessa ensimmäisten 3 kuukauden ajan.
- Vaihtoehtoisesti voit saada yhden pistoksen 6 viikon välein ensimmäisten 2 annoksen ajan. Lääkäri päättää 12 viikon kuluttua hoidon aloituksesta, tarvitsetko kolmannen pistoksen. Päätös perustuu silmäsi/silmiesi tilanteeseen.

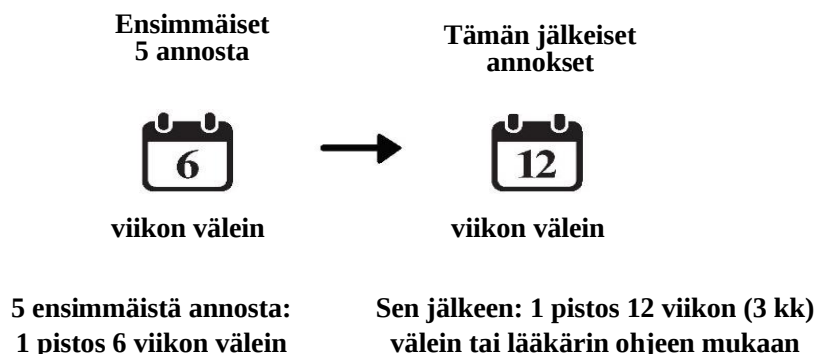
Ylläpitohoito

- Tämän jälkeen voit saada yhden pistoksen 3 kuukauden välein. Lääkäri määrää hoitovälin silmäsi tilanteen perusteella. Jotkut potilaat saattavat tarvita hoitoa 2 kuukauden välein. Silmäsi kunnosta riippuen lääkäri voi pidentää tai lyhentää hoitoväliä enintään yhdellä kuukaudella kerrallaan. Yli 5 kuukauden hoitoväleistä on rajallisesti tietoa. Kahden Beovu-annoksen väli ei saa olla lyhyempi kuin 2 kuukautta.



Diabeettinen makulaturvotus

- Saat yhden pistoksen 6 viikon välein ensimmäisten 5 pistoksen ajan.
- Tämän jälkeen voit saada yhden pistoksen 3 kuukauden välein. Lääkäri määrää hoitovälin silmäsi tilanteen perusteella. Jotkut potilaat saattavat tarvita hoitoa 2 kuukauden välein. Jotkut potilaat taas saattavat saada hoitoa 4 kuukauden välein.



Antotapa

Silmälääkäri antaa Beovu-pistoksen silmäsi (silmän lasiaiseen).

Ennen pistosta lääkäri puhdistaa silmän huolellisesti infektioiden ehkäisemiseksi. Lääkäri tiputtaa silmään myös paikallispudotesilmätippaa, joka puuduttaa silmän ja vähentää tai estää pistoksen aiheuttamaa kipua.

Beovu-hoidon kesto

Beovua käytetään pitkäaikaisten silmäsairauksien hoitoon, joten myös hoito on pitkäkestoista. Hoito saattaa jatkua kuukausia tai vuosia. Lääkäri tarkistaa säännöllisten sovittujen käyntien aikana, että hoito toimii. Lääkäri voi tutkia silmiäsi myös pistosten välillä. Jos sinulla on kysyttävää Beovu-hoidon kestosta, käänny hoitavan lääkärin puoleen.

Ennen Beovu-hoidon lopettamista

Keskustele hoitavan lääkärin kanssa ennen hoidon lopettamista. Hoidon lopettaminen voi suurentaa näön menetyksen riskiä, ja näkökykyysi voi huonontua.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Beovu-pistoksen haittavaikutukset tulevat joko itse lääkkeestä tai pistostoimenpiteestä, ja niitä esiintyy lähinnä silmässä.

Jotkin haittavaikutukset voivat olla vakavia

Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos sinulla on mitään seuraavista oireista, jotka ovat allergisten reaktioiden, tulehdusten tai infektioiden merkkejä:

- näön äkillinen heikkeneminen tai muuttuminen
- kipu, lisääntynyt epämukavuuden tunne, paheneva silmän punoitus

Jos sinulla on vakavia haittavaikutuksia, **kerro asiasta heti lääkärille.**

Muut mahdolliset haittavaikutukset

Jäljempänä luetellaan muita haittavaikutuksia, joita voi esiintyä Beovu-hoidon jälkeen.

Useimmat haittavaikutukset ovat lieviä tai keskivaikeita, ja ne häviävät yleensä viikon kuluessa kustakin pistoksesta.

Jos nämä haittavaikutukset muuttuvat vaikeiksi, kerro asiasta lääkärille.

Yleiset: voi esiintyä enintään 1 potilaalla 10:stä

- silmän seinämän keskikerroksen tulehdus (uveiitti eli suonikalvoston tulehdus)
- lasiaisen irtauma (lasiainen on silmän sisällä oleva geelimäinen aine)
- verkkokalvon repeämä (silman takaosassa oleva valoa havainnoiva alue) tai erään verkkokalvon kudosterroksen repeämä (verkkokalvon pigmenttiepiteelin repeämä)
- näöntarkkuuden heikentyminen
- verkkokalvoverenvuoto
- tulehdus värikalvossa, eli silmän värisessä osassa (iriitti)
- värikalvon ja sitä ympäröivä silmäkudoksen tulehdus (iridosykliitti)
- äkillinen näön menetys, joka johtuu silmän takaosassa sijaitsevien verisuonten tukkeutumisesta (verkkokalvon verisuonitukos)
- verenvuoto silmän sisällä (lasiaisen verenvuoto)
- mykiön samentuminen (kaihi)
- verenvuoto silmän pintakerroksen (sidekalvon) pienistä verisuonista
- näkökentässä liikkuvat täplät (lasiaiskellujat, ”hyttystanssi”)
- silmäkipu
- silmänsisäisen paineen nousu
- silmän valkoisen osan punoitus (sidekalvotulehdus)
- näön sumentuminen tai epätarkkuus
- sarveiskalvon naarmuuntuminen (abraasio; sarveiskalvo on silmän värikalvon edessä oleva kirkas kudosterros)
- sarveiskalvon vaurio (pistemäinen sarveiskalvotulehdus; sarveiskalvo on silmän värikalvon edessä oleva kirkas kudosterros)
- allergiset reaktiot (yliherkkyys)

Melko harvinaiset: voi esiintyä enintään 1 potilaalla 100:sta

- silmän sisäosien vaikea tulehdus (endoftalmiitti)
- sokeus
- äkillinen näön menetys silmän valtimotukoksen vuoksi (verkkokalvovaltimon tukos)
- verkkokalvon irtauma
- silmän punoitus (sidekalvon verekyys)
- lisääntynyt kyynelnesteen erityys (lisääntynyt kyynelvuoto)
- poikkeava tunne silmässä
- verkkokalvon tietyn kudosterroksen irtauma (verkkokalvon pigmenttiepiteelin irtauma)
- lasiaisen tulehdus (vitriitti; lasiainen on silmän sisällä oleva geelimäinen aine)
- silmän etuosan tulehdus (etukammion tulehdus tai valotie)
- sarveiskalvon turvotus (sarveiskalvo on silmän kirkas kudosterros)
- silmän takaosassa sijaitsevien verisuonten tulehdus (verkkokalvon vaskuliitti)
- silmän kovakalvon tulehdus (skleriitti; kovakalvo on silmän valkoinen ulkosterros)

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Beovu-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä esitäytetty ruisku sinetöidyssä kuplapakkauksessa ja ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Avaamatonta kuplapakkausta ja siinä olevaa esitäytettyä ruiskua voidaan säilyttää huoneenlämmössä (alle 25 °C) enintään 24 tunnin ajan ennen käyttöä.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Beovu sisältää

- Vaikuttava aine on brolusitsumabi. Yksi ml liuosta sisältää 120 mg brolusitsumabia. Yksi esitäytetty ruisku sisältää 19,8 mg brolusitsumabia 0,165 millilitrassa liuosta. Tämä määrä riittää yhteen 0,05 ml:n kerta-annokseen liuosta, joka sisältää 6 mg brolusitsumabia.
- Muut aineet ovat: natriumsitraatti, sakkaroosi, polysorbaatti 80, natriumhydroksidi (pH:n säätöä varten), injektionesteisiin käytettävä vesi (ks. kohta 2).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Beovu 120 mg/ml injektioneste (liuos) esitäytetyssä ruiskussa (injektio) on kirkas tai hieman opaalinhohtoinen, väritön tai hieman ruskeankellertävä vesiliuos.

Pakkauskoko: 1 esitäytetty ruisku vain kertakäyttöön.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
90429 Nürnberg
Saksa

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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 66 30 810

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Esitäytetyn ruiskun käyttöohjeet

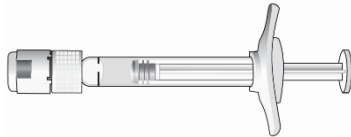
Säilytys ja tarkastus



Säilytä Beovu jääkaapissa (2 °C - 8 °C). Ei saa jäätä. Pidä esitäytetty ruisku sinetöidyssä kuplapakkauksessa ja ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.



Avaamatonta kuplapakkausta ja siinä olevaa esitäytettyä Beovu-ruiskua voidaan säilyttää huoneenlämmössä (alle 25 °C:n lämpötilassa) enintään 24 tunnin ajan ennen käyttöä. Varmista, että pakkauksessa on steriili esitäytetty ruisku sinetöidyssä kuplapakkauksessa. Kuplapakkauksen avaamisen jälkeen on toimittava aseptisesti.



Beovu on kirkasta tai hiukan opaalinhoitoista, väritöntä tai hiukan ruskeankellertävää vesiliuosta.



Liuos on tarkastettava silmämääräisesti jääkaapista ottamisen yhteydessä ja ennen antoa. Jos valmisteesta näkyy hiukkasia tai sameutta, esitäytettyä ruiskua ei saa käyttää ja on ryhdyttävä asianmukaisiin vaihtotoimiin.

Esitäytetty ruisku on steriili ja tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Älä käytä tätä lääkettä, jos pakkaus tai esitäytetty ruisku on vahingoittunut tai viimeinen käyttöpäivämäärä on ohi.

Beovun valmistelu ja anto

Esitäytetty ruisku sisältää suositeltua 6 mg:n annosta suuremman annoksen. Esitäytetystä ruiskusta vedettävissä olevaa tilavuutta (0,165 ml) ei saa käyttää kokonaan. Liuosylimäärä on poistettava ennen injektiota. Esitäytetyn ruiskun koko liuosmäärän injisointi voi johtaa yliannokseen.

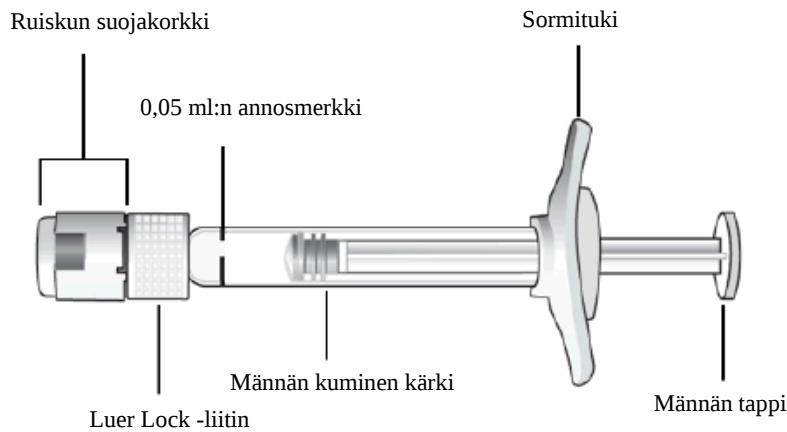
Injektioitoimenpide silmän lasiaiseen on toteutettava aseptisissä olosuhteissa. Tähän sisältyy kirurginen käsien desinfiointi ja steriilien käsineiden, steriilin liinan ja steriilin luomilevittimen (tai vastaavan) käyttö. Saatavilla on oltava steriilit parasenteesivälineet (mikäli tarpeen).

Ennen injektiota silmänympärysiho, silmäluomi ja silmän pinta desinfioidaan laajakirjoisella paikallisella mikrobisidilla ja annetaan riittävä puudutus.

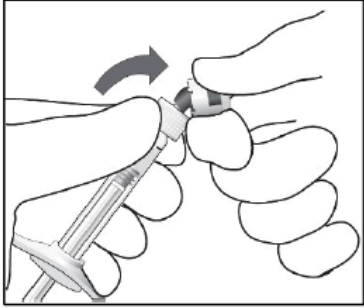
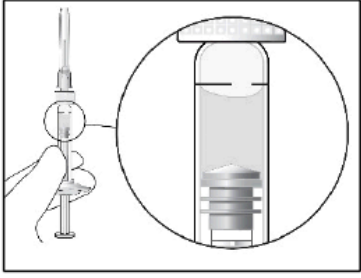
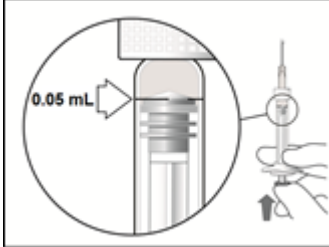
Silmän lasiaiseen annettavan injektion yhteydessä käytetään steriiliä injektioneulaa, jonka koko on 30G x ½". Injektioneula ei kuulu Beovu-pakkaukseen.

Varmista, että injektio annetaan välittömästi annoksen valmistelun jälkeen (vaihe 5).

Huom. Annokseksi on asetettava 0,05 ml.



Injektioitoimenpide

1.	Repäise ruiskun kuplapakkauksen kansi pois ja ota ruisku aseptisesti laatikosta.
2.	Napsauta ruiskun suojakorkki irti (älä käännä äläkä kierrä).
	
3.	Kiinnitä injektioneula (30G x ½”) ruiskuun aseptisesti ja tukevasti.
4.	Pitele ruiskua neula ylöspäin ja tutki ruisku ilmakuplien varalta. Jos ruiskussa on kuplia, naputa ruiskua varovasti sormella, kunnes kuplat nousevat ruiskun yläosaan. Poista varovasti neulansuojus vetämällä se suoraan pois.
	
5.	Nosta ruisku silmiesi korkeudelle ja paina varovasti mäntää, kunnes männän kuperan kumisen kärjen reuna on 0,05 ml:n annosmerkin kohdalla. Näin ruiskussa oleva ilma ja liuosylimäärä poistuvat ja annokseksi tulee 0,05 ml. Ruisku on valmis injektiota varten.
	
6.	Injisoi liuosta hitaasti, kunnes männän kuminen kärki koskettaa ruiskun pohjaa ja silmään on siirtynyt 0,05 ml:n annos. Tarkista, että männän kuminen kärki koskettaa ruiskun runko-osan pohjaa. Näin varmistat, että koko annos on annettu.

Huom. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Usein kysyttyä

K: Entä jos kaikkien ilmakuplien poistaminen nesteestä ei onnistu?

V: On tärkeää, että nesteen seassa ei ole ilmaa. Männän kärkeen tarttuneet pienenpienet ilmakuplat eivät kuitenkaan yleensä irtoa männän kärjestä lääkkeen injisoinnin aikana, joten ne eivät vaikuta annoksen tilavuuteen.

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Beovu 120 mg/ml injektioneste, liuos brolusitsumabi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

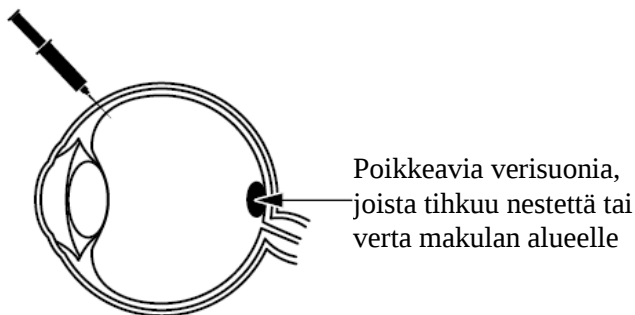
Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Beovu on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Beovu-valmistetta
3. Miten Beovu-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Beovu-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Beovu on ja mihin sitä käytetään

Mitä Beovu on

Beovun vaikuttava aine on brolusitsumabi, joka kuuluu uudissuonittumisen estoon käytettävien lääkkeiden lääkeryhmään. Lääkäri pistää Beovu-lääkkeen silmään hoitaakseen silmäsairauksia, jotka voivat vaikuttaa näköön.



Mihin Beovua käytetään

Beovua käytetään silmäsairauksien hoitoon aikuisille, kun makula-alueen eli silmän takaosassa olevan tarkan näön alueen alla esiintyy poikkeavaa verisuonimuodostusta ja verisuonikasvua. Poikkeavat verisuonet voivat olla hauraita ja niistä voi tihkua nestettä tai verta silmään. Tämä voi huonontaa makulan toimintaa ja aiheuttaa mahdollisesti näköä heikentäviä silmäsairauksia, kuten:

- kostea silmänpohjan ikärappeuma (AMD)
- diabeettinen makulaturvotus (DME).

Miten Beovu vaikuttaa

Beovu voi hidastaa taudin etenemistä ja siten ylläpitää tai jopa parantaa näköäsi.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Beovu-valmistetta

Sinulle ei saa antaa Beovu-valmistetta

- jos olet allerginen brolusitsumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

- jos silmässä tai silmän ympäristössä on aktiivinen infektio tai epäillään olevan infektio.
- jos silmässä on kipua tai punoitusta (tulehdusreaktio silmässä).

Jos jokin näistä koskee sinua, kerro siitä lääkärille. Sinulle ei saa antaa Beovua.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin sinulle annetaan Beovu-valmistetta, jos jokin seuraavista koskee sinua:

- jos sinulla on glaukooma (silmäsairaus, joka yleensä johtuu korkeasta silmänpaineesta).
- jos olet aiemmin nähnyt valonvälähdyksiä tai lasiaiskellujia (näkökentässä kelluvia tummia täpliä) ja jos kellujien koko ja määrä suurenevat äkisti.
- jos sinulle on tehty silmäleikkaus edeltävien neljän viikon aikana tai jos sinulle aiotaan tehdä silmäleikkaus seuraavien 4 viikon kuluessa.
- jos sinulla on aiemmin ollut silmätauteja tai olet aiemmin saanut silmän hoitoja.
- jos edeltävän vuoden aikana olet äkillisesti menettänyt näkösi silmän takaosan verisuonten tukkeutumisen (verkkokalvon verisuonitukos) vuoksi tai sinulla on ollut silmän takaosan verisuonten tulehdus (verkkokalvon vaskuliitti).

Kerro heti lääkärille, jos:

- sinulle ilmaantuu silmän punoitusta, silmän kipua, aiempaa voimakkaampaa epämukavaa tunnetta, pahenevaa silmän punoitusta, näön sumenemista tai näön heikkenemistä, aiempaa enemmän pieniä hiukkasia näkökentässä, lisääntyvää valoherkkyyttä.
- menetät näkösi äkillisesti, mikä voi olla merkki verkkokalvon verisuonitukoksesta.

Lääkäri voi lopettaa Beovu-hoitosi, jos sinulle ilmaantuu mikä tahansa yllämainituista oireista.

Sinun on tärkeää tietää myös, että:

- Beovun turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu sellaisessa tapauksessa, että sitä annettaisiin molempiin silmiin samanaikaisesti ja sellaisessa käytössä haittavaikutusten riski voi olla suurempi.
- Beovu-pistokset saattavat aiheuttaa silmänpaineen kohoamista (silmänsisäinen paine) joillekin potilaille 30 minuutin sisällä pistoksesta. Lääkärisi tarkkailee silmänpainettasi jokaisen pistoksen jälkeen.
- lääkärisi tarkistaa onko sinulla muita riskitekijöitä, jotka voivat lisätä silmän takaosan eri kerrosten repeämän tai irtauman mahdollisuutta (verkkokalvon irtauma tai repeämä, verkkokalvon pigmenttisolukerroksen irtauma tai repeämä). Beovun annossa on noudatettava varovaisuutta, jos riskitekijöitä on.

Koko elimistöön vaikuttavien (systeemisten) VEGF-kasvutekijän estäjälääkkeiden käyttöön, joiden vaikuttava aine on samantyyppinen kuin Beovu-valmisteessa, voi liittyä riski verisuonia tukkivien verihyytymien (valtimoiden tromboemboliatapahtumat) muodostumiseen. Nämä voivat johtaa sydäninfarktiin tai aivohalvaukseen. Silmään annetun Beovu-pistoksen jälkeen on olemassa teoreettinen riski tällaisten tapahtumien ilmaantumiseen.

Lapset ja nuoret

Beovua ei käytetä lasten eikä alle 18-vuotiaiden nuorten hoitoon.

Muut lääkevalmisteet ja Beovu

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä.

Imetys ei ole suositeltavaa Beovu-hoidon aikana eikä ennen kuin Beovu-hoidon lopettamisesta on kulunut vähintään yksi kuukausi. Ei näet tiedetä, erittykö Beovu ihmisen rintamaitoon.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää Beovu-hoidon aikana ja vähintään yhden kuukauden ajan Beovu-hoidon lopettamisen jälkeen. Kerro heti lääkärille, jos tulet

hoidon aikana raskaaksi tai epäilet olevasi raskaana. Beovua ei saa käyttää raskauden aikana, ellei hoidon mahdollinen hyöty ylitä syntymättömään lapseen mahdollisesti kohdistuvia riskejä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Beovu-pistoksen jälkeen sinulla voi olla ohimeneviä näköhäiriöitä (esim. näön sumenemista). Älä aja ajoneuvoja äläkä käytä koneita ennen kuin nämä oireet ovat hävinneet.

Beovu sisältää natriumia

Tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Beovu sisältää polysorbaatteja

Tämä lääke sisältää 0,01 mg polysorbaatti 80:tä per annos (0,05 ml). Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita. Jos sinulla on allergioita, kerro asiasta lääkärille.

3. Miten Beovu-valmistetta annetaan

Annettava Beovu-annos ja antotiheys

Suosittelu annos on 6 mg brolusitumabia.

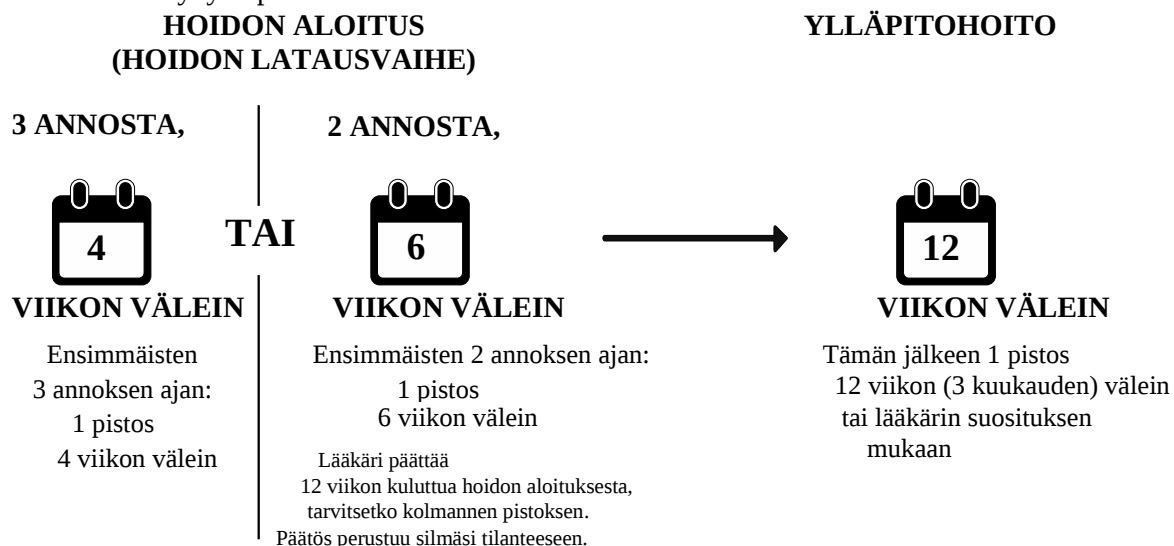
Kostea silmänpohjan ikärappeuma

Hoidon aloitus (jota kutsutaan myös hoidon latausvaiheeksi)

- Saat yhden pistoksen kuukaudessa ensimmäisten 3 kuukauden ajan.
- Vaihtoehtoisesti voit saada yhden pistoksen 6 viikon välein ensimmäisten 2 annoksen ajan. Lääkäri päättää 12 viikon kuluttua hoidon aloituksesta, tarvitsetko kolmannen pistoksen. Päätös perustuu silmäsi/silmiesi tilanteeseen.

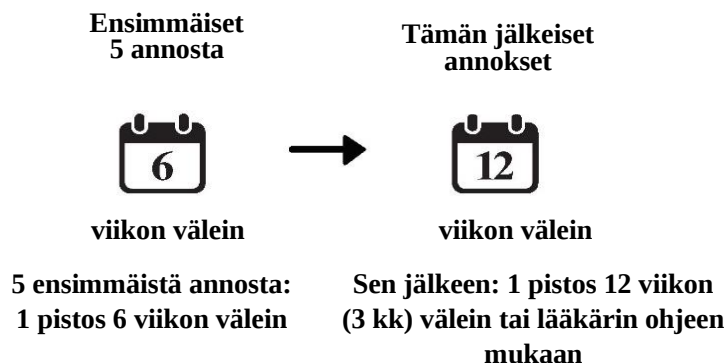
Ylläpitohoito

- Tämän jälkeen voit saada yhden pistoksen 3 kuukauden välein. Lääkäri määrää hoitovälin silmäsi tilanteen perusteella. Jotkut potilaat saattavat tarvita hoitoa 2 kuukauden välein. Silmäsi kunnosta riippuen lääkäri voi pidentää tai lyhentää hoitoväliä enintään yhdellä kuukaudella kerrallaan. Yli 5 kuukauden hoitoväleistä on rajallisesti tietoa. Kahden Beovu-annoksen väli ei saa olla lyhyempi kuin 2 kuukautta.



Diabeettinen makulaturvotus

- Saat yhden pistoksen 6 viikon välein ensimmäisten 5 pistoksen ajan.
- Tämän jälkeen voit saada yhden pistoksen 3 kuukauden välein. Lääkäri määrää hoitovälin silmäsi tilanteen perusteella. Jotkut potilaat saattavat tarvita hoitoa 2 kuukauden välein. Jotkut potilaat taas saattavat saada hoitoa 4 kuukauden välein.



Antotapa

Silmälääkäri antaa Beovu-pistoksen silmäsi (silmän lasiaiseen).

Ennen pistosta lääkäri puhdistaa silmän huolellisesti infektioiden ehkäisemiseksi. Lääkäri tiputtaa silmään myös paikallispuudutesilmätippaa, joka puuduttaa silmän ja vähentää tai estää pistoksen aiheuttamaa kipua.

Beovu-hoidon kesto

Beovua käytetään pitkäaikaisten silmäsairauksien hoitoon, joten myös hoito on pitkäkestoista. Hoito saattaa jatkua kuukausia tai vuosia. Lääkäri tarkistaa säännöllisten sovittujen käyntien aikana, että hoito toimii. Lääkäri voi tutkia silmiäsi myös pistosten välillä. Jos sinulla on kysyttävää Beovu-hoidon kestosta, käänny hoitavan lääkärin puoleen.

Ennen Beovu-hoidon lopettamista

Keskustele hoitavan lääkärin kanssa ennen hoidon lopettamista. Hoidon lopettaminen voi suurentaa näön menetyksen riskiä, ja näkökykyysi voi huonontua.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Beovu-pistoksen haittavaikutukset tulevat joko itse lääkkeestä tai pistostoimenpiteestä, ja niitä esiintyy lähinnä silmässä.

Jotkin haittavaikutukset voivat olla vakavia

Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos sinulla on mitään seuraavista oireista, jotka ovat allergisten reaktioiden, tulehdusten tai infektioiden merkkejä:

- näön äkillinen heikkeneminen tai muuttuminen
- kipu, lisääntynyt epämukavuuden tunne, paheneva silmän punoitus

Jos sinulla on vakavia haittavaikutuksia, **kerro asiasta heti lääkärille.**

Muut mahdolliset haittavaikutukset

Jäljempänä luetellaan muita haittavaikutuksia, joita voi esiintyä Beovu-hoidon jälkeen.

Useimmat haittavaikutukset ovat lieviä tai keskivaikeita, ja ne häviävät yleensä viikon kuluessa kustakin pistoksesta.

Jos nämä haittavaikutukset muuttuvat vaikeiksi, kerro asiasta lääkärille.

Yleiset: voi esiintyä enintään 1 potilaalla 10:stä

- silmän seinämän keskikerroksen tulehdus (uveiitti eli suonikalvoston tulehdus)
- lasiaisen irtauma (lasiainen on silmän sisällä oleva geelimäinen aine)
- verkkokalvon repeämä (silman takaosassa oleva valoa havainnoiva alue) tai erään verkkokalvon kudosterroksen repeämä (verkkokalvon pigmenttiepiteelin repeämä)
- näöntarkkuuden heikentyminen
- verkkokalvoverenvuoto
- tulehdus värikalvossa, eli silmän värisessä osassa (iriitti)
- värikalvon ja sitä ympäröivä silmäkudoksen tulehdus (iridosykliitti)
- äkillinen näön menetys, joka johtuu silmän takaosassa sijaitsevien verisuonten tukkeutumisesta (verkkokalvon verisuonitukos)
- verenvuoto silmän sisällä (lasiaisen verenvuoto)
- mykiön samentuminen (kaihi)
- verenvuoto silmän pintakerroksen (sidekalvon) pienistä verisuonista
- näkökentässä liikkuvat täplät (lasiaiskellujat, ”hyttystanssi”)
- silmäkipu
- silmänsisäisen paineen nousu
- silmän valkoisen osan punoitus (sidekalvotulehdus)
- näön sumentuminen tai epätarkkuus
- sarveiskalvon naarmuuntuminen (abraasio; sarveiskalvo on silmän värikalvon edessä oleva kirkas kudosterros)
- sarveiskalvon vaurio (pistemäinen sarveiskalvotulehdus; sarveiskalvo on silmän värikalvon edessä oleva kirkas kudosterros)
- allergiset reaktiot (yliherkkyys)

Melko harvinaiset: voi esiintyä enintään 1 potilaalla 100:sta

- silmän sisäosien vaikea tulehdus (endoftalmiitti)
- sokeus
- äkillinen näön menetys silmän valtimotukoksen vuoksi (verkkokalvovaltimon tukos)
- verkkokalvon irtauma
- silmän punoitus (sidekalvon verekyys)
- lisääntynyt kyynelnesteen erityys (lisääntynyt kyynelvuoto)
- poikkeava tunne silmässä
- verkkokalvon tietyn kudosterroksen irtauma (verkkokalvon pigmenttiepiteelin irtauma)
- lasiaisen tulehdus (vitriitti; lasiainen on silmän sisällä oleva geelimäinen aine)
- silmän etuosan tulehdus (etukammion tulehdus tai valotie)
- sarveiskalvon turvotus (sarveiskalvo on silmän kirkas kudosterros)
- silmän takaosassa sijaitsevien verisuonten tulehdus (verkkokalvon vaskuliitti)
- silmän kovakalvon tulehdus (skleriitti; kovakalvo on silmän valkoinen ulkosterros)

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Beovu-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Avaamatonta injektiopulloa voidaan säilyttää huoneenlämmössä (alle 25 °C) enintään 24 tunnin ajan ennen käyttöä.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Beovu sisältää

- Vaikuttava aine on brolusitsumabi. Yksi ml liuosta sisältää 120 mg brolusitsumabia. Yksi injektiopullo sisältää 27,6 mg brolusitsumabia 0,23 millilitrassa liuosta. Tämä määrä riittää yhteen 0,05 ml:n kerta-annokseen liuosta, joka sisältää 6 mg brolusitsumabia.
- Muut aineet ovat: natriumsitraatti, sakkaroosi, polysorbaatti 80, natriumhydroksidi (pH:n säätöä varten), injektionesteisiin käytettävä vesi (ks. kohta 2).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Beovu 120 mg/ml injektioneste (liuos) injektiopullossa (injektio) on kirkas tai hieman opaalinhohtoinen, väritön tai hieman ruskeankellertävä vesiliuos.

Pakkauskoko: 1 injektiopullo ja 1 tylppäkärkinen suodatinneula (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, 5 µm) vain kertakäyttöön.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
90429 Nürnberg
Saksa

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

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

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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 66 30 810

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

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

Italia

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Injektiopullon käyttöohjeet

Säilytys ja tarkastus



Säilytä Beovu jääkaapissa (2 °C - 8 °C). Ei saa jäätä. Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.



Avaamatonta Beovu-injektiopulloa voidaan säilyttää huoneenlämmössä (alle 25 °C:n lämpötilassa) enintään 24 tunnin ajan ennen käyttöä. Injektiopullon avaamisen jälkeen on toimittava aseptisesti.



Beovu on kirkasta tai hiukan opaalinhohtoista, väritöntä tai hiukan ruskeankellertävää vesiliuosta.



Liuos on tarkastettava silmämääräisesti jääkaapista ottamisen yhteydessä ja ennen antoa. Jos valmisteesta näkyy hiukkasia tai sameutta, injektiopulloa ei saa käyttää ja on ryhdyttävä asianmukaisiin vaihtotoimiin.

Injektiopullon sisältö ja suodatinneula ovat steriilit ja ne on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Älä käytä tätä lääkettä, jos pakkaus, injektiopullo ja/tai suodatinneula on vahingoittunut tai viimeinen käyttöpäivämäärä on ohi.

Beovun valmistelu ja anto

Injektiopullo sisältää suositeltua 6 mg:n annosta suuremman annoksen. Injektiopullosta vedettävissä olevaa tilavuutta (0,23 ml) ei saa käyttää kokonaan. Liuosylimäärä on poistettava ennen injektiota. Injektiopullon koko tilavuuden injisointi voi johtaa yliannokseen.

Injektioitoimenpide silmän lasiaiseen on toteutettava aseptisissä olosuhteissa. Tähän sisältyy kirurginen käsien desinfiointi ja steriilien käsineiden, steriilin liinan ja steriilin luomilevittimen (tai vastaavan) käyttö. Saatavilla on oltava steriilit parasenteesivälineet (mikäli tarpeen).

Ennen injektiota silmänympärysiho, silmäluomi ja silmän pinta desinfioidaan laajakirjoisella paikallisella mikrobisidilla ja annetaan riittävä puudutus.

Valmistelua ja silmän lasiaiseen annettavaa injektiota varten tarvitaan seuraavat kertakäyttöiset lääkinnälliset laitteet:

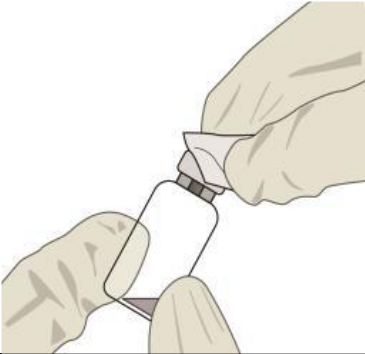
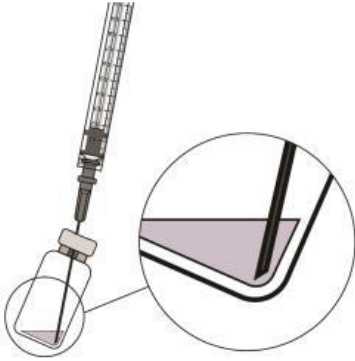
- Steriili injektioneula, 30G x ½”.
- Steriili 1 ml:n ruisku, jossa on annosmerkki 0,05 ml:n kohdalla.
- Steriili 5 µm:n tylppä suodatinneula (18G x 1½”, 1,2 mm x 40 mm).

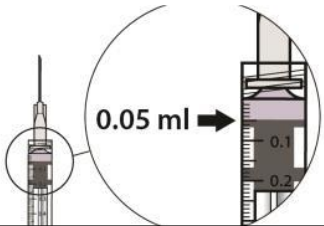
Injektioneula ja ruisku eivät ole mukana Beovu-pakkauksessa.

Varmista, että injektio annetaan välittömästi annoksen valmistelun jälkeen (vaihe 8).

Huom. Annokseksi on asetettava 0,05 ml.

Injektioitoimenpide

1.		Poista injektiopullon korkki ja puhdista injektiopullon kalvo (esim. 70-prosenttista alkoholia sisältävällä puhdistuslapulla).
2.		Kiinnitä suodatinneula aseptisesti 1 ml:n ruiskuun.
3.		Työnnä suodatinneula injektiopullon kalvon keskiosan läpi, kunnes neula koskettaa injektiopullon pohjaa.
4.		Kallista injektiopulloa hieman ja vedä hitaasti kaikki neste injektiopullosta ja suodatinneulasta. Varmista, että vedät injektiopulloa tyhjentäessäsi männän tapin niin pitkälle taakse, että suodatinneula tyhjenee täysin.
5.		Irrota suodatinneula aseptisesti ruiskusta ja hävitä se. Suodatinneulaa ei saa käyttää lääkkeen injisointiin silmän lasiaiseen.
6.		Kiinnitä injektioneula (30G x ½") ruiskuun aseptisesti ja tukevasti.
7.		Pitele ruiskua neula ylöspäin ja tutki ruisku ilmakuplien varalta. Jos ruiskussa on kuplia, naputa ruiskua varovasti sormella, kunnes kuplat nousevat ruiskun yläosaan.

8. 	Pidä ruiskua silmiesi korkeudella ja poista ilma ja liuosylimäärä varovasti ruiskun mäntää painamalla, ja aseta annos oikeaksi 0,05 ml:n annosmerkin avulla. Ruisku on valmis injektiota varten.
9.	Injisoi liuosta hitaasti, kunnes männän kuminen kärki koskettaa ruiskun pohjaa ja silmään on siirtynyt 0,05 ml:n annos. Tarkista, että männän kuminen kärki koskettaa ruiskun runko-osan pohjaa. Näin varmistat, että koko annos on annettu.

Huom. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Usein kysyttyä

K: Entä jos injektiopullosta on vaikea vetää tarpeeksi nestettä?

V: Älä ravista injektiopulloa ennen nesteen vetämistä, vaan anna nesteen asettua injektiopullon pohjalle. Varmista, että injektiopullo on pystyssä, hieman kallistettuna. **Vedä mäntää hitaasti taaksepäin** ja odota, että neste siirtyy ruiskun runko-osaan. Vedä mäntää edelleen hitaasti taaksepäin, jotta injektiopullo ja suodatinneula tyhjenevät täysin.

K: Entä jos kaikkien ilmakuplien poistaminen nesteestä ei onnistu?

V: On tärkeää, että nesteen seassa ei ole ilmaa. Männän kärkeen tarttuneet pienet pienet ilmakuplat eivät kuitenkaan yleensä irtoa männän kärjestä injisoinnin aikana, joten ne eivät vaikuta annoksen tilavuuteen.