

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Beovu 120 mg/ml soluzione iniettabile in siringa preriempita
Beovu 120 mg/ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un ml di soluzione iniettabile contiene 120 mg di brolocizumab*.

* Brolocizumab è un frammento di un anticorpo monoclonale a catena singola Fv (scFv) umanizzato prodotto nelle cellule di *Escherichia coli* tramite tecnologia di DNA ricombinante.

Beovu 120 mg/ml soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ciascuna siringa preriempita contiene 19,8 mg di brolocizumab in 0,165 ml di soluzione. Ciò fornisce una quantità utile ad iniettare una singola dose di 0,05 ml di soluzione contenente 6 mg di brolocizumab.

Beovu 120 mg/ml soluzione iniettabile

Ciascun flaconcino contiene 27,6 mg di brolocizumab in 0,23 ml di soluzione. Ciò fornisce una quantità utile ad iniettare una singola dose di 0,05 ml di soluzione contenente 6 mg di brolocizumab.

Eccipienti con effetti noti

Ciascuna siringa preriempita contiene 0,03 mg di polisorbato 80 in 0,165 ml di soluzione. Ciò corrisponde a 0,01 mg di polisorbato 80 per ogni dose (0,05 ml).

Ciascun flaconcino contiene 0,05 mg di polisorbato 80 in 0,23 ml di soluzione. Ciò corrisponde a 0,01 mg di polisorbato 80 per ogni dose (0,05 ml).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (preparazione iniettabile).

Soluzione acquosa da limpida a leggermente opalescente, da incolore a leggermente gialla-brunastra.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Beovu è indicato negli adulti per il trattamento di

- degenerazione maculare neovascolare (umida) correlata all'età (AMD) (vedere paragrafo 5.1),
- diminuzione visiva causata da edema maculare diabetico (DME) (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Beovu deve essere somministrato da un oculista qualificato con esperienza in iniezioni intravitreali.

Posologia

AMD umida

Inizio del trattamento - loading

La dose raccomandata è 6 mg di brolocizumab (0,05 ml di soluzione) somministrata mediante iniezione intravitreale ogni 4 settimane (un mese) per le prime 3 dosi. Si consiglia di valutare se la malattia è in fase attiva 16 settimane (4 mesi) dopo l'inizio del trattamento.

In alternativa, la dose di 6 mg di brolocizumab (0,05 ml di soluzione) può essere somministrata ogni 6 settimane per le prime 2 dosi. Si consiglia di valutare se la malattia è in fase attiva 12 settimane (3 mesi) dopo l'inizio del trattamento. Una terza dose può essere somministrata alla 12^a settimana in base alla valutazione della malattia in fase attiva mediante acuità visiva e/o parametri anatomici.

Trattamento di mantenimento

Dopo l'ultima dose di *loading*, il medico può individualizzare gli intervalli di trattamento in base alla valutazione della malattia in fase attiva mediante acuità visiva e/o parametri anatomici. In pazienti senza malattia in fase attiva deve essere preso in considerazione un trattamento ogni 12 settimane (3 mesi). In pazienti con malattia in fase attiva deve essere preso in considerazione un trattamento ogni 8 settimane (2 mesi). Se i pazienti vengono trattati secondo un regime di trattamento ed estensione (*treat-and-extend*) e non vi sono segni della malattia in fase attiva, gli intervalli di trattamento potrebbero essere gradualmente prolungati fino alla ricomparsa dei segni della malattia in fase attiva. L'intervallo di trattamento deve essere prolungato o ridotto per non più di 4 settimane (1 mese) alla volta (vedere paragrafo 5.1). Per gli intervalli di trattamento superiori a 20 settimane (5 mesi), i dati sono limitati. L'intervallo di trattamento tra due dosi di Beovu non deve essere inferiore a 8 settimane (2 mesi) (vedere paragrafo 4.4).

Se i parametri visivi e anatomici indicano che il paziente non trae beneficio dal trattamento continuativo, Beovu deve essere interrotto.

DME

La dose raccomandata è 6 mg di brolocizumab (0,05 ml di soluzione) somministrata mediante iniezione intravitreale ogni 6 settimane per le prime 5 dosi.

Successivamente, il medico può individualizzare gli intervalli di trattamento in base alla valutazione della malattia in fase attiva mediante acuità visiva e/o parametri anatomici. In pazienti senza malattia in fase attiva deve essere preso in considerazione un trattamento ogni 12 settimane (3 mesi). In pazienti con malattia in fase attiva deve essere preso in considerazione un trattamento ogni 8 settimane (2 mesi). Dopo 12 mesi di trattamento, in pazienti senza malattia in fase attiva, può essere preso in considerazione un intervallo di trattamento fino a 16 settimane (4 mesi) (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Se i parametri visivi e anatomici indicano che il paziente non trae beneficio dal trattamento continuativo, Beovu deve essere interrotto.

Popolazioni speciali

Anziani

Non è richiesto un aggiustamento della dose nei pazienti con età di 65 anni e oltre (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Brolucizumab non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di brolucizumab nei bambini e negli adolescenti sotto i 18 anni di età non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Beovu è solo per uso intravitreale.

Prima della somministrazione la soluzione iniettabile deve essere ispezionata visivamente (vedere paragrafo 6.6).

La procedura di iniezione intravitreale deve essere effettuata in condizioni asettiche, che includono la disinfezione chirurgica delle mani l'uso di guanti sterili, di un telino sterile e di un blefarostato sterile (o equivalente). Come misura precauzionale è necessario avere a disposizione un'attrezzatura sterile per paracentesi. Prima di intraprendere la procedura intravitreale si deve valutare attentamente la storia medica del paziente per stabilire eventuali reazioni di ipersensibilità (vedere paragrafo 4.3). Prima dell'iniezione devono essere somministrati un'anestesia adeguata e un antimicrobico topico ad ampio spettro per disinfettare la superficie perioculare, oculare e palpebrale.

L'ago per l'iniezione deve essere inserito 3,5-4,0 mm posteriormente al limbus, nella camera vitreale, evitando il meridiano orizzontale e dirigendo l'ago verso il centro del globo oculare. Iniettare quindi lentamente il volume di 0,05 ml; cambiare la sede sclerale per le iniezioni successive.

Immediatamente dopo l'iniezione intravitreale, i pazienti devono essere monitorati per verificare un eventuale aumento della pressione intraoculare. Un monitoraggio adeguato può consistere in un controllo della perfusione della testa del nervo ottico o della tonometria. Se necessario, devono essere disponibili attrezzature sterili per paracentesi.

A seguito dell'iniezione intravitreale i pazienti devono essere istruiti a segnalare tempestivamente ogni sintomo indicativo di endoftalmite (per esempio, dolore oculare, rossore nell'occhio, fotofobia, offuscamento della visione).

Siringa preriempita

La siringa preriempita è solo monouso. Ogni siringa preriempita deve essere usata solo per il trattamento di un singolo occhio.

Poiché il volume contenuto nella siringa preriempita (0,165 ml) è maggiore della dose raccomandata (0,05 ml), una parte del volume contenuto nella siringa preriempita deve essere eliminata prima della somministrazione.

L'iniezione dell'intero volume della siringa preriempita può causare sovradosaggio. Per espellere la bolla d'aria insieme al medicinale in eccesso, lo stantuffo deve essere lentamente premuto fino a quando il bordo sotto la cupola del tappo di gomma non sarà allineato con il segno della dose di 0,05 ml (equivalente a 50 µl, cioè 6 mg di brolucizumab).

Flaconcino

Il flaconcino è solo monouso. Ogni flaconcino deve essere usato solo per il trattamento di un singolo occhio.

Poiché il volume contenuto nel flaconcino (0,23 ml) è maggiore della dose raccomandata (0,05 ml), una parte del volume contenuto nel flaconcino deve essere eliminata prima della somministrazione.

L'iniezione dell'intero volume del flaconcino può causare sovradosaggio. Per espellere la bolla d'aria insieme al medicinale in eccesso, l'aria deve essere eliminata con cura dalla siringa e la dose deve essere aggiustata al segno di 0,05 ml (equivalente a 50 µl, cioè 6 mg di brolocizumab).

Per le istruzioni sulla preparazione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Pazienti con infezioni oculari o perioculari in atto o sospette.

Pazienti con infiammazione intraoculare in atto.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Endoftalmite, infiammazione intraoculare, cataratta traumatica, distacco retinico, lacerazione retinica, vasculite retinica, e/o occlusione vascolare retinica

Le iniezioni intravitreali, comprese quelle con Beovu, sono state associate ad endoftalmite, infiammazione intraoculare, cataratta traumatica, distacco retinico e lacerazione retinica (vedere paragrafo 4.8). Per la somministrazione di Beovu devono sempre essere usate appropriate tecniche di iniezione in asepsi.

I pazienti devono essere istruiti a segnalare tempestivamente ogni sintomo indicativo degli eventi sopra citati.

Infiammazione intraoculare incluse vasculite retinica e/o occlusione vascolare retinica

Con l'uso di Beovu è stata riportata infiammazione intraoculare, incluse vasculite retinica e/o occlusione vascolare retinica (vedere paragrafi 4.3 e 4.8). Un numero maggiore di eventi di infiammazione intraoculare è stato osservato tra i pazienti che hanno sviluppato anticorpi a seguito del trattamento. Dopo l'indagine, la vasculite retinica e/o l'occlusione vascolare retinica sono stati classificati come eventi immunomediati. L'infiammazione intraoculare, compresa la vasculite retinica e/o l'occlusione vascolare retinica, può verificarsi dopo la prima iniezione intravitreale e in qualsiasi momento del trattamento. Queste reazioni sono state osservate più frequentemente all'inizio del trattamento.

Sulla base degli studi clinici, questi eventi sono stati più frequenti nelle pazienti di sesso femminile trattate con Beovu rispetto ai pazienti di sesso maschile (ad es. 5,3% femmine vs. 3,2% maschi in HAWK e HARRIER) e nei pazienti giapponesi.

Nei pazienti che sviluppano questi eventi, il trattamento con Beovu deve essere sospeso e gli eventi devono essere gestiti prontamente. I Pazienti trattati con Beovu con anamnesi di infiammazione intraoculare e/o occlusione vascolare retinica (nei 12 mesi precedenti alla prima iniezione con brolocizumab) devono essere monitorati attentamente in quanto presentano un maggiore rischio di sviluppare vasculite retinica e/o occlusione vascolare retinica.

L'intervallo tra due dosi di Beovu durante il trattamento di mantenimento non deve essere inferiore a 8 settimane, in quanto nei pazienti affetti da nAMD di uno studio clinico che nella fase di mantenimento avevano ricevuto Beovu ogni 4 settimane, era stata segnalata una maggiore incidenza di infiammazione intraoculare (inclusa vasculite retinica) e occlusione vascolare retinica rispetto ai

pazienti che nella fase di mantenimento, negli studi registrativi di fase III, avevano ricevuto Beovu ogni 8 o 12 settimane.

Aumenti della pressione intraoculare

Nei 30 minuti successivi all'iniezione intravitreale con inibitori del fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF), incluso brolocizumab, sono stati osservati aumenti transitori della pressione intraoculare (vedere paragrafo 4.8). È necessario prestare particolare attenzione ai pazienti con glaucoma scarsamente controllato (non iniettare Beovu quando la pressione intraoculare è ≥ 30 mmHg). La pressione intraoculare e la perfusione della testa del nervo ottico devono essere controllate e trattate in modo appropriato.

Trattamento bilaterale

La sicurezza e l'efficacia di brolocizumab somministrato in entrambi gli occhi simultaneamente non sono state studiate.

Immunogenicità

Poiché si tratta di una proteina terapeutica, brolocizumab presenta un potenziale di immunogenicità (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere istruiti a informare il proprio medico se sviluppano sintomi come dolore oculare o aumento del fastidio, peggioramento del rossore agli occhi, visione offuscata o ridotta, aumento del numero di piccole particelle nella visione o aumento della sensibilità alla luce (vedere paragrafo 4.8).

Uso concomitante con altri anti-VEGF

Non sono disponibili dati sull'uso concomitante di Beovu con altri medicinali anti-VEGF nello stesso occhio. Brolocizumab non deve essere somministrato insieme ad altri medicinali anti-VEGF (sistemici od oculari) (vedere paragrafo 4.5).

Interruzione del trattamento

Nei trattamenti intravitreali con anti-VEGF, la dose non deve essere somministrata e il trattamento non deve essere ripreso prima di quello successivo programmato in caso di:

- diminuzione della migliore acuità visiva corretta (BCVA) ≥ 30 lettere rispetto all'ultima valutazione di acuità visiva;
- rottura della retina;
- emorragia sottoretinica estesa al centro della fovea o se l'estensione dell'emorragia è $\geq 50\%$ dell'area totale della lesione;
- intervento chirurgico intraoculare effettuato o pianificato entro i precedenti o i successivi 28 giorni.

Lacerazione dell'epitelio pigmentato retinico

I fattori di rischio associati allo sviluppo di una lacerazione dell'epitelio pigmentato retinico dopo terapia con anti-VEGF per l'AMD umida includono un ampio e/o elevato distacco dell'epitelio pigmentato retinico. Quando si inizia la terapia con brolocizumab, deve essere usata cautela nei pazienti con questi fattori di rischio per lacerazioni dell'epitelio pigmentato retinico

Distacco regmatogeno della retina o fori maculari

Il trattamento deve essere interrotto nei soggetti con distacco regmatogeno della retina o fori maculari allo stadio 3 o 4.

Effetti sistemici a seguito di uso intravitreale

Eventi avversi sistemici, tra cui emorragie non oculari ed eventi tromboembolici arteriosi, sono stati riportati a seguito di iniezione intravitreale di inibitori del VEGF e vi è un rischio teorico che questi possano essere correlati all'inibizione del VEGF. Esistono dati limitati sulla sicurezza nel trattamento di pazienti con AMD e DME con storia di ictus, attacchi ischemici transitori o infarto del miocardio entro gli ultimi 3 mesi. Si deve usare cautela nel trattamento di tali pazienti.

Popolazioni con dati limitati

L'esperienza di trattamento con Beovu nei pazienti diabetici con HbA1c superiore al 10% o con retinopatia diabetica proliferativa è limitata. Inoltre, non vi è esperienza di trattamento con Beovu in pazienti diabetici con ipertensione non controllata. Questa mancanza di informazioni deve essere presa in considerazione dal medico nel trattamento di tali pazienti.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, per cui è essenzialmente "senza sodio".

Contenuto di polisorbato 80

Questo medicinale contiene 0,01 mg di polisorbato 80 per ogni dose (0,05 ml). I polisorbati possono provocare reazioni allergiche. Ai pazienti deve essere raccomandato di informare il medico in caso di qualsiasi allergia nota.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con brolucizumab e per almeno un mese dopo l'ultima dose quando si interrompe il trattamento con brolucizumab.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di brolucizumab in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Uno studio nelle scimmie cynomolgus gravide non ha mostrato effetti dannosi sulla tossicità riproduttiva. Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Sebbene l'esposizione sistemica dopo la somministrazione oculare sia molto bassa a causa del suo meccanismo d'azione, esiste un potenziale rischio per lo sviluppo embriofetale. Brolucizumab non deve quindi essere usato durante la gravidanza a meno che il potenziale beneficio non superi il potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Non è noto se brolucizumab sia escreto nel latte materno. In uno studio sulla tossicità riproduttiva, brolucizumab non è stato rilevato nel latte materno o nel siero alla nascita delle scimmie cynomolgus (vedere paragrafo 5.3). Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Brolucizumab non è raccomandato durante l'allattamento e l'allattamento non deve essere iniziato per almeno un mese dopo l'ultima dose quando si interrompe il trattamento con brolucizumab. Si deve decidere se interrompere l'allattamento o astenersi dalla terapia con brolucizumab tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono stati condotti studi sulla fertilità o sulla riproduzione. L'inibizione del VEGF ha dimostrato di influenzare lo sviluppo follicolare, la funzione del corpo luteo e la fertilità. Sulla base del meccanismo d'azione degli inibitori del VEGF, vi è un rischio potenziale per la riproduzione femminile.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Beovu altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari a causa di possibili disturbi visivi temporanei dopo l'iniezione intravitreale e l'esame oculistico associato. I pazienti non devono guidare o usare macchinari fino a quando la funzione visiva non si sarà sufficientemente ristabilita.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

AMD umida

Per l'AMD umida, un totale di 1 088 pazienti trattati con brolocizumab ha costituito la popolazione di sicurezza nei due studi di fase III. Di questi, 730 pazienti sono stati trattati con la dose raccomandata di 6 mg.

Le reazioni avverse più frequentemente segnalate sono state acuità visiva ridotta (7,3%), cataratta (7,0%), emorragia della congiuntiva (6,3%) e mosche volanti nel vitreo (5,1%).

Le reazioni avverse più gravi sono state cecità (0,8%), endoftalmite (0,7%), occlusione dell'arteria retinica (0,8%) e distacco retinico (0,7%).

DME

Per il DME, un totale di 558 pazienti trattati con brolocizumab ha costituito la popolazione di sicurezza nei due studi di fase III. Di questi, 368 pazienti sono stati trattati con la dose raccomandata di 6 mg.

Le reazioni avverse più frequentemente segnalate sono state cataratta (9,0%), emorragia della congiuntiva (6,5%) e pressione intraoculare aumentata (5,4%).

Le reazioni avverse più gravi sono state cataratta (9,0%), occlusione vascolare della retina (1,1%), occlusione dell'arteria retinica (0,8%) e endoftalmite (0,5%).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse verificatesi in seguito alla somministrazione di Beovu negli studi clinici sono riassunte nella Tabella 1 di seguito.

Le reazioni avverse (Tabella 1) sono elencate secondo classificazione per sistemi e organi MedDRA. All'interno di ciascuna classe per sistemi e organi, le reazioni avverse sono classificate per frequenza, con le reazioni più frequenti per prime. Le categorie di frequenza per ciascuna reazione avversa si basano sulla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), molto raro ($< 1/10\ 000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di severità.

Tabella 1 Frequenza delle reazioni avverse negli studi clinici

Classificazione per sistemi e organi MedDRA	Categoria di frequenza*
Disturbi del sistema immunitario	
Ipersensibilità (inclusi orticaria, eruzione cutanea, prurito, eritema)	Comune
Patologie dell'occhio	
Ridotta acuità visiva	Comune
Emorragia retinica	Comune
Uveite	Comune
Iridociclite	Comune
Irite	Comune
Occlusione vascolare della retina	Comune
Emorragia vitreale	Comune
Distacco vitreale	Comune
Lacerazione retinica	Comune
Cataratta	Comune
Emorragia della congiuntiva	Comune
Mosche volanti nel vitreo	Comune
Dolore oculare	Comune
Pressione intraoculare aumentata	Comune
Congiuntivite	Comune
Lacerazione epiteliale del pigmento retinico	Comune
Visione offuscata	Comune
Abrasione corneale	Comune
Cheratite puntata	Comune
Cecità	Non comune
Endoftalmite	Non comune
Distacco retinico	Non comune
Iperemia congiuntivale	Non comune
Lacrimazione aumentata	Non comune
Sensibilità oculare anormale	Non comune
Distacco dell'epitelio pigmentato della retina	Non comune
Vitrite	Non comune
Infiammazione della camera anteriore	Non comune
Flare della camera anteriore	Non comune
Edema corneale	Non comune
Vasculite retinica	Non comune
Sclerite**	Non comune
*La categoria di frequenza per ciascuna reazione avversa si basa sul tasso d'incidenza più conservativo derivante dagli studi registrativi di fase III aggregati sia in nAMD che in DME.	
**compresa episclerite	

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Immunogenicità

Vi è un potenziale di risposta immunitaria nei pazienti trattati con Beovu.

AMD umida

Dopo la somministrazione di Beovu per 88 settimane, nel 23-25% dei pazienti sono stati rilevati anticorpi anti-brolucizumab conseguenti al trattamento.

DME

Dopo la somministrazione di Beovu per 96 settimane, nel 16-23% dei pazienti sono stati rilevati anticorpi anti-brolucizumab conseguenti al trattamento.

Tra i pazienti con AMD e DME con anticorpi da trattamento, è stato osservato un numero più elevato di reazioni avverse da infiammazione intraoculare. A seguito di un'indagine, la vasculite retinica e/o l'occlusione vascolare retinica, prettamente in presenza di infiammazione intraoculare, sono risultate essere eventi avversi immunomediati correlati all'esposizione a Beovu (vedere paragrafo 4.4). Gli anticorpi anti-brolucizumab non sono stati associati a un impatto sull'efficacia clinica.

Reazioni avverse correlate alla classe del prodotto

Esiste un rischio teorico di eventi tromboembolici arteriosi, inclusi ictus e infarto del miocardio, a seguito dell'uso intravitreale di inibitori del VEGF. Un basso tasso di incidenza di eventi tromboembolici arteriosi è stato osservato negli studi clinici su brolucizumab in pazienti con AMD e DME. Non vi sono state differenze sostanziali evidenti tra i gruppi di trattamento con brolucizumab e il confronto.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio con un volume di iniezione superiore a quello raccomandato può aumentare la pressione intraoculare. In caso di sovradosaggio si deve pertanto monitorare la pressione intraoculare e, se ritenuto necessario dal medico, iniziare un trattamento adeguato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Oftalmologici, agenti anti-neovascolarizzazione, codice ATC: S01LA06

Meccanismo d'azione

Brolucizumab è un frammento di un anticorpo monoclonale umanizzato a catena singola Fv (scFv) con peso molecolare di ~26 kDa.

L'aumento dei livelli di segnale tramite la cascata del fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF-A) è associato ad angiogenesi oculare patologica e ad edema retinico. Brolucizumab si lega con elevata affinità alle isoforme del VEGF-A (per es. VEGF₁₁₀, VEGF₁₂₁, e VEGF₁₆₅), prevenendo così il legame del VEGF-A ai suoi recettori VEGFR-1 e VEGFR-2. Inibendo il legame al VEGF-A, brolucizumab sopprime la proliferazione delle cellule endoteliali, riducendo così la neovascolarizzazione patologica e diminuendo la permeabilità vascolare.

Effetti farmacodinamici

AMD umida

Negli studi HAWK e HARRIER i parametri anatomici correlati alla fuoriuscita di sangue e liquido che caratterizzano la neovascolarizzazione coroidale (CNV) facevano parte delle valutazioni della malattia in fase attiva e guidavano le decisioni sul trattamento da seguire. Sono state osservate riduzioni dello spessore del sottocampo centrale (CST) retinico e una diminuzione nella presenza di liquido intraretinico/sottoretinico (IRF/SRF) o di liquido al di sotto dell'epitelio pigmentato sottoretinico (sub-RPE) in pazienti trattati con Beovu già a 4 settimane dall'inizio del trattamento e fino alla 48^a settimana e alla 96^a settimana.

Alla 16^a settimana la riduzione del CST è risultata essere statisticamente significativa con Beovu rispetto ad aflibercept in entrambi gli studi (HAWK: -161 vs. -134 micron; HARRIER: -174 vs. -134 micron). Questa diminuzione del CST dal basale è risultata essere statisticamente significativa anche alla 48^a settimana (HAWK: -173 vs. -144 micron; HARRIER: -194 vs. -144 micron), e si è mantenuta tale fino alla fine di ciascuno studio alla 96^a settimana (HAWK: -175 vs. -149 micron; HARRIER: -198 vs. -155 micron).

Alla 16^a settimana la differenza percentuale nei pazienti con IRF e/o SRF è risultata essere statisticamente significativa con Beovu rispetto ad aflibercept in entrambi gli studi (HAWK: 34% vs. 52%; HARRIER: 29% vs. 45%). Questa differenza è risultata essere statisticamente significativa anche alla 48^a settimana (HAWK: 31% vs. 45%; HARRIER: 26% vs. 44%), e si è mantenuta tale fino alla fine di ciascuno studio alla 96^a settimana (HAWK: 24% vs. 37%; HARRIER: 24% vs. 39%).

Alla 16^a settimana la differenza percentuale nei pazienti con liquido sub-RPE è risultata essere statisticamente significativa con Beovu rispetto ad aflibercept in entrambi gli studi (HAWK: 19% vs. 27%; HARRIER: 16% vs. 24%). Questa differenza è risultata essere statisticamente significativa anche alla 48^a settimana (HAWK: 14% vs. 22%; HARRIER: 13% vs. 22%), e si è mantenuta tale fino alla fine di ciascuno studio alla 96^a settimana (HAWK: 11% vs. 15%; HARRIER: 17% vs. 22%).

In questi studi, nei pazienti trattati con Beovu sono state osservate riduzioni della dimensione della lesione della CNV già dopo 12 settimane e alla 48^a e 96^a settimana dall'inizio del trattamento.

DME

Negli studi KESTREL e KITE, i relativi parametri anatomici facevano parte delle valutazioni della malattia in fase attiva e guidavano la decisione sul trattamento da seguire. Sono state osservate riduzioni del CST e una diminuzione nella presenza di IRF/SRF in pazienti trattati con Beovu già a partire da 4 settimane dall'inizio del trattamento e fino alla 52^a settimana. Queste riduzioni si sono mantenute fino alla 100^a settimana.

Efficacia e sicurezza clinica

AMD umida

La sicurezza e l'efficacia di Beovu sono state valutate in due studi di fase III randomizzati, multicentrici, in doppio cieco, con braccio di controllo (HAWK e HARRIER) in pazienti con AMD neovascolare (umida). In questi studi sono stati trattati 1 817 pazienti in totale per due anni (1 088 con Beovu e 729 con il confronto aflibercept). L'età dei pazienti variava da 50 a 97 anni, con un'età media di 76 anni.

In entrambi gli studi, dopo le prime tre dosi mensili (settimane 0, 4 e 8), i pazienti trattati con brolucizumab sono stati trattati ogni 12 settimane, con la possibilità di modificare l'intervallo di dosaggio a 8 settimane in base all'attività della malattia. La malattia in fase attiva è stata valutata da un medico durante il primo intervallo di 12 settimane (alla 16^a e 20^a settimana) e ad ogni successiva visita di trattamento programmata ogni 12 settimane. I pazienti che mostravano malattia in fase attiva (ad esempio acuità visiva diminuita, aumento del CST e/o presenza di IRF/SRF o liquido al di sotto del RPE) in una qualsiasi di queste visite passavano ad un intervallo di trattamento di 8 settimane. Il confronto aflibercept è stato somministrato ogni 8 settimane dopo le prime 3 dosi mensili.

Risultati

L'endpoint primario di efficacia per gli studi era la variazione della migliore acuità visiva corretta (BCVA) dal basale alla 48^a settimana, misurata mediante il punteggio *early treatment diabetic retinopathy study* (ETDRS) in lettere, con l'obiettivo primario di dimostrare la non inferiorità di Beovu rispetto ad aflibercept. In entrambi gli studi Beovu (somministrato ogni 12 settimane od ogni 8 settimane) ha dimostrato un'efficacia non inferiore ad aflibercept 2 mg (somministrato ogni 8 settimane). I guadagni dell'acuità visiva osservati nel primo anno sono stati mantenuti nel secondo anno.

I risultati dettagliati di entrambi gli studi sono mostrati di seguito nella tabella 2 e nella figura 1.

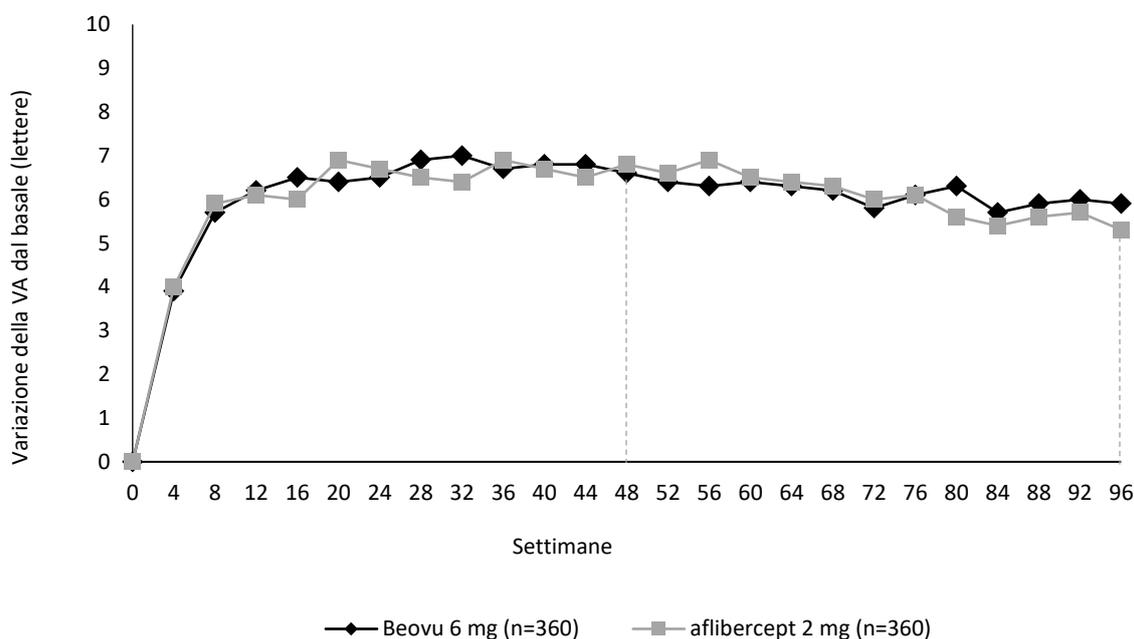
Tabella 2 Risultati dell'acuità visiva alla 48^a e 96^a settimananegli studi di fase III - HAWK e HARRIER

Risultato di efficacia	Settimana	HAWK			HARRIER		
		Beovu (n=360)	Aflibercept 2 mg (n=360)	Differenza (95% CI) brolocizumab – aflibercept	Beovu (n=370)	Aflibercept 2 mg (n=369)	Differenza (95% CI) brolocizumab – aflibercept
Variazione media in BCVA dal basale (misurata mediante il punteggio ETDRS in lettere)	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)
% di pazienti che ha guadagnato almeno 15 lettere	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)
% di pazienti che ha perso acuità visiva (%) (perdita di ≥15 lettere di BCVA)	48	6,4	5,5	0,9 (-2,7, 4,3)	3,8	4,8	-1,0 (-3,9, 2,2)
	96	8,1	7,4	0,7 (-3,6, 4,6)	7,1	7,5	-0,4 (-3,8, 3,3)

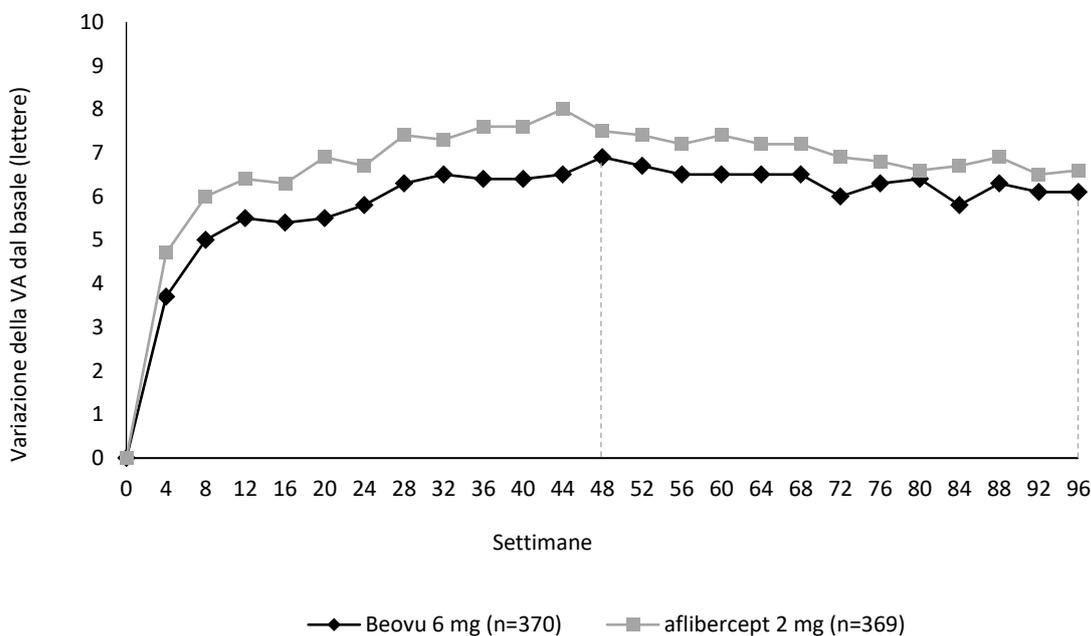
BCVA: *best corrected visual acuity* –migliore acuità visiva corretta; i dati mancanti vengono imputati utilizzando il metodo di analisi dell'ultima osservazione effettuata (LOCF)
ETDRS: *early treatment diabetic retinopathy study*
SE: *standard error*
^{a)} P-value riferito all'ipotesi di non inferiorità con un margine di non-inferiorità di 4,0 lettere.
^{b)} Endpoint secondario chiave che tiene conto delle differenze nelle tempistiche di trattamento di Beovu e aflibercept.

Figura 1 Variazione media dell'acuità visiva dal basale alla 96^a settimana negli studi HAWK e HARRIER

HAWK



HARRIER



I guadagni di acuità visiva sono stati raggiunti nel 56% e nel 51% dei pazienti trattati con Beovu con un intervallo di dosaggio di 12 settimane alla 48^a settimana, e nel 45% e nel 39% dei pazienti alla 96^a settimana in HAWK e HARRIER rispettivamente. Tra i pazienti identificati come idonei al regime di trattamento ogni 12 settimane durante il primo intervallo di 12 settimane, l'85% e l'82% ha mantenuto tale intervallo di 12 settimane fino alla 48^a settimana. Tra i pazienti in trattamento con intervallo ogni 12 settimane fino alla 48^a settimana, l'82% e il 75% ha mantenuto lo stesso intervallo fino alla 96^a settimana.

Gli effetti del trattamento nei sottogruppi valutabili (ad esempio età, sesso, razza, acuità visiva al basale, spessore retinico al basale, tipo di lesione, dimensione della lesione, stato del liquido) di ciascuno studio erano in genere coerenti con i risultati delle popolazioni complessive.

La malattia in fase attiva è stata valutata tramite variazioni dell'acuità visiva e/o dei parametri anatomici, tra cui CST e/o presenza di IRF/SRF o liquido sub-RPE. La malattia in fase attiva è stata valutata nel corso degli studi. I parametri anatomici della malattia in fase attiva sono migliorati alla 48^a settimana e alla 96^a settimana per Beovu rispetto ad aflibercept (vedere "Effetti farmacodinamici").

La differenza percentuale nei pazienti con malattia in fase attiva alla 16^a settimana è risultata essere statisticamente significativa con Beovu in confronto ad aflibercept (24% vs. 35% in HAWK, $p=0,0013$; 23% vs. 32% in HARRIER, $p=0,0021$).

In entrambi gli studi Beovu ha dimostrato miglioramenti clinicamente significativi rispetto al basale nell'endpoint secondario pre-specificato di efficacia dei risultati riportati dal paziente, misurati attraverso il *National Eye Institute Visual Function Questionnaire* (NEI VFQ-25). La significatività di questi cambiamenti è risultata essere simile a quella riportata negli studi pubblicati, corrispondente a un guadagno di 15 lettere in BCVA. I benefici relativi all'esito riportato dal paziente sono stati mantenuti nel secondo anno.

Non sono state rilevate differenze clinicamente significative tra Beovu e aflibercept nei cambiamenti dal basale alla 48^a settimana nel punteggio totale NEI VFQ-25 e per le sottoclassi (visione generale, dolore oculare, attività vicine, attività a distanza, vita sociale, salute mentale, difficoltà di ruolo, dipendenza, guida, visione a colori e visione periferica).

I risultati dei bracci Beovu degli studi HAWK e HARRIER, in cui Beovu è stato somministrato ogni 4 settimane (mensilmente) per le prime 3 dosi (*loading*) seguite dalla dose di mantenimento ogni 12 o 8 settimane, sono stati replicati in uno studio di simulazione del modello farmacocinetico/farmacodinamico di popolazione in cui Beovu è stato somministrato ogni 6 settimane per le prime 2 o 3 dosi (*loading*) seguite da una dose di mantenimento ogni 12 o 8 settimane.

In pazienti con nAMD, è stato esaminato un regime posologico di trattamento ed estensione (*treat-and-extend*) per la fase di mantenimento nello studio TALON, uno studio di fase IIIb, a due bracci, randomizzato, in doppio cieco, multicentrico, della durata di 64 settimane, che ha valutato l'efficacia e la sicurezza di Beovu rispetto ad aflibercept 2 mg.

737 pazienti sono stati randomizzati nel rapporto 1:1, ad uno dei due bracci di trattamento, brolocizumab 6 mg o aflibercept 2 mg. Ai pazienti di entrambi i bracci di trattamento è stata somministrata la dose una volta ogni 4 settimane per le prime 3 iniezioni e poi un'iniezione dopo 8 settimane. Successivamente, gli intervalli di trattamento erano ogni 8 settimane, ogni 12 settimane o ogni 16 settimane, fino alla 60^a o 62^a settimana.

Alla 64^a settimana, rispetto al basale, la variazione media della BCVA è stata di +4,7 lettere ETDRS rispetto a +4,9 lettere ETDRS, rispettivamente, per Beovu e aflibercept 2 mg.

I risultati degli intervalli di trattamento alla 64^a settimana sono presentati nella Tabella 3.

Tabella 3 Ultimo intervallo di trattamento senza malattia in fase attiva: percentuale di pazienti alla 64^a settimana

Intervallo (settimane)	Braccio in studio	
	Brolucizumab 6 mg n=366	Aflibercept 2 mg n=368
4	23,2%	41,8%
8	26,0%	22,0%
12	22,4%	23,9%
16	28,4%	12,2%

255 soggetti che avevano completato lo studio TALON sono stati arruolati in uno studio di estensione di TALON, ad un braccio, in aperto, della durata di 56 settimane e trattati con un regime posologico di trattamento ed estensione (*treat-and-extend*) con brolucizumab, senza una fase di carico e con un intervallo massimo di trattamento fino a 20 settimane.

Alla 56^a settimana, più del 50% dei 237 soggetti che avevano ricevuto almeno 2 iniezioni, si trovavano in un intervallo di trattamento di 16 settimane (24,9%) o 20 settimane (28,7%) e non presentavano malattia in fase attiva, mentre l'acuità visiva è stata mantenuta per tutto il periodo dello studio.

DME

La sicurezza e l'efficacia di Beovu sono state valutate in due studi di fase III randomizzati, multicentrici, in doppio cieco, con braccio di controllo (KESTREL e KITE) in pazienti con diminuzione visiva causata da edema maculare diabetico. In questi studi sono stati trattati un totale di 926 pazienti per due anni (558 con brolucizumab e 368 con aflibercept 2 mg). L'età dei pazienti variava da 23 a 87 anni, con un'età media di 63 anni.

In entrambi gli studi, dopo le prime cinque dosi (settimane 0, 6, 12, 18 e 24), i pazienti trattati con brolucizumab sono stati trattati ogni 12 settimane, con la possibilità di modificare l'intervallo di dosaggio a 8 settimane in base all'attività della malattia. La malattia in fase attiva è stata valutata da un medico durante il primo intervallo di 12 settimane (alla 32^a e 36^a settimana) e ad ogni successiva visita di trattamento programmata. I pazienti che mostravano malattia in fase attiva (ad esempio acuità visiva diminuita, aumento del CST) in una qualsiasi di queste visite passavano ad un intervallo di trattamento di 8 settimane. Nel secondo anno del KITE, i pazienti che non mostravano malattia in fase attiva potevano passare ad un intervallo di trattamento di 16 settimane. Il confronto aflibercept è stato somministrato ogni 8 settimane dopo le prime 5 dosi mensili.

Risultati

L'endpoint primario di efficacia per gli studi era la variazione della BCVA dal basale alla 52^a settimana, misurata mediante il punteggio in lettere ETDRS, con l'obiettivo primario di dimostrare la non inferiorità di Beovu rispetto ad aflibercept 2 mg. In entrambi gli studi, Beovu (somministrato ogni 12 settimane o ogni 8 settimane) ha dimostrato un'efficacia non inferiore ad aflibercept 2 mg (somministrato ogni 8 settimane).

I risultati di KESTREL e KITE hanno anche dimostrato la non inferiorità di Beovu rispetto ad aflibercept 2 mg per l'endpoint secondario chiave (variazione media dal basale della BVCA nel periodo dalla 40^a settimana alla 52^a settimana).

I guadagni di acuità visiva osservati nel primo anno venivano mantenuti nel secondo anno.

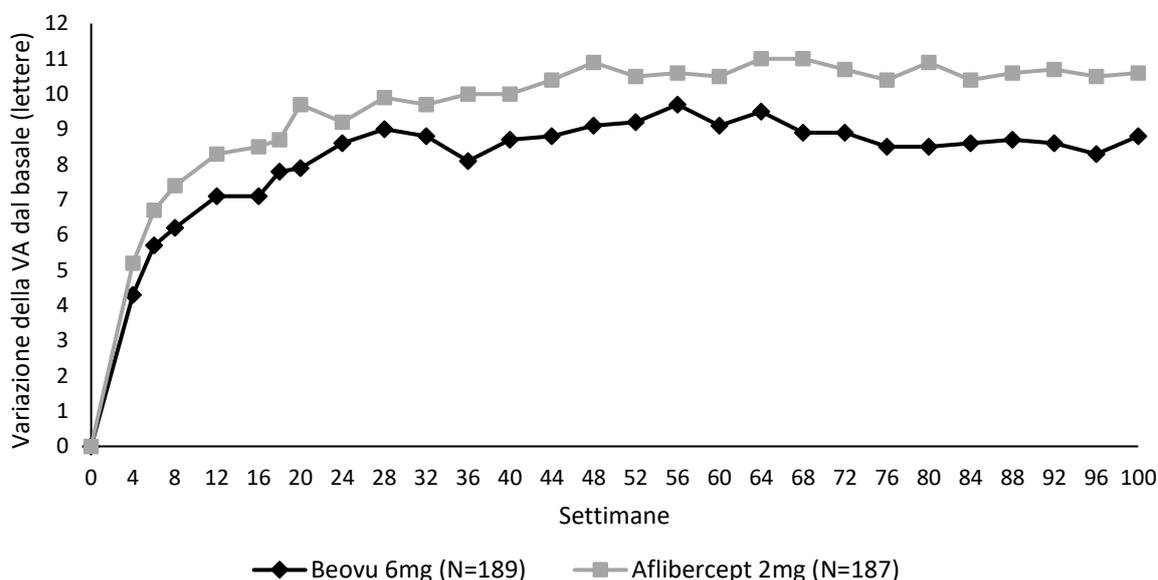
I risultati dettagliati di entrambi gli studi sono mostrati di seguito nella tabella 4 e nella figura 2.

Tabella 4 Risultati dell'acuità visiva alla 52^a e 100^a settimana negli studi di fase III - KESTREL e KITE

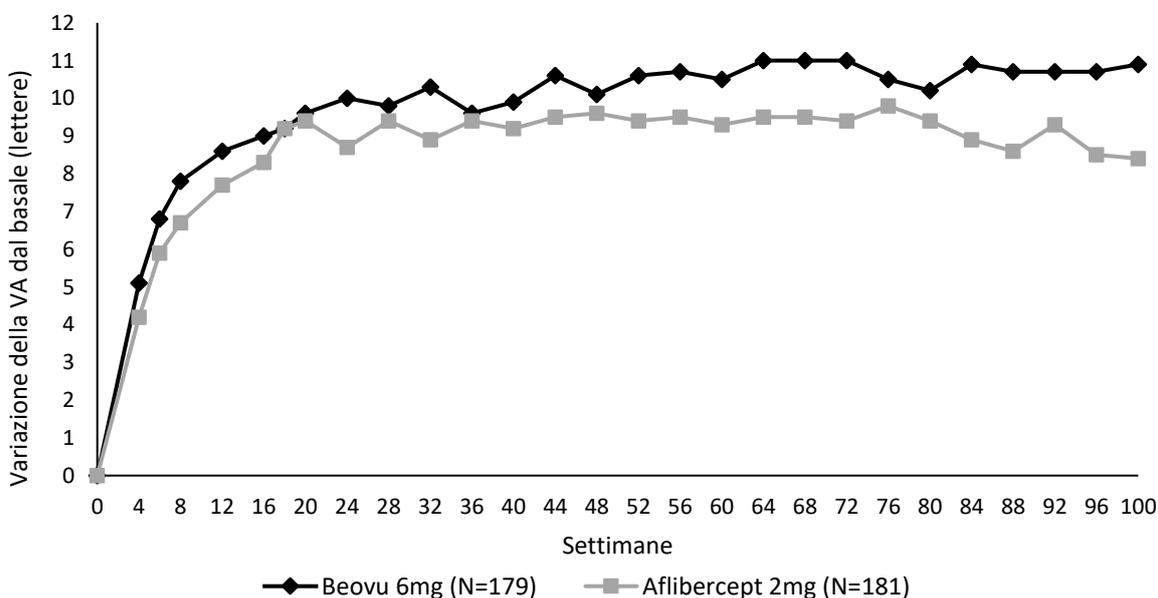
Risultato di efficacia	Settimana	KESTREL			KITE		
		Beovu (n=189)	Aflibercept 2 mg (n=187)	Differenza (95% CI) brolucizumab – aflibercept	Beovu (n=179)	Aflibercept 2 mg (n=181)	Differenza (95% CI) brolucizumab– aflibercept
Variazione in BCVA dal basale (misurata mediante il punteggio ETDRS in lettere) – LS media (SE)	52	9,2 (0,57)	10,5 (0,57)	-1,3 (-2,9, 0,3) P <0,001 ^a	10,6 (0,66)	9,4 (0,66)	1,2 (-0,6, 3,1) P <0,001 ^a
	40-52	9,0 (0,53)	10,5 (0,53)	-1,5 (-3,0, 0,0) P <0,001 ^a	10,3 (0,62)	9,4 (0,62)	0,9 (-0,9, 2,6) P <0,001 ^a
	100	8,8 (0,75)	10,6 (0,75)	-1,7 (-3,8, 0,4)	10,9 (0,85)	8,4 (0,85)	2,6 (0,2, 4,9)
Guadagno dal basale di almeno 15 lettere in BCVA o BCVA ≥84 lettere (%)	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)
<p>BCVA: <i>best corrected visual acuity</i> - migliore acuità visiva corretta; le valutazioni della BCVA dopo l'inizio del trattamento alternativo del DME nell'occhio in studio sono state censurate e sostituite dall'ultimo valore prima dell'inizio di questo trattamento alternativo.</p> <p>ETDRS: <i>early treatment diabetic retinopathy study</i></p> <p>LS: <i>least square</i></p> <p>SE: <i>standard error</i></p> <p>^a P-value riferito all'ipotesi di non-inferiorità con un margine di non-inferiorità di 4,0 lettere</p>							

Figura 2 Variazione media dell'acuità visiva dal basale alla 100^a settimana negli studi KESTREL e KITE

KESTREL



KITE



Questi guadagni di acuità visiva sono stati raggiunti con il 55% e il 50% dei pazienti trattati con Beovu ad un intervallo di dosaggio ogni 12 settimane fino alla 52^a settimana, e con il 44% e il 37% dei pazienti trattati con Beovu ad un intervallo di dosaggio ogni 12 settimane o 12/16 settimane fino alla 100^a settimana in KESTREL e KITE rispettivamente. Tra i pazienti identificati come idonei al regime di trattamento ogni 12 settimane durante il primo intervallo di 12 settimane, approssimativamente il 70% ha mantenuto almeno tale intervallo di 12 settimane fino alla 100^a settimana in entrambi gli studi. In KITE, il 25% dei pazienti veniva trattato con Beovu ad un intervallo di dosaggio ogni 16 settimane fino alla 100^a settimana.

Gli effetti del trattamento nei sottogruppi valutabili (ad esempio età, sesso, HbA1c basale, acuità visiva al basale, spessore del sottocampo centrale al basale, tipo di lesione da DME, durata del DME dalla diagnosi, stato del liquido retinico) di ciascuno studio erano generalmente coerenti con i risultati delle popolazioni complessive.

In KESTREL e KITE, la malattia in fase attiva è stata valutata nel corso degli studi tramite variazioni dell'acuità visiva e/o dei parametri anatomici, tra cui CST e/o presenza di IRF/SRF. La riduzione del CST rispetto al basale è stata mantenuta fino alla 100^a settimana. Alla 100^a settimana, la percentuale di pazienti con IRF/SRF era inferiore nei pazienti trattati con Beovu (42% KESTREL e 41% KITE) rispetto ai pazienti trattati con aflibercept 2 mg (54% KESTREL e 57% KITE).

Il punteggio di gravità della retinopatia diabetica (*Diabetic retinopathy severity score - DRSS*) è stato valutato negli studi KESTREL e KITE. Al basale, il 98,1% dei pazienti sia in KESTREL che in KITE aveva punteggi DRSS misurabili. Sulla base dell'analisi aggregata, Beovu ha mostrato la non inferiorità rispetto ad aflibercept 2 mg nella proporzione di soggetti con almeno un miglioramento di 2 livelli al punteggio DRSS dal basale alla 52^a settimana, utilizzando un margine di non inferiorità del 10%. Le proporzioni valutate sono state rispettivamente del 28,9% e del 24,9% in Beovu e aflibercept 2 mg, risultando in una differenza di trattamento del 4,0% (IC 95%: [0,6, 8,6]). Alla 100^a settimana, la percentuale di pazienti con un miglioramento ≥ 2 di livelli al punteggio DRSS dal basale alla 100^a settimana era del 32,8% con Beovu e del 29,3% con aflibercept 2 mg nello studio KESTREL e del 35,8% con Beovu e del 31,1% con aflibercept 2 mg nello studio KITE.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Beovu in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per l'AMD neovascolare e il DME (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Beovu viene somministrato direttamente nel vitreo per esercitare effetti locali nell'occhio.

Assorbimento e distribuzione

Dopo la somministrazione intravitreale di 6 mg di brolucizumab per occhio a pazienti con nAMD, la media geometrica della C_{max} del brolucizumab libero nel plasma era di 49,0 ng/ml (intervallo: da 8,97 a 548 ng/ml) ed è stata raggiunta in 1 giorno.

Biotrasformazione ed eliminazione

Brolucizumab è un frammento di anticorpo monoclonale e non sono stati condotti studi sul metabolismo. Quale frammento di anticorpo a catena singola, si prevede che il brolucizumab libero venga eliminato tramite l'eliminazione target-mediata attraverso il legame con il VEGF endogeno libero, mediante l'eliminazione renale passiva nonché mediante la metabolizzazione tramite proteolisi.

In seguito alle iniezioni intravitreali, brolucizumab è stato eliminato con un'emivita sistemica apparente di $4,3 \pm 1,9$ giorni. Le concentrazioni erano generalmente vicine o inferiori al limite di quantificazione (<0,5 ng/ml) circa 4 settimane dopo la somministrazione nella maggior parte dei pazienti. Brolucizumab non si è accumulato nel siero quando è stato somministrato per via intravitreale ogni 4 settimane.

Popolazioni speciali

Anziani

Non ci sono state differenze rilevanti nella farmacocinetica sistemica dopo iniezione intravitreale in uno studio con 22 pazienti di età compresa tra 65 e 74 anni, 18 pazienti di età compresa tra 75 e 84 anni e 3 pazienti di età ≥ 85 anni.

Insufficienza renale

La farmacocinetica sistemica di brolocizumab è stata valutata in pazienti affetti da nAMD con funzione renale normale (≥ 90 ml/min [n=21]), con insufficienza renale lieve (da 60 a <90 ml/min [n=22]) o moderata (da 30 a <60 ml/min [n=7]). Mentre i valori medi di clearance sistemica per i pazienti con insufficienza renale lieve o moderata erano generalmente inferiori rispetto ai pazienti con funzionalità renale normale, non è stato osservato alcun impatto significativo di insufficienza renale lieve e moderata sull'esposizione sistemica complessiva a brolocizumab. Non sono stati studiati pazienti con insufficienza renale severa (<30 ml/min).

Insufficienza epatica

Brolocizumab non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica. La compromissione epatica da lieve a severa non dovrebbe avere alcun impatto sull'esposizione sistemica complessiva a brolocizumab, poiché il metabolismo avviene attraverso la proteolisi e non dipende dalla funzione epatica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati condotti studi sul potenziale cancerogeno o mutageno di brolocizumab.

Nelle scimmie cynomolgus gravide, brolocizumab è stato somministrato per via intravitale una volta ogni 4 settimane a livelli di dose che hanno portato ad esposizioni sistemiche massime 6 volte superiori a quelle nell'uomo alla dose massima raccomandata (basata sulla C_{max} sierica). Non vi è stato alcun impatto sullo sviluppo embriofetale, sulla gravidanza o sul parto, né sulla sopravvivenza, sulla crescita o sullo sviluppo postnatale della prole. Tuttavia, in base al suo effetto farmacologico, brolocizumab deve essere considerato potenzialmente teratogeno ed embrio-fetotossico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio citrato
Saccarosio
Polisorbato 80
Sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Siringa preriempita: 2 anni
Flaconcino: 2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Siringa preriempita

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Non congelare.

Tenere la siringa preriempita nel suo blister sigillato e nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Prima dell'uso il blister non aperto può essere mantenuto a temperatura ambiente (sotto i 25°C) per un massimo di 24 ore.

Flaconcino

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Prima dell'uso il flaconcino non aperto può essere mantenuto a temperatura ambiente (sotto i 25°C) per un massimo di 24 ore.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Siringa preriempita

0,165 ml di soluzione sterile in siringa preriempita (vetro tipo I) con stantuffo con guarnizione di gomma bromobutilica a tenuta e protezione per la siringa costituita da una guarnizione bianca, rigida, anti manomissione, con un cappuccio grigio di gomma bromobutilica all'estremità che include un adattatore Luer lock. La siringa preriempita ha uno stantuffo ed un facilitatore per la presa di colore viola, ed è confezionata in un blister sigillato.

La confezione contiene 1 siringa preriempita.

Flaconcino

0,23 ml di soluzione sterile in flaconcino di vetro da 2 ml con tappo di gomma rivestito sigillato con un cappuccio di alluminio con un disco flip-off di plastica viola a strappo.

La confezione contiene 1 flaconcino e 1 ago filtro smussato (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, 5 µm).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Siringa preriempita

La siringa preriempita contiene un volume maggiore della dose raccomandata di 6 mg. Il volume estraibile della siringa preriempita (0,165 ml) non deve essere usato completamente. Il volume in eccesso deve essere eliminato prima di procedere all'iniezione. L'iniezione dell'intero volume della siringa preriempita può provocare sovradosaggio. Per espellere le bolle d'aria e il medicinale in eccesso, spingere delicatamente lo stantuffo per allineare il bordo inferiore della cupola del tappo di gomma alla linea di misurazione nera sulla siringa (equivalente a 0,05 ml, ossia 0,5 mg di brolocizumab).

La soluzione deve essere ispezionata visivamente dopo la rimozione dal frigorifero e prima della somministrazione. Se sono visibili particelle o opacità, la siringa preriempita non deve essere utilizzata e devono essere seguite le procedure di sostituzione appropriate.

La siringa preriempita è sterile e monouso. Non usare se la confezione o la siringa preriempita sono danneggiate o scadute. Istruzioni dettagliate per l'uso sono fornite nel foglio illustrativo.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Flaconcino

Il flaconcino contiene un volume maggiore della dose raccomandata di 6 mg. Il volume estraibile del flaconcino (0,23 ml) non deve essere usato completamente. Il volume in eccesso deve essere eliminato prima di procedere all'iniezione. L'iniezione dell'intero volume del flaconcino può provocare

sovradosaggio. La dose d'iniezione deve essere impostata a 0,05 ml sulla linea di misurazione, ossia 6 mg di brolocizumab.

La soluzione deve essere ispezionata visivamente dopo la rimozione dal frigorifero e prima della somministrazione. Se sono visibili particelle o torbidità, il flaconcino non deve essere utilizzato e devono essere seguite le procedure di sostituzione appropriate.

Il contenuto del flaconcino e l'ago filtro sono sterili e monouso. Non usare se la confezione, il flaconcino o l'ago filtro sono danneggiati o scaduti. Istruzioni dettagliate per l'uso sono fornite nel foglio illustrativo.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELLA'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/19/1417/001-002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 13 febbraio 2020

Data del rinnovo più recente: 19 settembre 2024

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)
BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I)
DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I)
E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Austria

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Svizzera

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Soluzione iniettabile in siringa preriempita

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
90429 Norimberga
Germania

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberga
Germania

Soluzione iniettabile

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
90429 Norimberga
Germania

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

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberga
Germania

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- Su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
 - ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).
- ### **• Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare il materiale educativo finale con l'Autorità nazionale competente in ciascuno Stato Membro.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio garantisce che, a seguito di discussioni e accordi con l'Autorità nazionale competente in ciascuno Stato Membro in cui è commercializzato

Beovu, tutte le cliniche oftalmologiche in cui si prevede di utilizzare Beovu saranno fornite di una guida per il paziente in formato cartaceo e audio che includa i seguenti elementi chiave:

- cos'è la degenerazione maculare neovascolare (umida) legata all'età e l'edema maculare diabetico;
- cos'è Beovu, come funziona, come viene somministrato e cosa aspettarsi dal trattamento;
- quali sono i passaggi successivi al trattamento con Beovu;
- descrizione dei rischi tra cui aumento della pressione intraoculare, infiammazione intraoculare, vasculite retinica e/o occlusione vascolare retinica, distacco retinico e lacerazione della retina ed endoftalmite, e loro relativi segni e sintomi; segni e sintomi di immunogenicità;
- raccomandazioni per il monitoraggio e gli esami richiesti: dopo iniezione intravitreale: misurazione dell'aumento della pressione intraoculare e della perfusione del nervo ottico;
- come e quando rivolgersi urgentemente al professionista sanitario.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA – SIRINGA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Beovu 120 mg/ml soluzione iniettabile in siringa preriempita
brolocizumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita con 0,165 ml di soluzione contiene 19,8 mg di brolocizumab (120 mg/ml).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene: sodio citrato, saccarosio, polisorbato 80, sodio idrossido, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

1 siringa preriempita x 0,165 ml
Fornisce una singola dose di 6 mg/0,05 ml.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso intravitreale
Esclusivamente monouso.
Dopo l'apertura del blister sigillato sterile, procedere in asepsi.
Impostare la dose a 0,05 ml sulla linea di misurazione.
Il volume in eccesso deve essere eliminato prima dell'iniezione.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Tenere la siringa preriempita nel suo blister sigillato e nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/19/1417/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

**ETICHETTA PEEL-OFF APPLICATA ALLA LINGUETTA INTERNA DELLA SCATOLA –
SIRINGA PRERIEMPITA**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Beovu

2. DATA DI SCADENZA

EXP

3. NUMERO DI LOTTO

Lot

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER – SIRINGA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Beovu 120 mg/ml soluzione iniettabile in siringa preriempita
brolocizumab

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

0,165 ml

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA – SIRINGA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Beovu 120 mg/ml preparazione iniettabile
brolocizumab
Uso intravitreale

2. METODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

19,8 mg/0,165 ml

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA – FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Beovu 120 mg/ml soluzione iniettabile
brolucizumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino con 0,23 ml di soluzione contiene 27,6 mg di brolucizumab (120 mg/ml).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene: sodio citrato, saccarosio, polisorbato 80, sodio idrossido, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

1 flaconcino x 0,23 ml, 1 ago filtro.
Fornisce una dose singola di 6 mg/0,05 ml.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso intravitreale
Esclusivamente monouso.
Dopo l'apertura del flaconcino, procedere in condizioni asettiche.
Impostare la dose a 0,05 ml.
Il volume in eccesso deve essere eliminato prima dell'iniezione.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/19/1417/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA - FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Beovu 120 mg/ml preparazione iniettabile
brolocizumab
Uso intravitreale

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

27,6 mg/0,23 ml

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Beovu 120 mg/ml soluzione iniettabile in siringa preriempita brolucizumab

Legga attentamente questo foglio prima che le venga somministrato questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

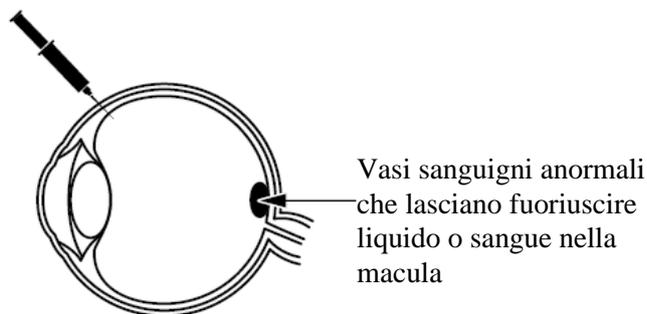
Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Beovu e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Beovu
3. Come le verrà somministrato Beovu
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Beovu
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Beovu e a cosa serve

Cos'è Beovu

Beovu contiene il principio attivo brolucizumab, che appartiene a un gruppo di medicinali chiamati agenti antineovascolarizzazione. Beovu viene iniettato nell'occhio dal medico per curare disturbi dell'occhio che possono influire sulla vista.



A cosa serve Beovu

Beovu è usato negli adulti per trattare disturbi dell'occhio che si verificano quando vasi sanguigni anormali si formano e crescono sotto la macula. La macula, che si trova nella parte posteriore dell'occhio, è responsabile di una visione chiara. I vasi sanguigni anormali possono perdere liquidi o sangue nell'occhio e interferire con la funzione della macula, con conseguenti malattie che possono causare riduzione della vista quali:

- degenerazione maculare neovascolare (umida) correlata all'età (AMD)
- edema maculare diabetico (DME).

Come funziona Beovu

Beovu può rallentare la progressione della malattia e quindi mantenere, o anche migliorare, la visione.

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Beovu

Non deve ricevere Beovu:

- se è allergico a brolocizumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se ha un'infezione attiva o sospetta nell'occhio o nella zona circostante;
- se ha dolore o rossore nell'occhio (infiammazione dell'occhio).

Se una di queste condizioni si applica al suo caso, informi il medico. Non deve ricevere Beovu.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima che le venga somministrato Beovu se si verifica una delle seguenti condizioni:

- se ha il glaucoma (una condizione dell'occhio generalmente causata da pressione alta nell'occhio);
- se in passato ha percepito lampi di luce o mosche volanti (punti neri volanti) e se ha un improvviso aumento delle dimensioni e del numero di mosche volanti;
- se ha subito un intervento chirurgico agli occhi nelle ultime 4 settimane o se è previsto un intervento chirurgico agli occhi nelle prossime quattro settimane;
- se ha mai avuto malattie degli occhi o trattamenti per gli occhi;
- se nell'ultimo anno ha avuto un'improvvisa perdita della vista dovuta al blocco dei vasi sanguigni nella parte posteriore dell'occhio (occlusione vascolare retinica) o infiammazione dei vasi sanguigni nella parte posteriore dell'occhio (vasculite retinica).

Informi immediatamente il medico se:

- manifesta arrossamento degli occhi, dolore agli occhi, aumento del fastidio, peggioramento del rossore agli occhi, visione offuscata o ridotta, aumento del numero di piccole particelle nella visione, aumento della sensibilità alla luce;
- sviluppa un'improvvisa perdita della vista, che può essere un segno di occlusione vascolare retinica.

Uno qualsiasi dei suddetti sintomi può portare il medico a interrompere il trattamento con Beovu.

Inoltre è importante sapere che:

- la sicurezza e l'efficacia di Beovu quando somministrato in entrambi gli occhi contemporaneamente non sono state studiate e l'utilizzo in questo modo può portare ad un maggiore rischio di manifestare effetti indesiderati;
- le iniezioni di Beovu possono causare un aumento della pressione oculare (pressione intraoculare) in alcuni pazienti entro 30 minuti dall'iniezione. Il medico la monitorerà dopo ogni iniezione;
- il medico verificherà se sono presenti altri fattori di rischio che possono aumentare la possibilità di lacrimazione o distacco di uno degli strati nella parte posteriore dell'occhio (distacco o lacerazione della retina, e distacco o lacerazione dell'epitelio pigmentato retinico), nel qual caso Beovu deve essere somministrato con cautela.

L'uso sistemico di inibitori del VEGF, sostanze simili a quelle contenute in Beovu, è potenzialmente correlato al rischio di coaguli di sangue che bloccano i vasi sanguigni (eventi tromboembolici arteriosi) che possono causare infarto o ictus. Esiste un rischio teorico che tali eventi si verifichino dopo l'iniezione di Beovu nell'occhio.

Bambini e adolescenti

Beovu non è usato nei bambini e negli adolescenti sotto i 18 anni di età.

Altri medicinali e Beovu

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima che le venga somministrato questo medicinale.

L'allattamento non è raccomandato durante il trattamento con Beovu e per almeno un mese dopo l'interruzione del trattamento con il medicinale poiché non è noto se Beovu sia escreto nel latte umano.

Le donne in età fertile devono usare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e per almeno un mese dopo l'interruzione del trattamento con Beovu. Se è in corso una gravidanza o sospetta una gravidanza durante il trattamento, ne parli immediatamente con il medico. Beovu non deve essere usato in gravidanza a meno che il potenziale beneficio non superi il potenziale rischio per il feto.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Dopo il trattamento con Beovu, può riscontrare alcuni problemi di visione temporanei (per esempio visione offuscata). Non guidi e non usi macchinari fino a quando questa condizione non si sarà risolta.

Beovu contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, per cui è essenzialmente "senza sodio".

Beovu contiene polisorbati

Questo medicinale contiene 0,01 mg di polisorbato 80 per ogni dose (0,05 ml). I polisorbati possono provocare reazioni allergiche. Informi il medico se ha allergie note.

3. Come le verrà somministrato Beovu

Quanto Beovu viene somministrato e per quanto tempo

La dose raccomandata è 6 mg di brolocizumab.

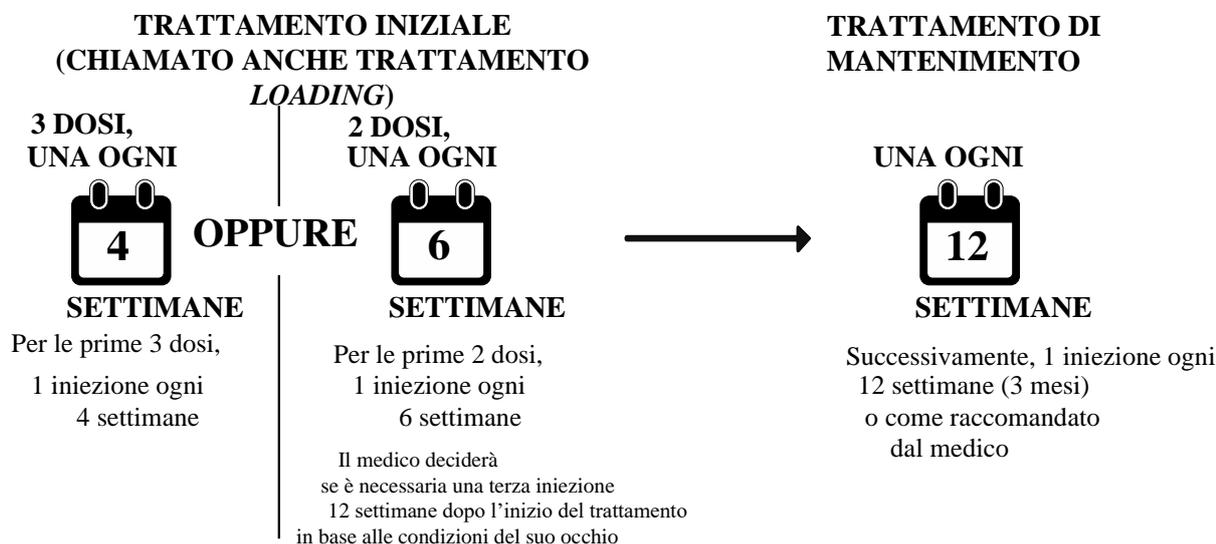
AMD umida

Trattamento iniziale (chiamato anche trattamento loading)

- Le verrà somministrata un'iniezione ogni mese per i primi 3 mesi.
- In alternativa, può essere trattato con un'iniezione ogni 6 settimane per le prime due dosi. Il medico deciderà se è necessaria una terza iniezione 12 settimane dopo l'inizio del trattamento in base alle condizioni del/i suo/i occhio/i.

Trattamento di mantenimento

- Successivamente, può ricevere un'iniezione ogni 3 mesi. Il medico determinerà l'intervallo di trattamento in base alle condizioni dell'occhio; alcuni pazienti possono aver bisogno del trattamento ogni 2 mesi. Sulla base delle condizioni dell'occhio, il medico potrebbe prolungare o abbreviare l'intervallo di trattamento di non più di 1 mese alla volta. I dati sugli intervalli di trattamento superiori a 5 mesi sono limitati. L'intervallo di trattamento tra due dosi di Beovu non deve essere inferiore a 2 mesi.



DME

- Le verrà somministrata un'iniezione ogni sei settimane per le prime cinque iniezioni.
- Successivamente, può ricevere un'iniezione ogni 3 mesi. Il medico determinerà l'intervallo di trattamento in base alle condizioni dell'occhio. Alcuni pazienti possono aver bisogno del trattamento ogni 2 mesi. Alcuni pazienti possono ricevere il trattamento ogni 4 mesi.



Modo di somministrazione

Beovu è somministrato da un oculista mediante iniezione nell'occhio (uso intravitreale).

Prima dell'iniezione, il medico pulirà accuratamente l'occhio, per prevenire un'infezione. Il medico le darà anche un collirio (anestetico locale) per intorpidire l'occhio e ridurre o prevenire il dolore da iniezione.

Quanto dura il trattamento con Beovu

Beovu è usato per trattare malattie croniche dell'occhio che richiedono un trattamento a lungo termine, che può protrarsi per mesi o anni. Il medico verificherà che il trattamento stia funzionando durante le regolari visite programmate. Il medico può anche controllare gli occhi nel tempo che intercorre tra le iniezioni. Se ha domande su quanto durerà il trattamento con Beovu, si rivolga al medico.

Prima di interrompere il trattamento con Beovu

Parli con il medico prima di interrompere il trattamento. L'interruzione del trattamento può aumentare il rischio di perdita della vista e la vista può peggiorare.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Gli effetti indesiderati a seguito di iniezione di Beovu sono dovuti sia al medicinale stesso sia alla procedura d'iniezione e per la maggior parte interessano l'occhio.

Alcuni effetti indesiderati possono essere gravi

Consulti immediatamente un medico se si verifica una delle seguenti condizioni, che sono segni di reazioni allergiche, infiammazioni o infezioni:

- una diminuzione improvvisa o una variazione della visione
- dolore, aumento del fastidio, peggioramento dell'arrossamento dell'occhio

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, **si rivolga immediatamente al medico.**

Altri possibili effetti indesiderati

Altri effetti indesiderati che possono verificarsi dopo il trattamento con Beovu includono quelli elencati di seguito.

La maggior parte degli effetti indesiderati sono lievi o moderati e generalmente scompaiono entro una settimana dopo ogni iniezione.

Se questi effetti indesiderati diventano gravi, informi il medico.

Comune: può manifestarsi fino a 1 persona su 10

- infiammazione dello strato intermedio della parete dell'occhio (uveite)
- distacco della sostanza gelatinosa all'interno dell'occhio (distacco del vitreo)
- lacerazione della retina (la parte dietro l'occhio che rileva la luce) o di uno dei suoi strati (lacerazione epiteliale del pigmento retinico)
- riduzione della nitidezza visiva (riduzione dell'acuità visiva)
- sanguinamento nella retina (emorragia retinica)
- infiammazione dell'iride, la parte colorata dell'occhio (irite)
- infiammazione dell'iride e del tessuto adiacente dell'occhio (iridociclite)
- improvvisa perdita della vista a causa del blocco dei vasi sanguigni nella parte posteriore dell'occhio (occlusione vascolare della retina)
- sanguinamento nell'occhio (emorragia vitreale)
- opacizzazione del cristallino dell'occhio (cataratta)
- sanguinamento da piccoli vasi sanguigni nello strato esterno dell'occhio (emorragia della congiuntiva)

- corpi mobili nella visione (corpi mobili nel vitreo)
- dolore all'occhio
- pressione nell'occhio aumentata (pressione endoculare aumentata)
- arrossamento nella parte bianca dell'occhio (congiuntivite)
- visione offuscata o poco chiara
- cornea graffiata, danno allo strato trasparente del bulbo oculare che ricopre l'iride (abrasione corneale)
- danno allo strato trasparente del bulbo oculare che ricopre l'iride (cheratite puntata)
- reazioni allergiche (ipersensibilità)

Non comune: *può manifestarsi fino a 1 persona su 100*

- grave infiammazione all'interno dell'occhio (endofalmitite)
- cecità
- improvvisa perdita della vista dovuta al blocco di un'arteria nell'occhio (occlusione dell'arteria retinica)
- distacco della retina (distacco retinico)
- arrossamento dell'occhio (iperemia congiuntivale)
- aumento della produzione di lacrime (lacrimazione aumentata)
- sensazione anormale nell'occhio
- distacco di uno degli strati della retina (distacco dell'epitelio pigmentato retinico)
- infiammazione della sostanza gelatinosa all'interno dell'occhio (vitrite)
- infiammazione della parte anteriore dell'occhio (infiammazione della camera anteriore o flare)
- gonfiore della cornea, lo strato trasparente del bulbo oculare (edema corneale)
- infiammazione dei vasi sanguigni nella parte posteriore dell'occhio (vasculite retinica)
- infiammazione del rivestimento esterno bianco dell'occhio (sclerite)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Beovu

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta dopo Scad./EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Non congelare.

Tenere la siringa preriempita nel suo blister sigillato e nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Prima dell'uso, il blister non aperto con la siringa preriempita può essere mantenuto a temperatura ambiente (inferiore a 25°C) per un massimo di 24 ore.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Beovu

- Il principio attivo è brolucizumab. Un ml di soluzione iniettabile contiene 120 mg di brolucizumab. Ogni siringa preriempita contiene 19,8 mg di brolucizumab in 0,165 ml di

soluzione. Questo fornisce una quantità utile alla somministrazione di una dose singola di 0,05 ml di soluzione contenente 6 mg di brolocizumab.

- Gli altri componenti sono: sodio citrato, saccarosio, polisorbato 80, sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH), acqua per preparazioni iniettabili (vedere paragrafo 2).

Descrizione dell'aspetto di Beovu e contenuto della confezione

Beovu 120 mg/ml soluzione iniettabile in siringa preriempita (preparazione iniettabile) è una soluzione acquosa da limpida a leggermente opalescente, da incolore a leggermente gialla-brunastra.

Confezione con 1 siringa preriempita esclusivamente monouso.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
90429 Norimberga
Germania

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberga
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

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

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Istruzioni per l'uso della siringa preriempita

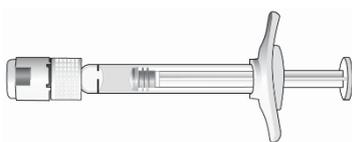
Conservazione e ispezione visiva



Conservare Beovu in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Tenere la siringa preriempita nel suo blister sigillato e nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.



Prima dell'uso, il blister non aperto con la siringa preriempita di Beovu deve essere tenuto a temperatura ambiente (inferiore a 25°C) per un massimo di 24 ore. Accertarsi che il confezionamento contenga una siringa preriempita nel suo blister sigillato. Dopo l'apertura del blister, procedere in condizioni di asepsi.



Beovu è una soluzione acquosa da limpida a leggermente opalescente, da incolore a leggermente gialla-brunastra.



La soluzione deve essere ispezionata visivamente dopo essere stata tolta dal frigorifero e prima della somministrazione. Se sono visibili particelle o torbidità, la siringa preriempita non deve essere usata e seguirà un'appropriata procedura di sostituzione. La siringa preriempita è sterile e monouso. Non usare se il confezionamento o la siringa preriempita sono danneggiati o scaduti.

Come preparare e somministrare Beovu

La siringa preriempita contiene più della dose raccomandata di 6 mg. Il volume estraibile della siringa preriempita (0,165 ml) non deve essere utilizzato completamente. Il volume in eccesso deve essere eliminato prima di procedere all'iniezione. L'iniezione dell'intero volume della siringa preriempita può provocare sovradosaggio.

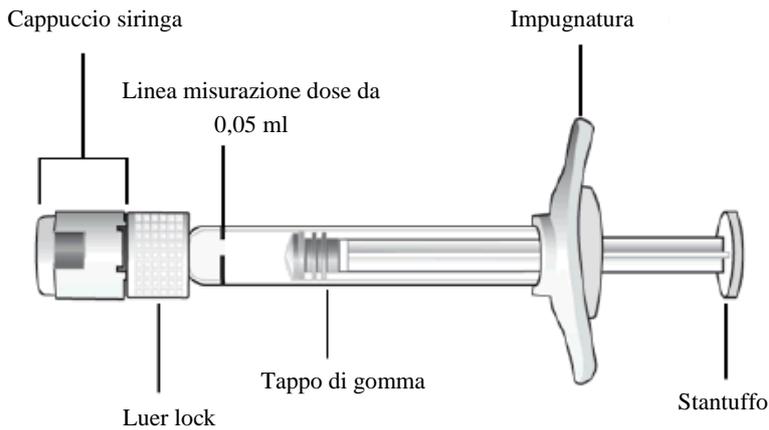
La procedura per l'iniezione intravitteale deve essere effettuata in condizioni asettiche, che includono la disinfezione chirurgica delle mani l'uso di guanti sterili, di un telino sterile e di un blefarostato sterile (o equivalente), oltre ad avere a disposizione l'attrezzatura per paracentesi sterile (se necessaria).

Prima dell'iniezione devono essere somministrati un'anestesia adeguata ed un antimicrobico topico ad ampio spettro per disinfettare la superficie perioculare, oculare e palpebrale.

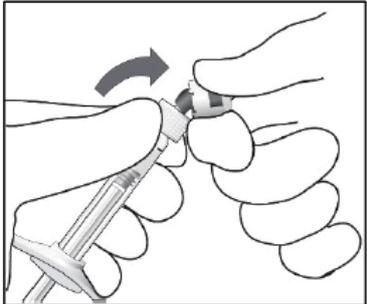
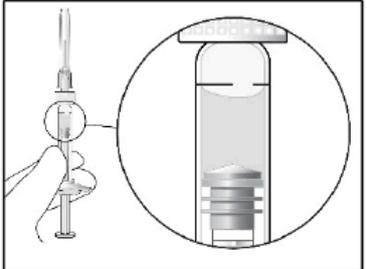
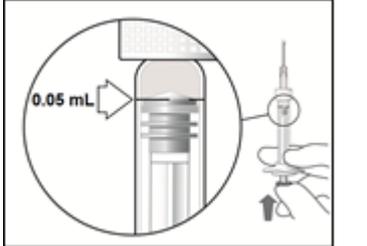
Per l'iniezione intravitteale, deve essere usato un ago sterile per iniezione da 30G x ½". L'ago per iniezione non è incluso nella confezione di Beovu.

Assicurarsi che l'iniezione venga somministrata subito dopo la preparazione della dose (passaggio 5).

Nota: La dose deve essere impostata a 0,05 ml.



Procedura per l'iniezione

1.	Sollevare il coperchio del blister della siringa e, in asepsi, rimuovere la siringa.
<p>2.</p> 	Staccare (non girare o ruotare) il cappuccio della siringa.
3.	In asepsi e con forza inserire l'ago per iniezione da 30G x 1/2" sulla siringa.
<p>4.</p> 	Controllare le bolle d'aria, tenendo la siringa con l'ago verso l'alto. Se ci sono alcune bolle d'aria, picchiettare delicatamente la siringa con il dito fino a farle salire in superficie. Rimuovere attentamente il cappuccio dell'ago tirandolo.
<p>5.</p> 	Tenere la siringa a livello degli occhi e spingere delicatamente lo stantuffo finché il bordo inferiore della cupola del tappo di gomma non sarà allineato alla linea di misurazione di 0,05 ml. Questo espellerà l'aria e la soluzione in eccesso ed aggusterà la dose a 0,05 ml. La siringa è pronta per l'iniezione.
6.	Iniettare lentamente fino a che il tappo di gomma non arriverà sul fondo della siringa per raggiungere il volume iniettato di 0,05 ml. Accertarsi di iniettare l'intera dose controllando che il tappo di gomma abbia raggiunto la fine del corpo della siringa.

Nota: il materiale inutilizzato o quello di scarto deve essere smaltito in conformità alla normativa locale vigente.

Domande e risposte comuni

D: Cosa fare se non riesco a rimuovere le bolle d'aria dal liquido?

R: È importante che il liquido sia privo di aria. Tuttavia, minuscole bolle d'aria che sono attaccate al tappo normalmente non si staccano dal tappo durante l'iniezione e perciò non influenzano il volume della dose.

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Beovu 120 mg/ml soluzione iniettabile brolucizumab

Legga attentamente questo foglio prima che le venga somministrato questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

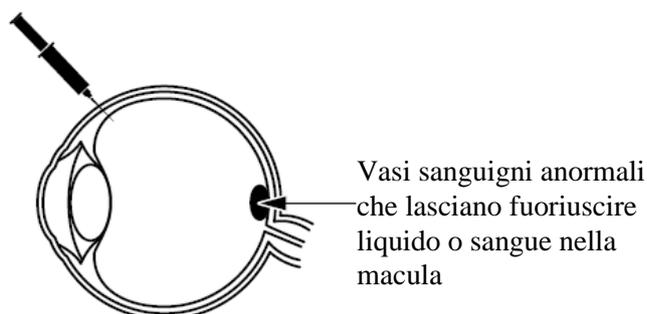
Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Beovu e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Beovu
3. Come le verrà somministrato Beovu
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Beovu
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Beovu e a cosa serve

Cos'è Beovu

Beovu contiene il principio attivo brolucizumab, che appartiene a un gruppo di medicinali chiamati agenti antineovascolarizzazione. Beovu viene iniettato nell'occhio dal medico per curare disturbi dell'occhio che possono influire sulla vista.



A cosa serve Beovu

Beovu è usato negli adulti per trattare disturbi dell'occhio che si verificano quando vasi sanguigni anormali si formano e crescono sotto la macula. La macula, che si trova nella parte posteriore dell'occhio, è responsabile di una visione chiara. I vasi sanguigni anormali possono perdere liquidi o sangue nell'occhio e interferire con la funzione della macula, con conseguenti malattie che possono causare riduzione della vista quali:

- degenerazione maculare neovascolare (umida) correlata all'età (AMD)
- edema maculare diabetico (DME).

Come funziona Beovu

Beovu può rallentare la progressione della malattia e quindi mantenere, o anche migliorare, la visione.

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Beovu

Non deve ricevere Beovu:

- se è allergico a brolucizumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

- se ha un'infezione attiva o sospetta nell'occhio o nella zona circostante.
 - se ha dolore o rossore nell'occhio (infiammazione dell'occhio).
- Se una di queste condizioni si applica al suo caso, informi il medico. Non deve ricevere Beovu.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima che le venga somministrato Beovu se si verifica una delle seguenti condizioni:

- se ha il glaucoma (una condizione dell'occhio generalmente causata da pressione alta nell'occhio);
- se in passato ha percepito lampi di luce o mosche volanti (punti neri volanti) e se ha un improvviso aumento delle dimensioni e del numero di mosche volanti;
- se ha subito un intervento chirurgico agli occhi nelle ultime 4 settimane o se è previsto un intervento chirurgico agli occhi nelle prossime quattro settimane;
- se ha mai avuto malattie degli occhi o trattamenti per gli occhi;
- se nell'ultimo anno ha avuto un'improvvisa perdita della vista dovuta al blocco dei vasi sanguigni nella parte posteriore dell'occhio (occlusione vascolare retinica) o infiammazione dei vasi sanguigni nella parte posteriore dell'occhio (vasculite retinica).

Informi immediatamente il medico se:

- manifesta arrossamento degli occhi, dolore agli occhi, aumento del fastidio, peggioramento del rossore agli occhi, visione offuscata o ridotta, aumento del numero di piccole particelle nella visione, aumento della sensibilità alla luce;
- sviluppa un'improvvisa perdita della vista, che può essere un segno di occlusione vascolare retinica.

Uno qualsiasi dei suddetti sintomi può portare il medico a interrompere il trattamento con Beovu.

Inoltre è importante sapere che:

- la sicurezza ed efficacia di Beovu quando somministrato in entrambi gli occhi contemporaneamente non sono state studiate e l'utilizzo in questo modo può portare ad un maggiore rischio di manifestare effetti indesiderati;
- le iniezioni di Beovu possono causare un aumento della pressione oculare (pressione intraoculare) in alcuni pazienti entro 30 minuti dall'iniezione. Il medico la monitorerà dopo ogni iniezione;
- il medico verificherà se sono presenti altri fattori di rischio che possono aumentare la possibilità di lacrimazione o distacco di uno degli strati nella parte posteriore dell'occhio (distacco o lacerazione della retina, e distacco o lacerazione dell'epitelio pigmentato retinico), nel qual caso Beovu deve essere somministrato con cautela.

L'uso sistemico di inibitori del VEGF, sostanze simili a quelle contenute in Beovu, è potenzialmente correlato al rischio di coaguli di sangue che bloccano i vasi sanguigni (eventi tromboembolici arteriosi) che possono causare infarto o ictus. Esiste un rischio teorico che tali eventi si verifichino dopo l'iniezione di Beovu nell'occhio.

Bambini e adolescenti

Beovu non è usato nei bambini e negli adolescenti sotto i 18 anni di età.

Altri medicinali e Beovu

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima che le venga somministrato questo medicinale.

L'allattamento non è raccomandato durante il trattamento con Beovu e per almeno un mese dopo l'interruzione del trattamento con il medicinale poiché non è noto se Beovu sia escreto nel latte umano.

Le donne in età fertile devono usare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e per almeno un mese dopo l'interruzione del trattamento con Beovu. Se è in corso una gravidanza o sospetta una gravidanza durante il trattamento, ne parli immediatamente con il medico. Beovu non deve essere usato in gravidanza a meno che il potenziale beneficio non superi il potenziale rischio per il feto.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Dopo il trattamento con Beovu, può riscontrare alcuni problemi di visione temporanei (per esempio visione offuscata). Non guidi e non usi macchinari fino a quando questa condizione non si sarà risolta.

Beovu contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, per cui è essenzialmente "senza sodio".

Beovu contiene polisorbati

Questo medicinale contiene 0,01 mg di polisorbato 80 per ogni dose (0,05 ml). I polisorbati possono provocare reazioni allergiche. Informi il medico se ha allergie note.

3. Come le verrà somministrato Beovu

Quanto Beovu viene somministrato e per quanto tempo

La dose raccomandata è 6 mg di brolocizumab.

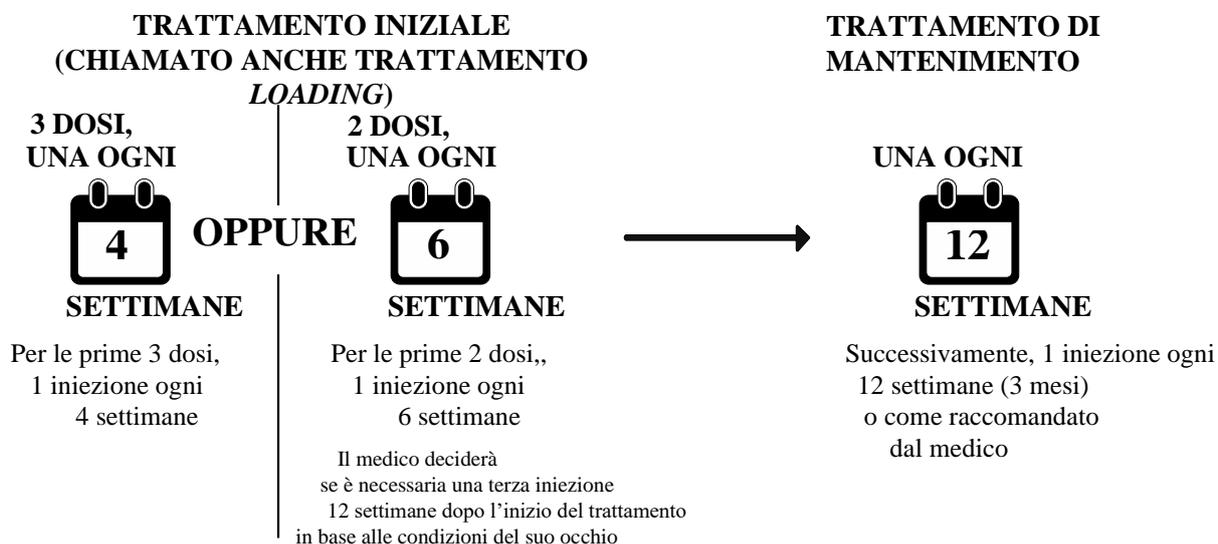
AMD umida

Trattamento iniziale (chiamato anche trattamento loading)

- Le verrà somministrata un'iniezione ogni mese per i primi 3 mesi.
- In alternativa, può essere trattato con un'iniezione ogni 6 settimane per le prime due dosi. Il medico deciderà se è necessaria una terza iniezione 12 settimane dopo l'inizio del trattamento in base alle condizioni del/i suo/i occhio/i.

Trattamento di mantenimento

- Successivamente, può ricevere un'iniezione ogni 3 mesi. Il medico determinerà l'intervallo di trattamento in base alle condizioni dell'occhio; alcuni pazienti possono aver bisogno del trattamento ogni 2 mesi. Sulla base delle condizioni dell'occhio, il medico potrebbe prolungare o abbreviare l'intervallo di trattamento di non più di 1 mese alla volta. I dati sugli intervalli di trattamento superiori a 5 mesi sono limitati. L'intervallo di trattamento tra due dosi di Beovu non deve essere inferiore a 2 mesi.



DME

- Le verrà somministrata un'iniezione ogni sei settimane per le prime cinque iniezioni.
- Successivamente, può ricevere un'iniezione ogni 3 mesi. Il medico determinerà l'intervallo di trattamento in base alle condizioni dell'occhio. Alcuni pazienti possono aver bisogno del trattamento ogni 2 mesi. Alcuni pazienti possono ricevere il trattamento ogni 4 mesi.



Modo di somministrazione

Beovu è somministrato da un oculista mediante iniezione nell'occhio (uso intravitreale).

Prima dell'iniezione, il medico pulirà accuratamente l'occhio, per prevenire un'infezione. Il medico le darà anche un collirio (anestetico locale) per intorpidire l'occhio e ridurre o prevenire il dolore da iniezione.

Quanto dura il trattamento con Beovu

Beovu è usato per trattare malattie croniche dell'occhio che richiedono un trattamento a lungo termine, che può protrarsi per mesi o anni. Il medico verificherà che il trattamento stia funzionando durante le regolari visite programmate. Il medico può anche controllare gli occhi nel tempo che intercorre tra le iniezioni. Se ha domande su quanto durerà il trattamento con Beovu, si rivolga al medico.

Prima di interrompere il trattamento con Beovu

Parli con il medico prima di interrompere il trattamento. L'interruzione del trattamento può aumentare il rischio di perdita della vista e la vista può peggiorare.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Gli effetti indesiderati a seguito di iniezione di Beovu sono dovuti sia al medicinale stesso sia alla procedura d'iniezione e per la maggior parte interessano l'occhio.

Alcuni effetti indesiderati possono essere gravi

Consulti immediatamente un medico se si verifica una delle seguenti condizioni, che sono segni di reazioni allergiche, infiammazioni o infezioni:

- una diminuzione improvvisa o una variazione della visione
- dolore, aumento del fastidio, peggioramento dell'arrossamento dell'occhio

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, **si rivolga immediatamente al medico.**

Altri possibili effetti indesiderati

Altri effetti indesiderati che possono verificarsi dopo il trattamento con Beovu includono quelli elencati di seguito.

La maggior parte degli effetti indesiderati sono lievi o moderati e generalmente scompaiono entro una settimana dopo ogni iniezione.

Se questi effetti indesiderati diventano gravi, informi il medico.

Comune: può manifestarsi fino a 1 persona su 10

- infiammazione dello strato intermedio della parete dell'occhio (uveite)
- distacco della sostanza gelatinosa all'interno dell'occhio (distacco del vitreo)
- lacerazione della retina (la parte dietro l'occhio che rileva la luce) o di uno dei suoi strati (lacerazione epiteliale del pigmento retinico)
- riduzione della nitidezza della visiva (riduzione dell'acuità visiva)
- sanguinamento nella retina (emorragia retinica)
- infiammazione dell'iride, la parte colorata dell'occhio (irite)
- infiammazione dell'iride e del tessuto adiacente dell'occhio (iridociclite)
- improvvisa perdita della vista a causa del blocco dei vasi sanguigni nella parte posteriore dell'occhio (occlusione vascolare della retina)
- sanguinamento nell'occhio (emorragia vitreale)
- opacizzazione del cristallino dell'occhio (cataratta)
- sanguinamento da piccoli vasi sanguigni nello strato esterno dell'occhio (emorragia della congiuntiva)
- corpi mobili nella visione (corpi mobili nel vitreo)
- dolore all'occhio
- pressione dell'occhio aumentata (pressione endoculare aumentata)
- arrossamento nella parte bianca dell'occhio (congiuntivite)
- visione offuscata o poco chiara
- cornea graffiata, danno allo strato trasparente del bulbo oculare che ricopre l'iride (abrasione corneale)
- danno allo strato trasparente del bulbo oculare che ricopre l'iride (cheratite puntata)
- reazioni allergiche (ipersensibilità)

Non comune: può manifestarsi fino a 1 persona su 100

- grave infiammazione all'interno dell'occhio (endofalmitide)
- cecità
- improvvisa perdita della vista dovuta al blocco di un'arteria nell'occhio (occlusione dell'arteria retinica)
- distacco della retina (distacco retinico)
- arrossamento dell'occhio (iperemia congiuntivale)
- aumento della produzione di lacrime (lacrimazione aumentata)
- sensazione anormale nell'occhio
- distacco di uno degli strati della retina (distacco dell'epitelio pigmentato retinico)
- infiammazione della sostanza gelatinosa all'interno dell'occhio (vitrite)
- infiammazione della parte anteriore dell'occhio (infiammazione della camera anteriore o flare)
- gonfiore della cornea, lo strato trasparente del bulbo oculare (edema corneale)
- infiammazione dei vasi sanguigni nella parte posteriore dell'occhio (vasculite retinica)
- infiammazione del rivestimento esterno bianco dell'occhio (sclerite)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Beovu

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta dopo Scad./EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Prima dell'uso, il flaconcino non aperto può essere mantenuto a temperatura ambiente (inferiore a 25°C) per un massimo di 24 ore.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Beovu

- Il principio attivo è brolocizumab. Un ml di soluzione iniettabile contiene 120 mg di brolocizumab. Ogni flaconcino contiene 27,6 mg di brolocizumab in 0,23 ml di soluzione. Ciò fornisce una quantità utile alla somministrazione di una dose singola di 0,05 ml di soluzione contenente 6 mg di brolocizumab.
- Gli altri componenti sono: sodio citrato, saccarosio, polisorbato 80, sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH), acqua per preparazioni iniettabili (vedere paragrafo 2).

Descrizione dell'aspetto di Beovu e contenuto della confezione

Beovu 120 mg/ml soluzione iniettabile (preparazione iniettabile) è una soluzione acquosa da limpida a leggermente opalescente, da incolore a leggermente gialla-brunastra.

Confezione con 1 flaconcino e 1 ago filtro smussato (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, 5 µm) esclusivamente monouso.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
90429 Norimberga
Germania

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

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberga
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Istruzioni per l'uso del flaconcino

Conservazione e ispezione visiva



Conservare Beovu in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Conservare il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.



Prima dell'uso, il flaconcino chiuso di Beovu deve essere tenuto a temperatura ambiente (inferiore a 25°C) per un massimo di 24 ore. Dopo l'apertura del flaconcino, procedere in condizioni di asepsi.



Beovu è una soluzione acquosa da limpida a leggermente opalescente, da incolore a leggermente gialla-brunastra.



La soluzione deve essere ispezionata visivamente dopo essere stata tolta dal frigorifero e prima della somministrazione. Se sono visibili particelle o torbidità, il flaconcino non deve essere usato e dovrà essere seguita un'appropriata procedura di sostituzione.

I contenuti del flaconcino e dell'ago filtro sono sterili e monouso. Non usare se il confezionamento, il flaconcino e/o l'ago filtro sono danneggiati o scaduti.

Come preparare e somministrare Beovu

Il flaconcino contiene un volume maggiore della dose raccomandata di 6 mg. Il volume estraibile del flaconcino (0,23 ml) non deve essere usato completamente. Il volume in eccesso deve essere eliminato prima di procedere all'iniezione. L'iniezione dell'intero volume del flaconcino può provocare sovradosaggio.

La procedura per l'iniezione intravitteale deve essere effettuata in condizioni asettiche, che includono la disinfezione chirurgica delle mani, l'uso di guanti sterili, di un telino sterile e di un blefarostato sterile (o equivalente), oltre ad avere a disposizione l'attrezzatura per effettuare una paracentesi sterile (se necessaria).

Prima dell'iniezione devono essere somministrati un'anestesia adeguata ed un antimicrobico topico ad ampio spettro per disinfettare la superficie perioculare, oculare e palpebrale.

Per la preparazione e l'iniezione intravitteale sono necessari i seguenti dispositivi medici monouso:

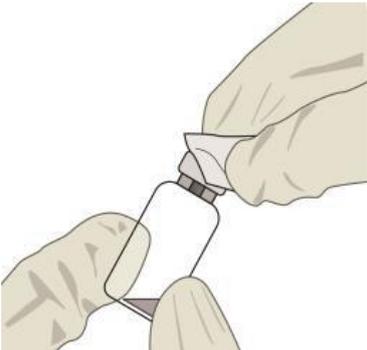
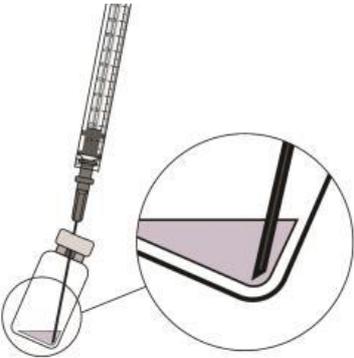
- un ago sterile per iniezione 30G x 1/2".
- una siringa sterile da 1 ml con una linea di misurazione dose da 0,05 ml.
- un ago filtro smussato sterile da 5 µm (18G x 1 1/2", 1,2 mm x 40 mm).

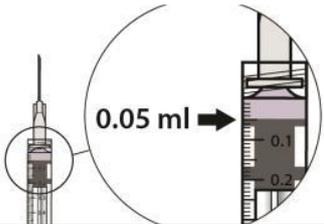
L'ago per iniezione e la siringa non sono inclusi nella confezione di Beovu.

Assicurarsi che l'iniezione venga somministrata subito dopo la preparazione della dose (passaggio 8).

Nota: La dose deve essere impostata a 0,05 ml.

Procedura per l'iniezione

1. 	Rimuovere il tappo del flaconcino e pulire il setto del flaconcino (ad esempio con un tampone di alcol al 70%).
2.	Assemblare l'ago filtro sulla siringa da 1 ml in condizioni di asepsi.
3.	Spingere l'ago filtro nel centro del setto del flaconcino fino a che non toccherà il fondo del flaconcino.
4. 	Per prelevare il liquido, tenere il flaconcino leggermente inclinato e prelevare lentamente tutto il liquido dal flaconcino e dall'ago filtro. Assicurarsi che lo stantuffo della siringa sia tirato sufficientemente indietro quando si svuota il flaconcino in modo da svuotare completamente l'ago filtro.
5.	Staccare l'ago filtro dalla siringa in asepsi e smaltirlo. L'ago filtro non deve essere usato per l'iniezione intravitale.
6.	In asepsi e con forza inserire l'ago per iniezione da 30G x ½" sulla siringa.
7. 	Controllare le bolle d'aria, tenendo la siringa con l'ago verso l'alto. Se ci sono alcune bolle d'aria, picchiettare delicatamente la siringa con il dito fino a farle salire in superficie.

<p>8.</p> 	<p>Tenere la siringa all'altezza degli occhi e spingere accuratamente lo stantuffo per espellere l'aria insieme alla soluzione in eccesso dalla siringa e aggiustare la dose a 0,05 ml contrassegnati sulla siringa. La siringa è pronta per l'iniezione.</p>
<p>9.</p>	<p>Iniettare lentamente fino a che il tappo di gomma non arriverà sul fondo della siringa per raggiungere il volume iniettato di 0,05 ml. Accertarsi di iniettare l'intera dose controllando che il tappo di gomma abbia raggiunto la fine del corpo della siringa.</p>

Nota: il materiale inutilizzato o quello di scarto deve essere smaltito in conformità alla normativa locale vigente.

Domande e risposte comuni

D: Cosa fare se ho difficoltà a prelevare sufficiente liquido dal flaconcino?

R: Non scuotere il flaconcino prima del prelievo ma lasciare che il liquido si disponga sul fondo del flaconcino. Assicurarsi che il flaconcino sia in verticale, in posizione leggermente inclinata. **Tirare indietro lentamente** lo stantuffo e attendere che il liquido appaia nel corpo della siringa. Continuare a prelevare lentamente fino a svuotare completamente il flaconcino e l'ago filtro.

D: Cosa fare se non riesco a rimuovere le bolle d'aria dal liquido?

R: È importante che il liquido sia privo di aria. Tuttavia, minuscole bolle d'aria che sono attaccate al tappo normalmente non si staccano dal tappo durante l'iniezione e perciò non influenzano il volume della dose.