

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En mililiter raztopine za injiciranje vsebuje 120 mg brolucizumaba*.

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

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

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

Beovu 120 mg/ml raztopina za injiciranje

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

Pomožna snov z znanim učinkom

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

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)

bistra do nekoliko opalescentna, brezbarvna do nekoliko rjavkastorumen vodna raztopina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Beovu je indicirano pri odraslih za zdravljenje

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

Odmerjanje

Vlažna oblika SDM

Začetno zdravljenje – polnitveno odmerjanje

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

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

Vzdrževalno zdravljenje

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

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

DME

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

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

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

Posebne skupine bolnikov

Starostniki

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

Okvara ledvic

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

Okvara jeter

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

Pediatrična populacija

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

Način uporabe

Zdravilo Beovu je namenjeno samo za intravitrealno uporabo.

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

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

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

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

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

Napolnjena injekcijska brizga

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

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

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

Viala

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

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

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

Za navodila glede pripravljanja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

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

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

Bolniki z aktivnim intraokularnim vnetjem.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Zvišanje očesnega tlaka

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

Obojestransko zdravljenje

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

Imunogenost

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

Sočasna uporaba drugih zdravil, ki delujejo proti VEGF

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

Odlog zdravljenja

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

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

Raztrganina pigmentnega epitelija mrežnice

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

Regmatogeni odstop mrežnice ali foramen makule

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

Sistemiški učinki po intravitrealni uporabi

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

Skupine bolnikov z omejeno količino podatkov

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

Vsebnost natrija

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

Vsebnost polisorbata 80

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

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

Nosečnost

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

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih lastnosti zdravila

Vlažna oblika SDM

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

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

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

DME

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

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

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

Tabelarni pregled neželenih učinkov

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

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

Preglednica 1 Pogostnosti neželenih učinkov v kliničnih študijah

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

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

Opis izbranih neželenih učinkov

Imunogenost

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

Vlažna oblika SDM

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

DME

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

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

Neželeni učinki skupine zdravil

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

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

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Mehanizem delovanja

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

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

Farmakodinamični učinki

Vlažna oblika SDM

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

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

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

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

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

DME

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

Klinična učinkovitost in varnost

Vlažna oblika SDM

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

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

Rezultati

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

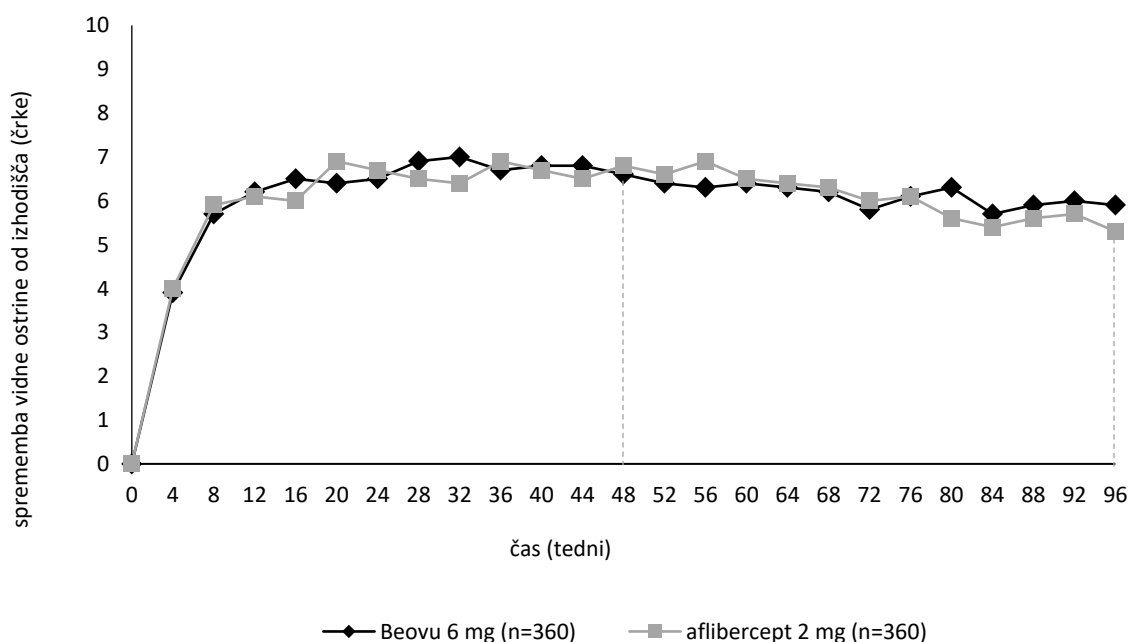
Podrobni rezultati obeh študij so prikazani v spodnji preglednici 2 in na sliki 1.

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

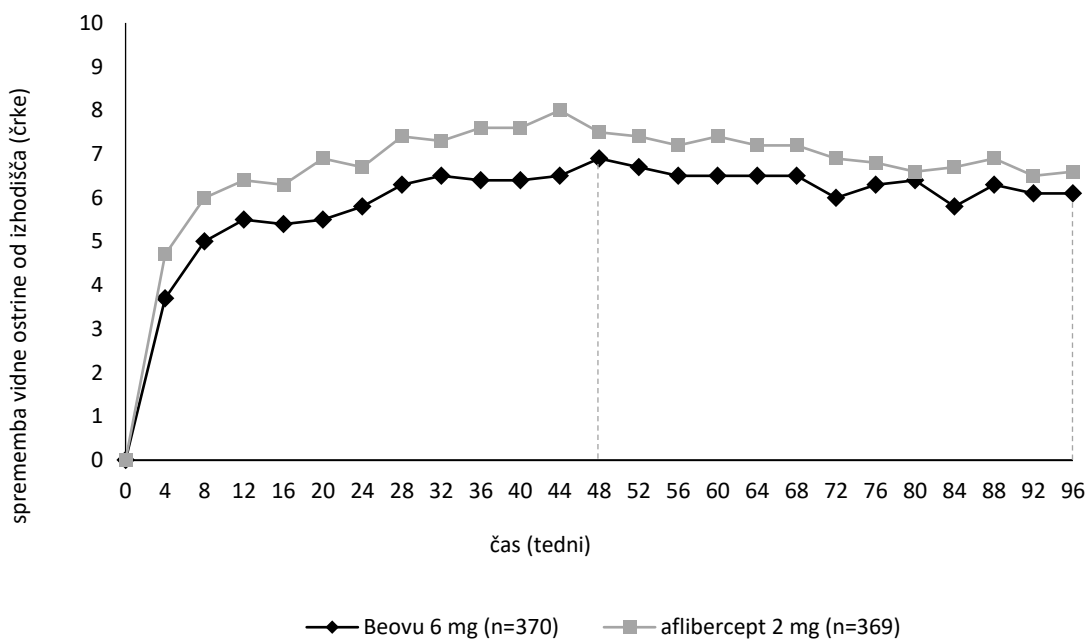
Parametri za oceno učinkovitosti	teden	HAWK			HARRIER		
		Beovu (n=360)	aflibercept 2 mg (n=360)	razlika (95-odstotni IZ) brolucizumab – aflibercept	Beovu (n=370)	aflibercept 2 mg (n=369)	razlika (95-odstotni interval zaupanja (IZ)) brolucizumab – aflibercept
povprečna sprememba od izhodiščne BCVA (ocenjena z ETDRS tablicami)	48	6,6 (SN=0,71)	6,8 (SN=0,71)	-0,2 (-2,1, 1,8) P<0,0001 ^{a)}	6,9 (SN=0,61)	7,6 (SN=0,61)	-0,7 (-2,4, 1,0) P<0,0001 ^{a)}
	36 – 48 ^{b)}	6,7 (SN=0,68)	6,7 (SN=0,68)	0,0 (-1,9, 1,9) P<0,0001 ^{a)}	6,5 (SN=0,58)	7,7 (SN=0,58)	-1,2 (-2,8, 0,4) P=0,0003 ^{a)}
	96	5,9 (SN=0,78)	5,3 (SN=0,78)	0,5 (-1,6, 2,7)	6,1 (SN=0,73)	6,6 (SN=0,73)	-0,4 (-2,5, 1,6)
% bolnikov z izboljšanjem vidne ostrine za najmanj 15 črk	48	33,6	25,4	8,2 (2,2, 15,0)	29,3	29,9	-0,6 (-7,1, 5,8)
	96	34,2	27,0	7,2 (1,4, 13,8)	29,1	31,5	-2,4 (-8,8, 4,1)
% bolnikov s poslabšanjem vidne ostrine (poslabšanje BCVA za ≥ 15 črk)	48	6,4	5,5	0,9 (-2,7, 4,3)	3,8	4,8	-1,0 (-3,9, 2,2)
	96	8,1	7,4	0,7 (-3,6, 4,6)	7,1	7,5	-0,4 (-3,8, 3,3)
BCVA: sprememba najboljše korigirane vidne ostrine (best corrected visual acuity); manjkajoči podatki so nadomeščeni po metodi LOCF: prenos zadnje ocene naprej (last observation carried forward) ETDRS: študija zgodnjega zdravljenja diabetične retinopatije (early treatment diabetic retinopathy study) SN = standardna napaka ^{a)} vrednost p se nanaša na preverjanje hipoteze o neinferiornosti z mejo neinferiornosti 4,0 črke ^{b)} ključni sekundarni cilj opazovanja z upoštevanjem razlik časovnega razporeda zdravljenja z zdravilom Beovu in z afliberceptom							

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

HAWK



HARRIER



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

DME

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

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

Rezultati

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

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

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

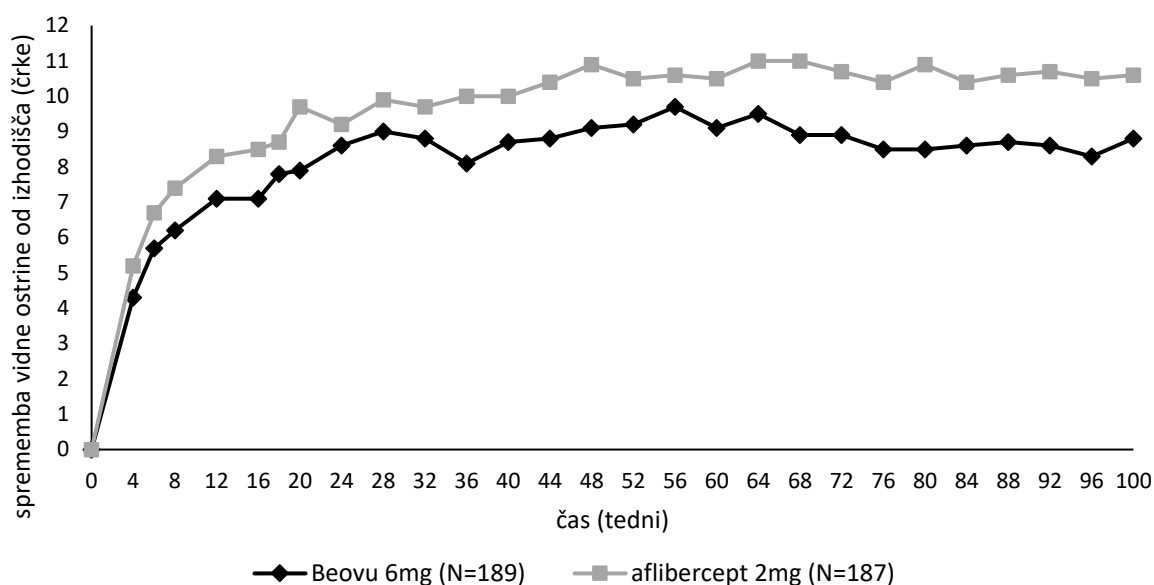
Podrobni rezultati obeh študij so prikazani v spodnji preglednici 4 in na sliki 2.

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

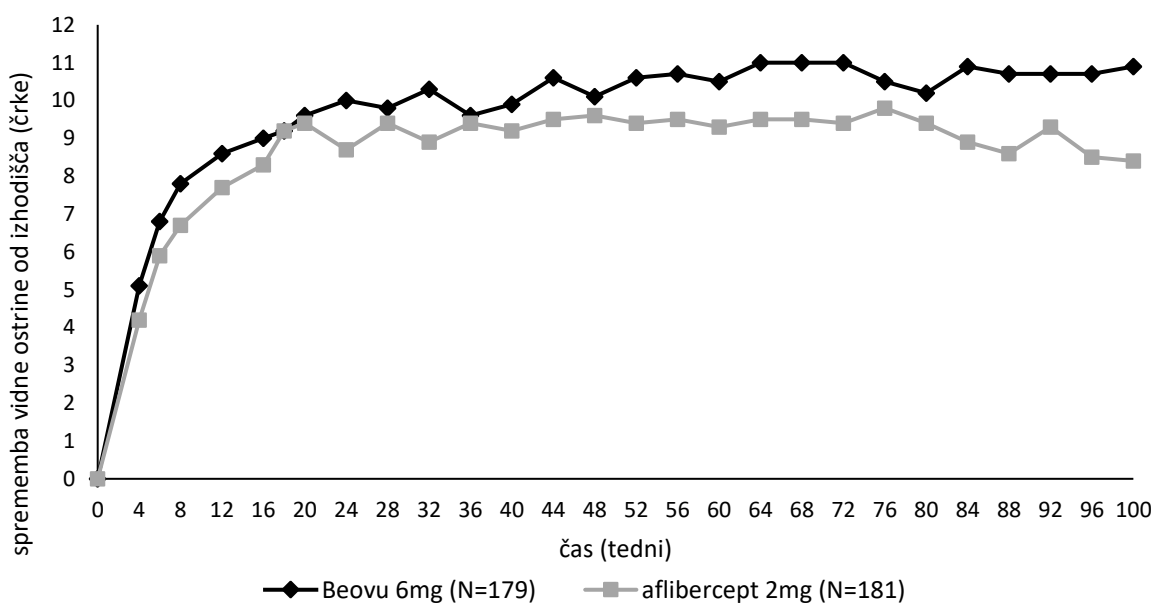
Parametri za oceno učinkovitosti	teden	KESTREL			KITE		
		Beovu (n=189)	aflibercept 2 mg (n=187)	razlika (95-odstotni IZ) brolucizumab – aflibercept	Beovu (n=179)	aflibercept 2 mg (n=181)	razlika (95-odstotni IZ) brolucizumab– aflibercept
sprememba od izhodiščne BCVA (ocenjena z ETDRS tablicami) – povprečje po metodi najmanjših kvadratov (SN)	52	9,2 (0,57)	10,5 (0,57)	-1,3 (-2,9, 0,3) P <0,001 ^a	10,6 (0,66)	9,4 (0,66)	1,2 (-0,6, 3,1) P <0,001 ^a
	40-52	9,0 (0,53)	10,5 (0,53)	-1,5 (-3,0, 0,0) P <0,001 ^a	10,3 (0,62)	9,4 (0,62)	0,9 (-0,9, 2,6) P <0,001 ^a
	100	8,8 (0,75)	10,6 (0,75)	-1,7 (-3,8, 0,4)	10,9 (0,85)	8,4 (0,85)	2,6 (0,2, 4,9)
izboljšanje BCVA od izhodišča za najmanj 15 črk ali BCVA ≥ 84 črk (%)	52	36,0	40,1	-4,1 (-13,3, 5,9)	46,8	37,2	9,6 (-0,4, 20,2)
	100	39,2	42,2	-3,0 (-12,5, 6,3)	50,4	36,9	13,6 (3,3, 23,5)
BCVA: sprememba najboljše korigirane vidne ostrine (best corrected visual acuity); podatki ocene BCVA po začetku drugačnega zdravljenja DME v proučevanem očesu so krnjeni in nadomeščeni z zadnjo vrednostjo, pridobljeno pred začetkom tega drugačnega zdravljenja ETDRS: študija zgodnjega zdravljenja diabetične retinopatije (early treatment diabetic retinopathy study) SN = standardna napaka ^a vrednost P se nanaša na preverjanje hipoteze o neinferiornosti z mejo neinferiornosti 4,0 črke							

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

Študija KESTREL



Študija KITE



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

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

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

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

Pediatrična populacija

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

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

Absorpcija in porazdelitev

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

Biotransformacija in izločanje

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

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

Posebne skupine bolnikov

Starostniki

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

Okvara ledvic

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

Okvara jeter

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študij kancerogenega ali mutagenega potenciala brolucizumaba niso izvajali.

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

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

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok uporabnosti

Napolnjena injekcijska brizga: 2 leti
Viala: 2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Napolnjena injekcijska brizga

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

Ne zamrzujte.

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

Viala

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

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

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

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Napolnjena injekcijska brizga

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

Pakiranje vsebuje eno napolnjeno injekcijsko brizgo.

Viala

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

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

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Napolnjena injekcijska brizga

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

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

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

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

Viala

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

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

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

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

EU/1/19/1417/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE
UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC
(PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA
SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev) biološke učinkovine (učinkovin)

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Avstrija

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Švica

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
90429 Nürnberg
Nemčija

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

Raztopina za injiciranje

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
90429 Nürnberg
Nemčija

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

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

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

V natisnjenem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitve zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred prihodom zdravila na trg v posamezni državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti o končni različici izobraževalnega gradiva.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora po usklajevanju in dogovoru s pristojnim nacionalnim organom v vsaki državi članici, kjer se zdravilo Beovu trži, zagotoviti, da bo vsem očesnim klinikam,

na katerih se pričakuje uporaba zdravila Beovu, priskrbel vodnik za bolnika v pisni in zvočni obliki, ki bo vključeval naslednje ključne elemente:

- kaj je neovaskularna (vlažna) oblika starostne degeneracije makule in diabetični makularni edem
- kaj je zdravilo Beovu, kako deluje, kako bolnik prejme zdravilo in kaj lahko pričakuje od zdravljenja
- kaj sledi zdravljenju z zdravilom Beovu
- opis tveganj, vključno z zvišanim očesnim tlakom, intraokularnim vnetjem, retinalnim vaskulitisom in/ali retinalno vaskularno okluzijo, odstopom mrežnice, raztrganinami mrežnice in endoftalmitisom, ter njihovimi ključnimi znaki in simptomi; znaki in simptomi imunogenosti
- priporočila za spremljanje zdravljenja in potrebne preiskave: po intravitrealni injekciji: merjenje zvišanega očesnega tlaka in perfuzija vidnega živca
- kdaj in kako je treba poiskati nujno medicinsko pomoč.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA - NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA****1. IME ZDRAVILA**

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

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga z 0,165 ml raztopine vsebuje 19,8 mg brolucizumaba (120 mg/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje: natrijev citrat, saharozo, polisorbit 80, natrijev hidroksid, vodo za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

1 napolnjena injekcijska brizga z 0,165 ml raztopine
za enkratni odmerek 6 mg/0,05 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

intravitrealna uporaba

Samo za enkratno uporabo.

Po odprtju sterilnega neprodušno zaprtega pretisnega omota nadaljujte postopek v aseptičnih pogojih.

Nastavite odmerek na oznako za 0,05 ml.

Pred injiciranjem je treba iztisniti presežni volumen.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v neprodušno zaprtem pretisnem omotu in v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/19/1417/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

**ODSTRANLJIVA NALEPKA, PRITRJENA NA NOTRANJI ZAVIHEK ŠKATLE -
NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA**

1. IME ZDRAVILA

Beovu

2. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

3. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

FOLIJA PRETISNEGA OMOTA - NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA

1. IME ZDRAVILA

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

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

0,165 ml

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA - NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Beovu 120 mg/ml injekcija
brolucizumab
intravitrealna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

19,8 mg/0,165 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA – VIALA****1. IME ZDRAVILA**

Beovu 120 mg/ml raztopina za injiciranje
brolucizumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala z 0,23 ml raztopine vsebuje 27,6 mg brolucizumaba (120 mg/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje: natrijev citrat, saharozo, polisorbat 80, natrijev hidroksid, vodo za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

1 viala z 0,23 ml raztopine, 1 igla s filtrom
za enkratni odmerek 6 mg/0,05 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravitrealna uporaba
Samo za enkratno uporabo.
Po odprtju viala nadaljujte postopek v aseptičnih pogojih.
Nastavite odmerek 0,05 ml.
Pred injiciranjem je treba iztisniti presežni volumen.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/19/1417/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA - VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Beovu 120 mg/ml injekcija
brolucizumab
intravitrealna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

27,6 mg/0,23 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

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

Preden prejmete to zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

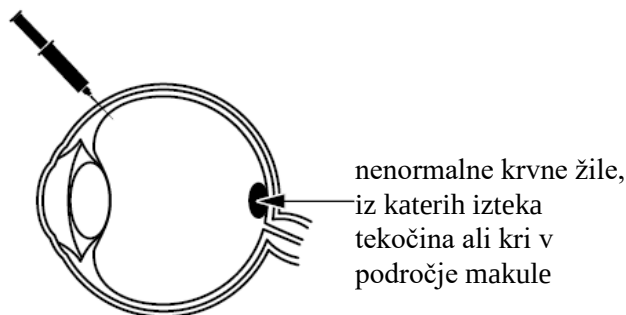
Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Beovu in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Beovu
3. Kako boste prejeli zdravilo Beovu
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Beovu
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Beovu in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Beovu

Zdravilo Beovu vsebuje učinkovino brolucizumab in sodi v skupino zdravil, ki jih imenujemo zaviralci neovaskularizacije. Zdravilo Beovu vam bo zdravnik injiciral v oko za zdravljenje očesnih bolezni, ki lahko vplivajo na vaš vid.



Za kaj uporabljamo zdravilo Beovu

Zdravilo Beovu uporabljamo za zdravljenje očesnih bolezni pri odraslih, pri katerih se pod makulo razvijejo in razraščajo nenormalne krvne žile. Makula ali rumena pega, ki leži na očesnem ozadju, je odgovorna za oster vid. Iz nenormalnih krvnih žil lahko izteka tekočina ali kri v očesno tkivo in vpliva na funkcijo makule, kar pripelje do bolezni, ki lahko povzročijo poslabšanje vida, kot sta:

- vlažna oblika starostne degeneracije makule (vlažna oblika SDM)
- diabetični makularni edem (DME).

Kako deluje zdravilo Beovu

Zdravilo Beovu lahko upočasni napredovanje bolezni in s tem ohrani ali celo izboljša vaš vid.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Beovu

Zdravila Beovu ne smete dobiti:

- če ste alergični na brolucizumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če imate aktivno okužbo v očesu ali okoli njega ali obstaja sum na tako okužbo,

- če vas oko boli ali je rdeče (imate vnetje očesa).

Če karkoli od navedenega velja za vas, povejte zdravniku. V takem primeru ne smete prejeti zdravila Beovu.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden prejmete zdravilo Beovu, se posvetujte z zdravnikom, če za vas velja karkoli od naslednjega:

- če imate glavkom (očesna bolezen, ki jo običajno povzroča zvišan očesni tlak),
- če ste že kdaj opažali bliskanje ali motnjave (temne plavajoče pikice) pred očmi in če opazite nenadno povečanje velikosti in števila teh motnjav,
- če ste imeli v zadnjih 4 tednih operacijo na očesu ali ste za tako operacijo dogovorjeni v naslednjih štirih tednih,
- če ste imeli že kdaj prej katero od očesnih bolezni ali ste si zdravili oči,
- če ste v zadnjem letu opazili nenadno izgubo vida zaradi zapore krvne žile na očesnem ozadju (retinalna vaskularna okluzija) ali vnetja krvne žile na očesnem ozadju (retinalni vaskulitis).

Zdravnika morate obvestiti takoj:

- če se pojavijo rdečina očesa, bolečine v očesu, čedalje bolj neprijeten občutek v očesu, čedalje bolj pordelo oko, zamagljen ali manj oster vid, povečano število pikic (mušic) pred očmi in zvečana občutljivost na svetlobo,
- če pride do nenadne izgube vida, ki je lahko znak zapore mrežnične žile.

Zaradi kateregakoli od zgoraj navedenih simptomov vam zdravnik lahko ukine zdravljenje z zdravilom Beovu.

Poleg tega morate vedeti tudi naslednje:

- varnosti in učinkovitosti hkratnega zdravljenja obeh oces z zdravilom Beovu niso proučevali in taka uporaba bi lahko povečala tveganje, da pride do neželenih učinkov,
- injekcija zdravila Beovu lahko pri nekaterih bolnikih povzroči zvišanje očesnega tlaka v 30 minutah po injiciranju in zdravnik bo to spremljal po vsakem injiciranju,
- zdravnik bo preveril, ali so pri vas prisotni drugi dejavniki tveganja, ki povečujejo možnost za raztrganje ali odstop ene od plasti na očesnem ozadju (za raztrganino ali odstop mrežnice in za raztrganino ali odstop pigmentnega epitelijske mrežnice) in v tem primeru je pri dajanju zdravila Beovu potrebna previdnost.

Sistemska uporaba zaviralcev VEGF, torej snovi, ki so podobne učinkovini v zdravilu Beovu, je lahko povezana s tveganjem za nastanek krvnih strdkov, ki zamašijo krvne žile (arterijski trombembolični dogodki), kar lahko povzroči srčni infarkt ali možgansko kap. Obstaja teoretično tveganje, da v obdobju po injiciranju zdravila Beovu v oko pride do takih dogodkov.

Otroci in mladostniki

Zdravila Beovu ne uporabljamo pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Beovu

Obvestite zdravnika, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden prejmete to zdravilo.

Dojenje ni priporočeno v času zdravljenja z zdravilom Beovu in še najmanj en mesec po zaključku zdravljenja z zdravilom Beovu, ker ni znano, ali zdravilo Beovu prehaja v materino mleko.

Ženske, ki lahko zanosijo, morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo v času zdravljenja in še najmanj en mesec po zaključku zdravljenja z zdravilom Beovu. Če v času zdravljenja zanosite ali domnevate, da ste noseči, takoj obvestite zdravnika. Zdravila Beovu ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če možna korist odtehta možno tveganje za nerojenega otroka.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Po prejemu injekcije zdravila Beovu lahko pride do začasnih težav z vidom (na primer do zamegljenega vida). Dokler te težave ne minejo, ne vozite in ne upravljajte strojev.

Zdravilo Beovu vsebuje natrij

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

Zdravilo Beovu vsebuje polisorbate

Zdravilo vsebuje 0,01 mg polisorbata 80 na odmerek (0,05 ml). Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Povejte zdravniku, če imate kakršno koli poznano alergijo.

3. Kako boste prejeli zdravilo Beovu

Koliko zdravila Beovu je treba prejeti in kako pogosto ga je treba odmerjati

Priporočeni odmerek je 6 mg brolucizumaba.

Vlažna oblika starostne degeneracije makule

Začetno zdravljenje (imenovano tudi polnitveno odmerjanje)

- Prve 3 mesece boste zdravljeni z eno injekcijo enkrat na mesec.
- Druga možnost je, da prejmete prva dva odmerka z eno injekcijo enkrat na 6 tednov. Zdravnik bo na osnovi stanja vašega očesa (oči) določil, ali potrebujete tretji odmerek 12 tednov po začetku zdravljenja.

Vzdrževalno zdravljenje

- Po tem boste verjetno prejeli eno injekcijo vsake 3 mesece. Zdravnik bo določil ustrezen interval zdravljenja na osnovi stanja vašega očesa; nekateri bolniki potrebujejo zdravljenje vsaka 2 meseca. Glede na stanje vašega očesa vam lahko zdravnik podaljša ali skrajša interval zdravljenja za največ 1 mesec v enem koraku. Podatkov o intervalih zdravljenja, daljših od 5 mesecev, je malo. Interval med dvema odmerkoma zdravila Beovu ne sme biti krajši od 2 mesecev.

ZAČETNO ZDRAVLJENJE (IMENOVANO TUDI POLNITVENO ODMERJANJE) VZDRŽEVALNO ZDRAVLJENJE

3 ODMERKI
ENKRAT NA



TEDNE

prvi 3 odmerki:
1 injekcija
vsake 4 tedne

ALI

2 ODMERKA
ENKRAT NA



TEDNOV

prva 2 odmerka:
1 injekcija
vsakih 6 tednov

zdravnik bo na osnovi stanja vašega
očesa določil, ali potrebujete
tretji odmerek 12 tednov
po začetku zdravljenja



ENKRAT NA

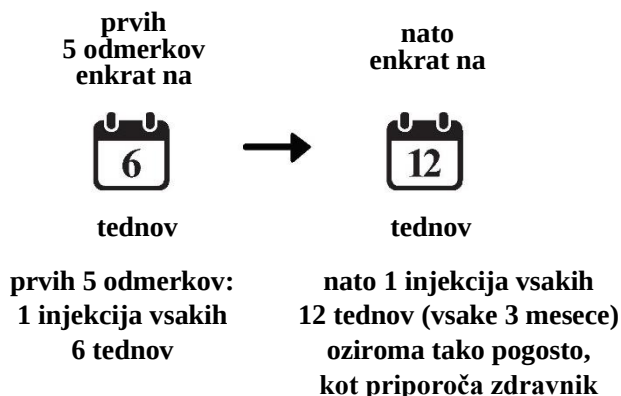


TEDNOV

nato 1 injekcija vsakih
12 tednov (vsake 3 mesece)
oziroma tako pogosto,
kot priporoča zdravnik

Diabetični makularni edem

- Prvih pet odmerkov boste prejeli kot eno injekcijo vsakih šest tednov.
- Po tem boste verjetno prejeli eno injekcijo vsake 3 mesece. Zdravnik bo določil ustrezen interval zdravljenja na osnovi stanja vašega očesa. Nekateri bolniki potrebujejo zdravljenje vsaka 2 meseca, nekateri pa lahko prejemajo zdravilo vsake 4 mesece.



Način dajanja

Zdravilo Beovu vam bo dajal očesni zdravnik v obliki injekcije v oko (intravitrealna uporaba).

Pred injiciranjem bo zdravnik vaše oko pazljivo očistil, da bi preprečil okužbo. Zdravnik vam bo dal tudi očesne kapljice (lokalni anestetik) za omrtvičenje očesa in zmanjšanje oziroma preprečevanje bolečin pri injiciranju.

Kako dolgo traja zdravljenje z zdravilom Beovu

Zdravilo Beovu se uporablja za zdravljenje kroničnih očesnih bolezni, pri katerih je potrebno dolgotrajno zdravljenje, kar lahko traja več mesecev ali let. Zdravnik bo pri vaših rednih pregledih preverjal, ali zdravljenje deluje. Zdravnik vam bo oči morda pregledal tudi v obdobjih med posameznimi injekcijami. Če vas zanima, kako dolgo boste prejemali zdravilo Beovu, se pogovorite z zdravnikom.

Preden prekinete zdravljenje z zdravilom Beovu

Preden prekinete zdravljenje, se pogovorite z zdravnikom. Zaradi prekinitve zdravljenja se lahko poveča tveganje za izgubo vida in lahko pride do poslabšanja vida.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Do neželenih učinkov injekcije zdravila Beovu lahko pride bodisi zaradi samega zdravila ali pa zaradi postopka injiciranja in ti učinki večinoma prizadenejo oko.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni

Če opazite karkoli od spodaj navedenega, takoj poiščite zdravniško pomoč, saj gre za znake alergijske reakcije, vnetja ali okužbe:

- nenadno poslabšanje ali sprememba vida
- bolečina ali čedalje bolj neprijeten občutek v očesu, čedalje bolj pordelo oko

Če pride do katerega od resnih neželenih učinkov, **takoj obvestite zdravnika.**

Drugi možni neželeni učinki

Drugi možni neželeni učinki, ki se lahko pojavijo po zdravljenju z zdravilom Beovu, vključujejo spodaj navedene težave.

Neželeni učinki so večinoma blago do zmerno izraženi in načeloma izzvenijo v enem tednu po prejemu posamezne injekcije.

Če kateri od teh neželenih učinkov postane močno izražen, obvestite zdravnika.

Pogosti: *pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov*

- vnetje srednje očesne plasti (uveitis)
- odstop želatinaste snovi v notranjosti očesa (odstop steklovine)
- raztrganje mrežnice (dela očesnega ozadja, s katerim zaznavamo svetlobo) ali raztrganje ene od plasti mrežnice (raztrganina pigmentnega epitelija mrežnice)
- slabša ostrina vida (zmanjšanje vidne ostrine)
- krvavitev v mrežnico (retinalna krvavitev)
- vnetje šarenice, to je obarvanega dela očesa (iritis)
- vnetje šarenice in okolnega tkiva (iridociklitis)
- nenadna izguba vida zaradi zapore krvnih žil v očesnem ozadju (retinalna vaskularna okluzija)
- krvavitev v notranjosti očesa (krvavitev v steklovini)
- zamotnitev očesne leče (katarakta)
- krvavitev iz drobnih krvnih žil v zunanji očesni plasti (veznična ali konjunktivalna krvavitev)
- plavajoče pikice v vidnem polju (motnjave v steklovini)
- bolečine v očesu
- zvišan tlak v očesu (zvišanje intraokularnega tlaka)
- rdečina beločnice (konjunktivitis)
- zamegljen ali manj oster vid
- odrgnina roženice, poškodba prozorne očesne plasti, ki pokriva šarenico (abrazija roženice)
- poškodba prozorne očesne plasti, ki pokriva šarenico (točkasti keratitis)
- alergijske reakcije (preobčutljivost)

Občasni: *pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov*

- hudo vnetje notranjosti očesa (endoftalmitis)
- slepota
- nenadno poslabšanje vida zaradi zapore arterije v očesu (zapora mrežnične arterije)
- odstop mrežnice
- rdečina očesa (veznična hiperemija)
- povečano solzenje
- nenavaden občutek v očesu
- odstop ene od plasti mrežnice (odstop pigmentnega epitelija mrežnice)
- vnetje želatinaste snovi v notranjosti očesa (vnetje steklovine, vitritis)
- vnetje sprednjega dela očesa (vnetje ali zamotnitev vsebine sprednjega prekata)
- otekanje roženice, prozorne očesne plasti (edem roženice)
- vnetje krvnih žil v očesnem ozadju (retinalni vaskulitis)
- vnetje beločnice (skleritis)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Beovu

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

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

Ne zamrzujte.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v neprodušno zaprtem pretisnem omotu in zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Pred uporabo lahko neodprt pretisni omot z napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujete pri sobni temperaturi (do 25 °C) največ 24 ur.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Beovu

- Učinkovina je brolucizumab. En mililiter raztopine za injiciranje vsebuje 120 mg brolucizumaba. Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 19,8 mg brolucizumaba v 0,165 ml raztopine. Ta količina zadošča za injiciranje enkratnega odmerka 0,05 ml raztopine, ki vsebuje 6 mg brolucizumaba.
- Druge sestavine zdravila so: natrijev citrat, saharoza, polisorbit 80, natrijev hidroksid (za prilagoditev pH), voda za injekcije (glejte poglavje 2).

Izgled zdravila Beovu in vsebina pakiranja

Beovu 120 mg/ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi (injekcija) je bistra do nekoliko opalescentna, brezbarvna do nekoliko rjavkastorumena vodna raztopina.

Pakiranje vsebuje eno napolnjeno injekcijsko brizgo za enkratno uporabo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
90429 Nürnberg
Nemčija

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

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

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Navodila za uporabo napolnjene injekcijske brizge

Shranjevanje in pregled zdravila



Zdravilo Beovu shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte. Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v neprodušno zaprtem pretisnem omotu in zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.



Pred uporabo lahko neodprt pretisni omot z napolnjeno injekcijsko brizgo z zdravilom Beovu shranjujete pri sobni temperaturi (do 25 °C) največ 24 ur. Prepričajte se, da vaše pakiranje zdravila vsebuje sterilno napolnjeno injekcijsko brizgo v neprodušno zaprtem pretisnem omotu. Po odprtju pretisnega omota nadaljujte postopek v aseptičnih pogojih.



Zdravilo Beovu je bistra do nekoliko opalescentna, brezbarvna do nekoliko rjavkastorumen vodna raztopina.



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

Napolnjena injekcijska brizga je sterilna in je namenjena samo za enkratno uporabo. Če je ovojnina ali napolnjena injekcijska brizga poškodovana ali je pretekel rok uporabnosti, napolnjene injekcijske brizge ne smete uporabiti.

Kako pripraviti in aplicirati zdravilo Beovu

Vsebina napolnjene injekcijske brizge presega priporočeni odmerek 6 mg. Volumen, ki ga je mogoče iztisniti iz napolnjene injekcijske brizge (0,165 ml), ni namenjen uporabi v celoti. Presežni volumen je treba iztisniti pred injiciranjem. Injiciranje celotnega volumna napolnjene injekcijske brizge bi pomenilo preveliko odmerjanje.

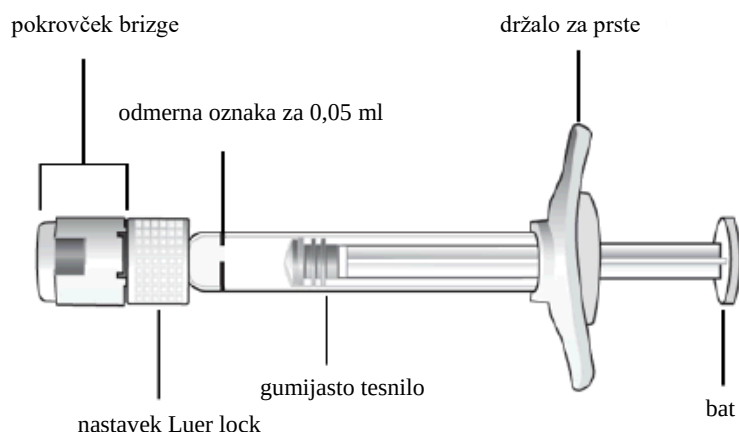
Postopek intravitrealnega injiciranja je treba opraviti v aseptičnih pogojih, kar vključuje kirurško dezinfekcijo rok, uporabo sterilnih rokavic, sterilnega pokritja in sterilnega očesnega spekulum (ali drugega ustreznega instrumenta) ter razpoložljivost opreme za izvedbo sterilne paracenteze (če bi bila ta potrebna).

Pred samim injiciranjem je treba bolniku aplicirati ustrezen anestetik in s širokospektralnim lokalnim mikrobicidom razkužiti kožo okrog očesa, veko in površino očesa.

Za intravitrealno injiciranje je treba uporabiti sterilno injekcijsko iglo 30G x ½". Injekcijska igla ni priložena pakiranju zdravila Beovu.

Poskrbite, da boste injiciranje izvedli takoj po pripravi odmerka (korak 5).

Opozorilo: Nastaviti morate odmerek 0,05 ml.



Postopek injiciranja

1.	Odlepите prekrivno folijo pretisnega omota z brizgo in iz njega z aseptično tehniko previdno vzemite brizgo.
2.	Odlopite pokrovček z brizge (pri tem ga ne vrtite in ne zvijajte).
3.	Na brizgo aseptično in čvrsto namestite injekcijsko iglo 30G x ½".
4.	Za preverjanje prisotnosti zračnih mehurčkov držite brizgo pokonci z iglo obrnjeno navzgor. Če so v brizgi zračni mehurčki, s prstom rahlo potrkajte po brizgi, da se mehurčki dvignejo proti vrhu. Previdno odstranite pokrovček igle, in sicer tako, da ga potegnete naravnost z igle.
5.	Brizgo držite v višini oči in previdno potiskajte bat, dokler se rob krivine gumijastega tesnila ne poravna z odmerno oznako za 0,05 ml. S tem boste iztisnili zrak in odvečno raztopino ter nastavili ustrezen odmerek 0,05 ml. S tem je brizga pripravljena za injiciranje.
6.	Injicirajte počasi, dokler gumijasto tesnilo ne doseže konca brizge, s čimer odmerite volumen 0,05 ml. Da ste aplicirali celoten odmerek, se prepričate tako, da preverite, ali je gumijasto tesnilo res doseglo konec telesa brizge.

Opozorilo: Neuporabljen zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Pogosto zastavljena vprašanja in odgovori

Vprašanje: Kaj naj storim, če ne morem odstraniti vseh zračnih mehurčkov iz tekočine?

Odgovor: Pomembno je, da v tekočini ni zraka, vendar se drobni zračni mehurčki, ki se držijo tesnila, običajno med injiciranjem ne odtrgajo od tesnila in zato ne vplivajo na volumen danega odmerka.

Navodilo za uporabo

Beovu 120 mg/ml raztopina za injiciranje brolucizumab

Preden prejmete to zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

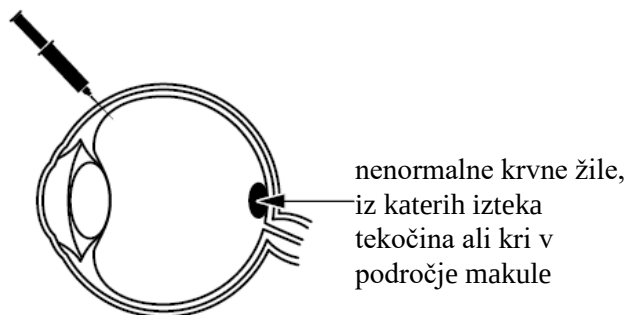
Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Beovu in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Beovu
3. Kako boste prejeli zdravilo Beovu
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Beovu
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Beovu in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Beovu

Zdravilo Beovu vsebuje učinkovino brolucizumab in sodi v skupino zdravil, ki jih imenujemo zaviralci neovaskularizacije. Zdravilo Beovu vam bo zdravnik injiciral v oko za zdravljenje očesnih bolezni, ki lahko vplivajo na vaš vid.



Za kaj uporabljamo zdravilo Beovu

Zdravilo Beovu uporabljamo za zdravljenje očesnih bolezni pri odraslih, pri katerih se pod makulo razvijejo in razraščajo nenormalne krvne žile. Makula ali rumena pega, ki leži na očesnem ozadju, je odgovorna za oster vid. Iz nenormalnih krvnih žil lahko izteka tekočina ali kri v očesno tkivo in vplivajo na funkcijo makule, kar pripelje do bolezni, ki lahko povzročijo poslabšanje vida, kot sta:

- vlažna oblika starostne degeneracije makule (vlažna oblika SDM)
- diabetični makularni edem (DME).

Kako deluje zdravilo Beovu

Zdravilo Beovu lahko upočasni napredovanje bolezni in s tem ohrani ali celo izboljša vaš vid.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Beovu

Zdravila Beovu ne smete dobiti:

- če ste alergični na brolucizumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če imate aktivno okužbo v očesu ali okoli njega ali obstaja sum na tako okužbo,

- če vas oko boli ali je rdeče (imate vnetje očesa).

Če karkoli od navedenega velja za vas, povejte zdravniku. V takem primeru ne smete prejeti zdravila Beovu.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden prejmete zdravilo Beovu, se posvetujte z zdravnikom, če za vas velja karkoli od naslednjega:

- če imate glavkom (očesna bolezen, ki jo običajno povzroča zvišan očesni tlak),
- če ste že kdaj opažali bliskanje ali motnjave (temne plavajoče pikice) pred očmi in če opazite nenadno povečanje velikosti in števila teh motnjav,
- če ste imeli v zadnjih 4 tednih operacijo na očesu ali ste za tako operacijo dogovorjeni v naslednjih štirih tednih,
- če ste imeli že kdaj prej katero od očesnih bolezni ali ste si zdravili oči,
- če ste v zadnjem letu opazili nenadno izgubo vida zaradi zapore krvne žile na očesnem ozadju (retinalna vaskularna okluzija) ali vnetja krvne žile na očesnem ozadju (retinalni vaskulitis).

Zdravnika morate obvestiti takoj:

- če se pojavijo rdečina očesa, bolečine v očesu, čedalje bolj neprijeten občutek v očesu, čedalje bolj pordelo oko, zamagljen ali manj oster vid, povečano število pikic (mušic) pred očmi in zvečana občutljivost na svetlobo,
- če pride do nenadne izgube vida, ki je lahko znak zapore mrežnične žile.

Zaradi kateregakoli od zgoraj navedenih simptomov vam zdravnik lahko ukine zdravljenje z zdravilom Beovu.

Poleg tega morate vedeti tudi naslednje:

- varnosti in učinkovitosti hkratnega zdravljenja obeh oces z zdravilom Beovu niso proučevali in taka uporaba bi lahko povečala tveganje, da pride do neželenih učinkov,
- injekcija zdravila Beovu lahko pri nekaterih bolnikih povzroči zvišanje očesnega tlaka v 30 minutah po injiciranju in zdravnik bo to spremljal po vsakem injiciranju,
- zdravnik bo preveril, ali so pri vas prisotni drugi dejavniki tveganja, ki povečujejo možnost za raztrganje ali odstop ene od plasti na očesnem ozadju (za raztrganino ali odstop mrežnice in za raztrganino ali odstop pigmentnega epitelijske mrežnice) in v tem primeru je pri dajanju zdravila Beovu potrebna previdnost.

Sistemska uporaba zaviralcev VEGF, torej snovi, ki so podobne učinkovini v zdravilu Beovu, je lahko povezana s tveganjem za nastanek krvnih strdkov, ki zamašijo krvne žile (arterijski trombembolični dogodki), kar lahko povzroči srčni infarkt ali možgansko kap. Obstaja teoretično tveganje, da v obdobju po injiciranju zdravila Beovu v oko pride do takih dogodkov.

Otroci in mladostniki

Zdravila Beovu ne uporabljamo pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Beovu

Obvestite zdravnika, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden prejmete to zdravilo.

Dojenje ni priporočeno v času zdravljenja z zdravilom Beovu in še najmanj en mesec po zaključku zdravljenja z zdravilom Beovu, ker ni znano, ali zdravilo Beovu prehaja v materino mleko.

Ženske, ki lahko zanosijo, morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo v času zdravljenja in še najmanj en mesec po zaključku zdravljenja z zdravilom Beovu. Če v času zdravljenja zanosite ali domnevate, da ste noseči, takoj obvestite zdravnika. Zdravila Beovu ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če možna korist odtehta možno tveganje za nerojenega otroka.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Po prejemu injekcije zdravila Beovu lahko pride do začasnih težav z vidom (na primer do zamegljenega vida). Dokler te težave ne minejo, ne vozite in ne upravljajte strojev.

Zdravilo Beovu vsebuje natrij

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

Zdravilo Beovu vsebuje polisorbate

Zdravilo vsebuje 0,01 mg polisorbata 80 na odmerek (0,05 ml). Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Povejte zdravniku, če imate kakršno koli poznano alergijo.

3. Kako boste prejeli zdravilo Beovu

Koliko zdravila Beovu je treba prejeti in kako pogosto ga je treba odmerjati

Priporočeni odmerek je 6 mg brolucizumaba.

Vlažna oblika starostne degeneracije makule

Začetno zdravljenje (imenovano tudi polnitveno odmerjanje)

- Prve 3 mesece boste zdravljeni z eno injekcijo enkrat na mesec.
- Druga možnost je, da prejmete prva dva odmerka z eno injekcijo enkrat na 6 tednov. Zdravnik bo na osnovi stanja vašega očesa (oči) določil, ali potrebujete tretji odmerek 12 tednov po začetku zdravljenja.

Vzdrževalno zdravljenje

- Po tem boste verjetno prejeli eno injekcijo vsake 3 mesece. Zdravnik bo določil ustrezen interval zdravljenja na osnovi stanja vašega očesa; nekateri bolniki potrebujejo zdravljenje vsaka 2 meseca. Glede na stanje vašega očesa vam lahko zdravnik podaljša ali skrajša interval zdravljenja za največ 1 mesec v enem koraku. Podatkov o intervalih zdravljenja, daljših od 5 mesecev, je malo. Interval med dvema odmerkoma zdravila Beovu ne sme biti krajši od 2 mesecev.

ZAČETNO ZDRAVLJENJE (IMENOVANO TUDI POLNITVENO ODMERJANJE)

3 ODMERKI
ENKRAT NA



TEDNE

prvi 3 odmerki:
1 injekcija
vsake 4 tedne

ALI

2 ODMERKA
ENKRAT NA



TEDNOV

prva 2 odmerka:
1 injekcija
vsakih 6 tednov
zdravnik bo na osnovi stanja vašega
očesa določil, ali potrebujete
tretji odmerek 12 tednov
po začetku zdravljenja



VZDRŽEVALNO ZDRAVLJENJE

ENKRAT NA



TEDNOV

nato 1 injekcija vsakih
12 tednov (vsake 3 mesece)
oziroma tako pogosto,
kot priporoča zdravnik

Diabetični makularni edem

- Prvih pet odmerkov boste prejeli kot eno injekcijo vsakih šest tednov.
- Po tem boste verjetno prejeli eno injekcijo vsake 3 mesece. Zdravnik bo določil ustrezen interval zdravljenja na osnovi stanja vašega očesa. Nekateri bolniki potrebujejo zdravljenje vsaka 2 meseca, nekateri pa lahko prejemajo zdravilo vsake 4 mesece.



Način dajanja

Zdravilo Beovu vam bo dajal očesni zdravnik v obliki injekcije v oko (intravitrealna uporaba).

Pred injiciranjem bo zdravnik vaše oko pazljivo očistil, da bi preprečil okužbo. Zdravnik vam bo dal tudi očesne kapljice (lokalni anestetik) za omrtvičenje očesa in zmanjšanje oziroma preprečevanje bolečin pri injiciranju.

Kako dolgo traja zdravljenje z zdravilom Beovu

Zdravilo Beovu se uporablja za zdravljenje kroničnih očesnih bolezni, pri katerih je potrebno dolgotrajno zdravljenje, kar lahko traja več mesecev ali let. Zdravnik bo pri vaših rednih pregledih preverjal, ali zdravljenje deluje. Zdravnik vam bo oči morda pregledal tudi v obdobjih med posameznimi injekcijami. Če vas zanima, kako dolgo boste prejemali zdravilo Beovu, se pogovorite z zdravnikom.

Preden prekinete zdravljenje z zdravilom Beovu

Preden prekinete zdravljenje, se pogovorite z zdravnikom. Zaradi prekinitve zdravljenja se lahko poveča tveganje za izgubo vida in lahko pride do poslabšanja vida.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Do neželenih učinkov injekcije zdravila Beovu lahko pride bodisi zaradi samega zdravila ali pa zaradi postopka injiciranja in ti učinki večinoma prizadenejo oko.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni

Če opazite karkoli od spodaj navedenega, takoj poiščite zdravniško pomoč, saj gre za znake alergijske reakcije, vnetja ali okužbe:

- nenadno poslabšanje ali sprememba vida
- bolečina ali čedalje bolj neprijeten občutek v očesu, čedalje bolj pordelo oko

Če pride do katerega od resnih neželenih učinkov, **takoj obvestite zdravnika.**

Drugi možni neželeni učinki

Drugi možni neželeni učinki, ki se lahko pojavijo po zdravljenju z zdravilom Beovu, vključujejo spodaj navedene težave.

Neželeni učinki so večinoma blago do zmerno izraženi in načeloma izzvenijo v enem tednu po prejemu posamezne injekcije.

Če kateri od teh neželenih učinkov postane močno izražen, obvestite zdravnika.

Pogosti: *pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov*

- vnetje srednje očesne plasti (uveitis)
- odstop želatinaste snovi v notranjosti očesa (odstop steklovine)
- raztrganje mrežnice (dela očesnega ozadja, s katerim zaznavamo svetlobo) ali raztrganje ene od plasti mrežnice (raztrganina pigmentnega epitelija mrežnice)
- slabša ostrina vida (zmanjšanje vidne ostrine)
- krvavitev v mrežnico (retinalna krvavitev)
- vnetje šarenice, to je obarvanega dela očesa (iritis)
- vnetje šarenice in okolnega tkiva (iridociklitis)
- nenadna izguba vida zaradi zapore krvnih žil v očesnem ozadju (retinalna vaskularna okluzija)
- krvavitev v notranjosti očesa (krvavitev v steklovini)
- zamotnitev očesne leče (katarakta)
- krvavitev iz drobnih krvnih žil v zunanji očesni plasti (veznična ali konjunktivalna krvavitev)
- plavajoče pikice v vidnem polju (motnjave v steklovini)
- bolečine v očesu
- zvišan tlak v očesu (zvišanje intraokularnega tlaka)
- rdečina beločnice (konjunktivitis)
- zamegljen ali manj oster vid
- odrgnina roženice, poškodba prozorne očesne plasti, ki pokriva šarenico (abrazija roženice)
- poškodba prozorne očesne plasti, ki pokriva šarenico (točkasti keratitis)
- alergijske reakcije (preobčutljivost)

Občasni: *pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov*

- hudo vnetje notranjosti očesa (endoftalmitis)
- slepota
- nenadno poslabšanje vida zaradi zapore arterije v očesu (zapora mrežnične arterije)
- odstop mrežnice
- rdečina očesa (veznična hiperemija)
- povečano solzenje
- nenavaden občutek v očesu
- odstop ene od plasti mrežnice (odstop pigmentnega epitelija mrežnice)
- vnetje želatinaste snovi v notranjosti očesa (vnetje steklovine, vitritis)
- vnetje sprednjega dela očesa (vnetje ali zamotnitev vsebine sprednjega prekata)
- otekanje roženice, prozorne očesne plasti (edem roženice)
- vnetje krvnih žil v očesnem ozadju (retinalni vaskulitis)
- vnetje beločnice (skleritis)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Beovu

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

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

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

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

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Beovu

- Učinkovina je brolucizumab. En mililiter raztopine za injiciranje vsebuje 120 mg brolucizumaba. Ena viala vsebuje 27,6 mg brolucizumaba v 0,23 ml raztopine. Ta količina zadošča za injiciranje enkratnega odmerka 0,05 ml raztopine, ki vsebuje 6 mg brolucizumaba.
- Druge sestavine zdravila so: natrijev citrat, saharoza, polisorbat 80, natrijev hidroksid (za prilagoditev pH), voda za injekcije (glejte poglavje 2).

Izgled zdravila Beovu in vsebina pakiranja

Beovu 120 mg/ml raztopina za injiciranje (injekcija) je bistra do nekoliko opalescentna, brezbarvna do nekoliko rjavkastorumen vodna raztopina.

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

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
90429 Nürnberg
Nemčija

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

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

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

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Navodila za uporabo vial

Shranjevanje in pregled zdravila



Zdravilo Beovu shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte. Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.



Pred uporabo lahko neodprto vialo z zdravilom Beovu shranjujete pri sobni temperaturi (do 25 °C) največ 24 ur. Po odprtju vial nadaljujte postopek v aseptičnih pogojih.



Zdravilo Beovu je bistra do nekoliko opalescentna, brezbarvna do nekoliko rjavkastorumen vodna raztopina.



Po prenosu iz hladilnika in pred injiciranjem je treba raztopino vizualno pregledati. Če so v njej vidni delci ali je motna, vialo ne smete uporabiti, pač pa morate slediti ustreznemu postopku za nadomestitev z novo vialo. Vsebina vial in igla s filtrom sta sterilni in namenjeni samo za enkratno uporabo. Če so ovojna, viala in/ali igla s filtrom poškodovane ali jim je pretekel rok uporabnosti, jih ne smete uporabiti.

Kako pripraviti in aplicirati zdravilo Beovu

Vsebina vial presega priporočeni odmerek 6 mg. Volumen, ki ga je mogoče aspirirati iz vial (0,23 ml), ni namenjen uporabi v celoti. Presežni volumen je treba iztisniti pred injiciranjem. Injiciranje celotnega volumna vial bi pomenilo preveliko odmerjanje.

Postopek intravitrealnega injiciranja je treba opraviti v aseptičnih pogojih, kar vključuje kirurško dezinfekcijo rok, uporabo sterilnih rokavic, sterilnega pokritja in sterilnega očesnega spekulum (ali drugega ustreznega instrumenta) ter razpoložljivost opreme za izvedbo sterilne paracenteze (če bi bila ta potrebna).

Pred samim injiciranjem je treba bolniku aplicirati ustrezen anestetik in s širokospektralnim lokalnim mikrobicidom razkužiti kožo okrog očesa, veko in površino očesa.

Za pripravo in intravitrealno injiciranje so potrebni naslednji medicinski pripomočki za enkratno uporabo:

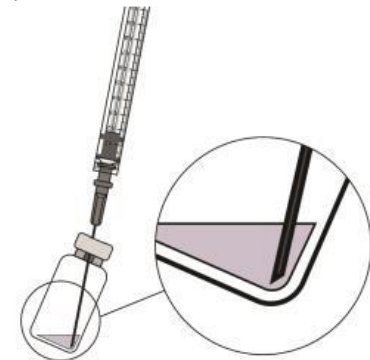
- sterilna injekcijska igla 30G x ½"
- sterilna 1-mililitrska brizga z merilno oznako 0,05 ml
- sterilna 5-mikrometerska topa igla s filtrom (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm)

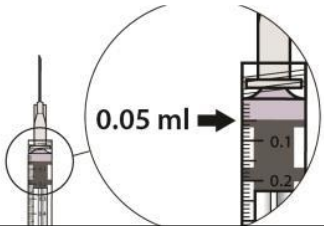
Injekcijska igla in brizga nista priloženi pakiranju z zdravilom Beovu.

Poskrbite, da boste injiciranje izvedli takoj po pripravi odmerka (korak 8).

Opozorilo: Nastaviti morate odmerek 0,05 ml.

Postopek injiciranja

1. 	Z viale snemite pokrovček in očistite zamašek na viali (npr. z zložencem, prepojenim s 70-odstotnim alkoholom).
2.	Iglo s filtrom aseptično namestite na 1-mililitrsko brizgo.
3.	Iglo s filtrom potisnite skozi sredino zamaška viala tako daleč, da se dotakne dna viala.
4. 	Pri aspiriranju tekočine držite vialo nekoliko nagnjeno in počasi aspirirajte vso tekočino iz viala in igle s filtrom. Pazite, da boste pri praznjenju viala bat potegnili nazaj tako daleč, da boste povsem izpraznili tudi iglo s filtrom.
5.	Iglo s filtrom aseptično odstranite z brizge in jo zavržite. Igle s filtrom se ne sme uporabiti za intravitrealno injiciranje.
6.	Na brizgo aseptično in trdno namestite injekcijsko iglo 30G x ½".
7. 	Za preverjanje prisotnosti zračnih mehurčkov držite brizgo pokonci z iglo obrnjeno navzgor. Če so v brizgi zračni mehurčki, s prstom rahlo potrkajte po brizgi, da se mehurčki dvignejo proti vrhu.

8. 	Brizgo držite v višini oči in previdno potiskajte bat, da boste iz brizge iztisnili zrak in odvečno raztopino, ter nastavite ustrezen odmerek, tako da bat poravnate z oznako za 0,05 ml. S tem je brizga pripravljena za injiciranje.
9.	Injicirajte počasi, dokler gumijasto tesnilo ne doseže konca brizge, s čimer odmerite volumen 0,05 ml. Da ste aplicirali celoten odmerek, se prepričate tako, da preverite, ali je gumijasto tesnilo res doseglo konec telesa brizge.

Opozorilo: Neuporabljeni zdravili ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Pogosto zastavljena vprašanja in odgovori

Vprašanje: Kaj naj storim, če imam težave pri aspiriranju zadostne količine tekočine iz vial?

Odgovor: Vialo pred aspiriranjem ne stresajte, ampak jo pustite stati, da se tekočina usede na dno vial. Pazite, da bo viala v pokončnem in nekoliko nagnjenem položaju. Bat **vlecite počasi** in počakajte, da se tekočina pojavi v telesu brizge. Počasi nadaljujte z aspiriranjem, da boste povsem izpraznili vialo in iglo s filtrom.

Vprašanje: Kaj naj storim, če ne morem odstraniti vseh zračnih mehurčkov iz tekočine?

Odgovor: Pomembno je, da v tekočini ni zraka, vendar se drobni zračni mehurčki, ki se držijo tesnila, običajno med injiciranjem ne odtrgajo od tesnila in zato ne vplivajo na volumen danega odmerka.