

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija videti odeljak 4.8.

### 1. IME LEKA

Beovu<sup>®</sup> 120 mg/mL, rastvor za injekciju

INN: brolocizumab

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mililitar (1 mL) rastvora za injekciju sadrži 120 mg brolocizumaba\*.

\* Brolocizumab je jednolančani fragment Fv (scFv) humanizovanog monoklonskog antitela proizveden u ćelijama *Escherichia coli* tehnologijom rekombinantne DNK.

Jedna bočica sadrži 27,6 mg brolocizumaba u 0,23 mL rastvora. To obezbeđuje iskoristivu količinu za primenu pojedinačne doze od 0,05 mL rastvora koja sadrži 6 mg brolocizumaba.

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju.

Bistar do blago opalescentan, bezbojan do blago braonkasto-žut vodeni rastvor.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Lek Beovu je indikovano za lečenje neovaskularne (vlažne) senilne makularne degeneracije (engl. *age-related macular degeneration*, AMD) kod odraslih.

#### 4.2. Doziranje i način primene

Lek Beovu sme da primenjuje isključivo specijalista oftalmologije sa iskustvom u primeni intravitrealnih injekcija.

#### Doziranje

Preporučena doza iznosi 6 mg brolocizumaba (0,05 mL rastvora) primenjena intravitrealnom injekcijom svake 4 nedelje (jednom mesečno) za prve 3 doze. Nakon toga, lekar može individualizovati intervale lečenja na osnovu aktivnosti bolesti, procenjene prema oštrini vida i/ili anatomskim parametrima. Preporučuje se da se napravi procena aktivnosti bolesti 16 nedelja (4 meseca) od početka lečenja. Kod pacijenata bez znakova aktivnosti bolesti treba razmotriti primenu terapije na svakih 12 nedelja (3 meseca). Kod pacijenata sa aktivnošću bolesti treba razmotriti primenu terapije na svakih 8 nedelja (2 meseca). Lekar može dalje individualizovati intervale lečenja na osnovu aktivnosti bolesti.

Ako vidni i anatomske ishodi ukazuju na to da pacijent nema koristi od nastavka lečenja, potrebno je prekinuti primenu leka Beovu.

#### Posebne populacije

##### *Stariji pacijenti*

Pacijentima starosti od 65 i više godina nije potrebno prilagođavanje doziranja (videti odeljak 5.2).

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

Pacijentima sa oštećenjem funkcije bubrega nije potrebno prilagođavanje doziranja (videti odeljak 5.2).

##### *Oštećenje funkcije jetre*

Brolucizumab nije ispitivan kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre. Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre nije potrebno prilagođavanje doziranja (videti odeljak 5.2).

##### *Pedijatrijska populacija*

Bezbednost i efikasnost brolucizumaba kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljeni. Nema dostupnih podataka.

#### Način primene

Lek Beovu je namenjen isključivo za intravitrealnu primenu.

Pre primene, rastvor za injekciju treba vizuelno pregledati (videti odeljak 6.6).

Proceduru za primenu intravitrealne injekcije treba sprovoditi u aseptičnim uslovima, što uključuje hiruršku dezinfekciju ruku, sterilne rukavice, sterilnu kompresu, sterilni spekulum za očni kapak (ili ekvivalentni instrument). Pribor za sterilnu paracentezu treba da bude dostupan kao mera opreza. Pre sprovođenja intravitrealne procedure treba pažljivo proveriti istoriju bolesti pacijenta u odnosu na reakcije preosetljivosti (videti odeljak 4.3). Pre primene injekcije je potrebno primeniti odgovarajuću anesteziju i lokalni baktericid širokog spektra dejstva za dezinfekciju kože oko oka, očnog kapka i površine oka.

Iglu za injekciju treba uvesti 3,5 do 4,0 mm posteriorno od limbusa u vitrealnu šupljinu, u smeru središta očne jabučice, izbegavajući horizontalni meridijan. Zapreminu injekcije od 0,05 mL treba zatim lagano injektovati; za svaku sledeću injekciju treba koristiti drugo mesto na beonjači.

Odmah nakon primene intravitrealne injekcije, pacijente je potrebno pratiti zbog povećanja intraokularnog pritiska. Odgovarajuće praćenje se može sastojati od provere perfuzije glave optičkog nerva ili tonometrije. Za slučaj da bude potrebno, sterilni pribor za paracentezu treba da bude dostupan.

Nakon intravitrealne injekcije, pacijente treba uputiti da bez odlaganja prijave bilo koje simptome koji ukazuju na endoftalmitis (npr. bol u oku, crvenilo oka, fotofobija, zamućenje vida).

#### Bočica

Bočica je namenjena isključivo za jednokratnu upotrebu. Jedna bočica se sme koristiti samo za primenu na jednom oku.

Budući da je zapremina koja se nalazi u bočici (0,23 mL) veća od preporučene doze (0,05 mL), deo zapremine sadržane u bočici se mora izbaciti pre primene.

Injektovanje celokupne zapremine sadržaja bočice može dovesti do predoziranja. Da bi se izbacio mehurić vazduha zajedno sa viškom leka, vazduh treba pažljivo istisnuti iz injekcionog šprica i dozu poravnati s linijom oznake od 0,05 mL (što odgovara količini od 50 mikrolitara, tj. 6 mg brolucizumaba).

Za uputstva o pripremi leka pre primene, videti odeljak 6.6.

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Pacijenti sa aktivnim infekcijama oka ili periokularnog područja ili sa sumnjom na te infekcije.

Pacijenti sa aktivnom intraokularnom inflamacijom.

#### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

##### Praćenje

Kako bi se poboljšalo praćenje bioloških lekova, naziv i broj serije primenjenog leka je potrebno jasno evidentirati.

##### Endoftalmitis, intraokularno zapaljenje, traumatska katarakta, ablacija retine, retinalni vaskulitis i/ili retinalna vaskularna okluzija.

Primena intravitrealnih injekcija, uključujući primenu leka Beovu, je bila povezana sa pojavom endoftalmitisa, intraokularnog zapaljenja, traumatske katarakte i ablacije retine (videti odeljak 4.8). Pri primeni leka Beovu, mora se uvek koristiti odgovarajuća tehnika aseptične primene injekcije.

Retinalni vaskulitis i/ili retinalna vaskularna okluzija, obično u prisustvu intraokularnog zapaljenja, su prijavljeni uz primenu leka Beovu (videti odeljak 4.3 i 4.8). Kod pacijenata kod kojih se razvijaju ovi simptomi potrebno je prekinuti lečenje lekom Beovu, a simptome odmah zbrinuti.

Pacijente treba uputiti da bez odlaganja prijave bilo koji simptom koji ukazuje na gore navedena stanja.

##### Rast intraokularnog pritiska

Zabeleženi su slučajevi prolaznog porasta intraokularnog pritiska unutar 30 minuta od primene intravitrealne injekcije uz inhibitore vaskularnog endotelnog faktora rasta (engl. *vascular endothelial growth factor*, VEGF), uključujući brolocizumab (videti odeljak 4.8). Posebne mere opreza su potrebne kod pacijenata s loše kontrolisanim glaukomom (nemojte primenjivati injekciju leka Beovu dok je intraokularni pritisak  $\geq 30$  mmHg). Zbog toga treba pratiti intraokularni pritisak i perfuziju glave optičkog nerva i adekvatno intervenisati.

##### Primena u oba oka

Bezbednost i efikasnost brolocizumaba istovremeno primenjenog u oba oka nisu ispitivane.

##### Imunogenost

Budući da je ovo terapijski protein, postoji potencijal za imunogenost brolocizumaba (videti odeljak 4.8). Pacijente treba uputiti da obaveste svog lekara ako im se razvijaju simptomi poput bola u oku ili povećane nelagodnosti, pogoršanja crvenila oka, zamagljenog ili smanjenog vida, povećanog broja malih čestica u vidnom polju ili povećane osetljivosti na svetlost (videti odeljak 4.8).

##### Istovremena primena sa drugim anti-VEGF-om

Nema dostupnih podataka o istovremenoj primeni leka Beovu sa drugim anti-VEGF lekovima u isto oko. Brolocizumab se ne sme istovremeno primeniti sa drugim anti-VEGF lekovima (sistemskim ili oftalmološkim).

##### Prekid terapije

Kod intravitrealne anti-VEGF terapije, dozu ne treba primeniti, a lečenje ne treba nastaviti ranije od predviđenog termina za primenu iduće doze, u slučaju:

- da se najbolja korigovana oštrina vida (BCVA) smanjila za  $\geq 30$  slova u odnosu na prethodnu procenu oštine vida;
- rascepa retne;
- subretinalnog krvarenja koje zahvata središte fovee, ili krvarenja koje zahvata  $\geq 50\%$  ukupne površine lezije;
- intraokularne hirurške intervencije obavljene u prethodnih 28 dana ili planirane unutar narednih 28 dana.

#### Rascep pigmentnog epitela retine

Faktori rizika povezani sa rascepom pigmentnog epitela retine, nastalim nakon primene anti-VEGF lekova u svrhu lečenja vlažne AMD, uključuju opsežnu i/ili veliku ablaciju pigmentnog epitela retine. Potreban je oprez kod započinjanja terapije brolocizumabom kod pacijenata kod kojih postoje pomenuti faktori rizika za nastanak rascepa pigmentnog epitela retine.

#### Regmatogena ablacija retine ili makularnih rupa

Kod osoba sa regmatogenom ablacijom retine ili sa 3. ili 4. stepenom makularnih rupa, lečenje treba prekinuti.

#### Sistemska dejstva nakon intravitrealne primene

Sistemska neželjena dejstva, uključujući krvarenja koja nisu vezana za oko i arterijske tromboembolijske događaje, prijavljena su nakon intravitrealne injekcije inhibitora VEGF-a, pa postoji teorijski rizik njihove povezanosti sa inhibicijom VEGF-a. Postoje ograničeni podaci o bezbednosti lečenja pacijenata sa AMD-om koji u istoriji bolesti imaju moždani udar, tranzitorni ishemijski atak ili infarkt miokarda unutar poslednja 3 meseca. Ovakve pacijente je potrebno lečiti sa oprezom.

#### Sadržaj natrijuma

Lek Beovu sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, tj. suštinski je bez natrijuma.

### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Nisu sprovedena ispitivanja interakcija.

### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Žene u reproduktivnom periodu

Žene u reproduktivnom periodu moraju koristiti efikasnu kontracepciju tokom lečenja brolocizumabom i najmanje jedan mesec nakon poslednje doze od prestanka lečenja brolocizumabom.

#### Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primeni brolocizumaba kod trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama nisu dovoljna za konačan zaključak o reproduktivnoj toksičnosti (videti odeljak 5.3). Iako je sistemska izloženost pri oftalmološkoj primeni vrlo mala, brolocizumab se ne sme koristiti tokom trudnoće, osim ako očekivana korist ne prevazilazi mogući rizik za plod.

#### Dojenje

Nije poznato da li se brolocizumab izlučuje u majčino mleko. Ne može se isključiti rizik za dojeno novorođenče/odojče. Brolocizumab se ne preporučuje tokom dojenja pa se sa dojenjem ne sme započeti

najmanje jedan mesec nakon primene poslednje doze brolicizumaba. Potrebno je odlučiti da li treba prekinuti dojenje ili ne primenjivati lečenje/suzdržati se od lečenja brolicizumabom uzimajući u obzir korist dojenja za dete i korist lečenja za ženu.

#### Plodnost

Nisu sprovedena ispitivanja uticaja na reproduktivni potencijal ili plodnost. Inhibicija VEGF-a dokazano utiče na folikularni razvoj, funkciju žutog tela i plodnost. Na osnovu mehanizma delovanja VEGF inhibitora, postoji mogući rizik za reproduktivni potencijal kod žena i embriofetalni razvoj.

#### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Lek Beovu utiče neznatno na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama zbog mogućih privremenih poremećaja vida nakon primene intravitrealne injekcije i propratnog pregleda oka. Pacijenti ne treba da upravljaju vozilima ili rukuju mašinama dok se funkcija vida dovoljno ne oporavi.

#### **4.8. Neželjena dejstva**

##### Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće prijavljivane neželjene reakcije su bile smanjena oštrina vida (7,3%), katarakta (7,0%), krvarenje konjunktive (6,3%) i plutajuće mrlje u vidnom polju (5,1%).

Najozbiljnije neželjene reakcije su bile slepilo (0,8%), endoftalmitis (0,7%), okluzija arterije retine (0,8%) i ablacija retine (0,7%).

##### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije (Tabela 1) su navedene prema MedDRA klasifikaciji sistema organa. Unutar svake klase sistema organa, neželjene reakcije su poredane prema učestalosti, pri čemu su najčešće reakcije navedene prve. Odgovarajuća kategorija učestalosti za svaku neželjenu reakciju na lek definisana je na sledeći način: veoma često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), povremeno ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), retko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), veoma retko ( $< 1/10000$ ), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su predstavljene prema opadajućoj ozbiljnosti.

**Tabela 1 Učestalost neželjenih dejstava u kliničkim ispitivanjima i u periodu nakon stavljanja lekau promet**

| MedDRA klasifikacija sistema organa                          | Kategorija učestalosti |
|--|------------------------|
| <b>Poremećaji imunskog sistema</b>                           |                        |
| Preosetljivost (uključujući urtikariju, osip, svrab, eritem) | Često                  |
| <b>Poremećaji oka</b>  |                        |
| Smanjenje oštrine vida                                       | Često                  |
| Krvarenje retine   | Često                  |
| Uveitis  | Često                  |
| Iritis   | Često                  |
| Ablacija staklastog tela                                     | Često                  |
| Rascep retine  | Često                  |
| Katarakta  | Često                  |
| Krvarenje konjunktive  | Često                  |
| Plutajuće mrlje u vidnom polju                               | Često                  |
| Bol u oku  | Često                  |
| Porast intraokularnog pritiska                               | Često                  |
| Konjunktivitis   | Često                  |
| Rascep pigmentnog epitela retine                             | Često                  |

|   |           |
|---|-----------|
| Zamućen vid                                   | Često     |
| Abrazija rožnjače                             | Često     |
| Punktatni keratitis                           | Često     |
| Slepilo                                       | Povremeno |
| Endoftalmitis                                 | Povremeno |
| Okluzija arterije retine                      | Povremeno |
| Ablacija retine                               | Povremeno |
| Hiperemija konjunktive                        | Povremeno |
| Pojačano suženje                              | Povremeno |
| Neuobičajen osećaj u oku                      | Povremeno |
| Ablacija pigmentnog epitela retine            | Povremeno |
| Vitritis                                      | Povremeno |
| Inflamacija prednje očne komore               | Povremeno |
| Iridociklitis                                 | Povremeno |
| Proteinska eksudacija u prednjoj očnoj komori | Povremeno |
| Edem rožnjače                                 | Povremeno |
| Vitrearno krvarenje                           | Povremeno |
| Retinalna vaskularna okluzija                 | Nepoznato |
| Retinalni vaskulitis                          | Nepoznato |

#### Opis odabranih neželjenih dejstava

##### *Imunogenost*

Postoji potencijal za imunski odgovor kod pacijenata lečenih lekom Beovu. Nakon primene leka Beovu tokom 88 nedelja, kod 23-25% pacijenta je uočena pojava antitela na brolocizumab kao posledica lečenja. Među pacijentima sa antitelima nastalim zbog lečenja primećen je veći broj intraokularnih upala kao neželjenih dejstava. Klinički značaj antitela na brolocizumab vezan za bezbednost leka je trenutno nejasan. Antitela na brolocizumab nisu bila povezana sa uticajem na kliničku efikasnost.

##### *Neželjena dejstva povezana sa lekovima iste klase*

Postoji teoretski rizik od nastanka arterijskih tromboembolijskih događaja, uključujući moždani udar i infarkt miokarda, nakon intravitrealne primene inhibitora VEGF-a. Mala stopa incidence arterijskih tromboembolijskih događaja uočena je u kliničkom ispitivanju brolocizumaba kod pacijenata sa AMD-om. Nije bilo većih zapaženih razlika između grupa lečenih brolocizumabom i grupa lečenih komparatorom.

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
 Nacionalni centar za farmakovigilancu  
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
 Republika Srbija  
 fax: +381 (0)11 39 51 131  
 website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
 e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### **4.9. Predoziranje**

Predoziranje volumenom injekcije većim od preporučenog može da poveća intraokularni pritisak. U slučaju predoziranja, potrebno je pratiti intraokularni pritisak i ako lekar koji sprovodi lečenje proceni da je to neophodno, potrebno je započeti odgovarajuće lečenje.

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** Oftalmološki lekovi, antineovaskularizujući agensi

**ATC šifra:** S01LA06

#### Mehanizam delovanja

Brolucizumab je jednolančani fragment Fv (scFv) humanizovanog monoklonskog antitela molekulske mase od ~26 kDa.

Povećani nivoi signaliziranja putem vaskularnog endotelnog faktora rasta A (engl. *vascular endothelial growth factor A*, VEGF-A) povezani su sa patološkom okularnom angiogenezom i edemom retine. Brolucizumab se sa visokim afinitetom vezuje za izoforme VEGF-A (npr. na VEGF<sub>110</sub>, VEGF<sub>121</sub>, i VEGF<sub>165</sub>), čime se sprečava vezivanje VEGF-A na njegove receptore VEGFR-1 i VEGFR-2. Inhibicijom vezivanja VEGF-A, brolucizumab suprimira proliferaciju endotelnih ćelija, smanjujući time patološku neovaskularizaciju i vaskularnu permeabilnost.

#### Farmakodinamsko dejstvo

Neovaskularnu (vlažnu) senilnu makularnu degeneraciju (AMD) karakteriše patološka horoidalna neovaskularizacija (engl. *choroidal neovascularisation*, CNV). Isticanje krvi i tečnosti iz CNV-a može prouzrokovati zadržavanje ili edem retine i/ili intraretinalno/subretinalno krvarenje, što rezultuje gubitkom oštine vida.

U ispitivanjima HAWK i HARRIER, povezani anatomske parametri su bili deo procene aktivnosti bolesti na kojima su se zasnivale odluke vezane za lečenje. Smanjenje zadržavanja fovealnog dela retine (engl. *central subfield thickness*, CST) i prisustva intraretinalne/subretinalne tečnosti (engl. *intraretinal/subretinal fluid*, IRF/SRF) ili tečnosti u subretinalnom pigmentnom epitelu (engl. *sub-retinal pigment epithelium*, sub-RPE) su primećena kod pacijenata na terapiji lekom Beovu već 4 nedelje od početka terapije pa sve do 48. i 96. nedelje.

U 16. nedelji, smanjenje CST-a je statistički bilo značajno kod terapije lekom Beovu u odnosu na aflibercept u oba ispitivanja (HAWK: -161 u odnosu na -134 mikrona; HARRIER: -174 u odnosu na -134 mikrona). Ovo smanjenje u odnosu na početnu vrednost CST-a je takođe bilo statistički značajno u 48. nedelji (HAWK: -173 u odnosu na -144 mikrona; HARRIER: -194 u odnosu na -144 mikrona) i održalo se do kraja svakog ispitivanja u 96. nedelji (HAWK: -175 u odnosu na -149 mikrona; HARRIER: -198 u odnosu na -155 mikrona).

U 16. nedelji, razlika u procentu pacijenata sa IRF-om i/ili SRF-om je bila statistički značajna kod terapije lekom Beovu u odnosu na aflibercept u oba ispitivanja (HAWK: 34% u odnosu na 52%; HARRIER: 29% u odnosu na 45%). Ova razlika je takođe bila statistički značajna u 48. nedelji (HAWK: 31% u odnosu na 45%; HARRIER: 26% u odnosu na 44%) i održana je do kraja svakog ispitivanja u 96. nedelji (HAWK: 24% u odnosu na 37%; HARRIER: 24% u odnosu na 39%).

U 16. nedelji, razlika u procentu pacijenata sa tečnošću u sub-RPE-u je bila statistički značajna kod terapije lekom Beovu, u odnosu na aflibercept u oba ispitivanja (HAWK: 19% u odnosu na 27%; HARRIER: 16% u odnosu na 24%). Ova razlika je takođe bila statistički značajna u 48. nedelji (HAWK: 14% u odnosu na 22%; HARRIER: 13% u odnosu na 22%) i održana je do kraja svakog ispitivanja u 96. nedelji (HAWK: 11% u odnosu na 15%; HARRIER: 17% u odnosu na 22%).

U tim ispitivanjima, smanjenja veličine CNV lezija kod pacijenata na terapiji lekom Beovu su primećena već nakon 12 nedelja, zatim u 48. i 96. nedelji nakon početka lečenja.

## Klinička efikasnost i bezbednost

Efikasnost i bezbednost leka Beovu su procenjivane u dva randomizovana, multicentrična, duplo maskirana, aktivno kontrolisana ispitivanja faze III (HAWK i HARRIER) kod pacijenata sa neovaskularnom (vlažnom) senilnom makularnom degeneracijom. Ukupno je 1817 pacijenata bilo lečeno u ovim ispitivanjima tokom dve godine (1088 je primalo lek Beovu, a 729 je primalo aflibercept kao komparator). Pacijenti su bili starosti od 50 do 97 godina, uz prosečnu starost od 76 godina.

U oba ispitivanja, nakon prve tri mesečne doze (0., 4. i 8. nedelja), pacijenti koji su primali brolocizumab su primali terapiju svakih 12 nedelja, uz mogućnost prilagođavanja intervala doziranja svakih 8 nedelja na osnovu aktivnosti bolesti. Aktivnost bolesti je procenjivao lekar tokom prvog 12-nedeljnog intervala (u 16. i 20. nedelji) i prilikom svakog narednog termina za terapiju u redovnim 12-nedeljnim intervalima. Pacijentima kod kojih je utvrđena aktivnost bolesti (npr. smanjena oštrina vida, povećano CST i/ili prisustvo IRF-a/SRF-a ili tečnosti u sub-RPE-u) prilikom bilo kog od ovih termina, terapija je prilagođena na 8-nedeljni interval doziranja. Komparator aflibercept je bio primenjivan svakih 8 nedelja nakon prve 3 mesečne doze.

## Rezultati

Primarni parametar praćenja efikasnosti za ova ispitivanja je bila promena najbolje korigovane oštine vida (engl. *best corrected visual acuity*, BCVA) od početka do 48. nedelje, merena skalom za slova prema ispitivanju ranog lečenja dijabetične retinopatije (engl. *early treatment diabetic retinopathy study*, ETDRS), pri čemu je primarni cilj bilo dokazati neinferiornost leka Beovu u odnosu na aflibercept. U oba ispitivanja se pokazalo da je lek Beovu (primenjen u režimu doziranja na svakih 12 nedelja ili svakih 8 nedelja) neinferioran u pogledu efikasnosti u odnosu na aflibercept 2 mg (primenjen svakih 8 nedelja). Poboljšanje oštine vida, primećeno u prvoj godini, se održalo i u drugoj godini.

Detaljni rezultati oba ispitivanja su prikazani u Tabeli 2 i na Slici 1 u nastavku.

**Tabela 2 Ishodi oštine vida u 48. i 96. nedelji u ispitivanjima faze III –HAWK i HARRIER**

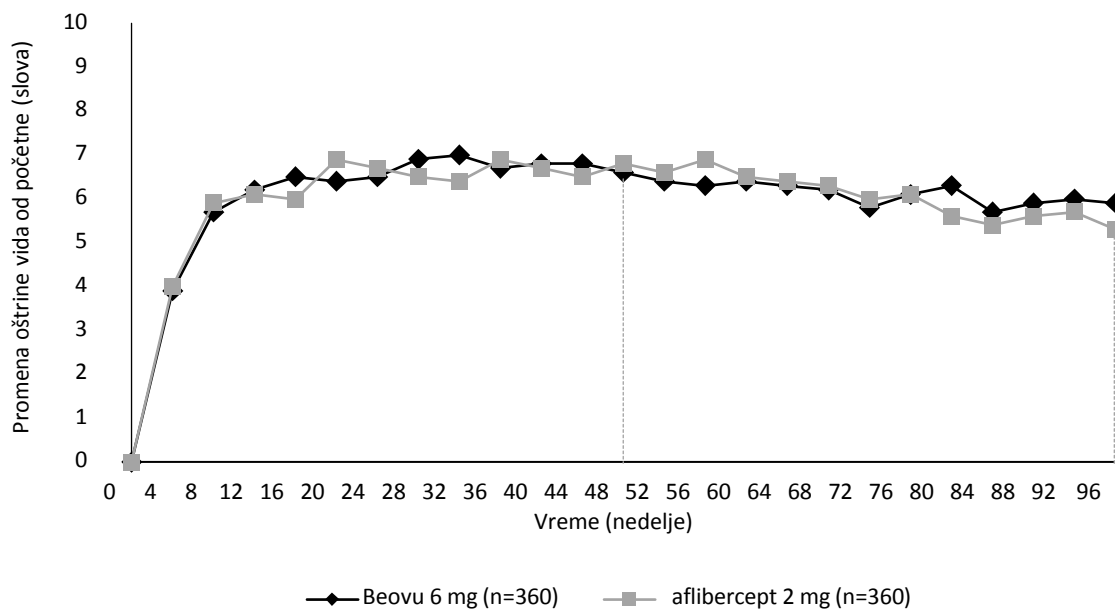
| Ishod efikasnosti   | Nedelja                  | HAWK                     |                                |  | HARRIER                  |                                |  |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------------|--|--------------------------|--------------------------------|--|
|   |                          | Beovu<br>6 mg<br>(n=360) | Aflibercept<br>2 mg<br>(n=360) | Razlika<br>(95% CI)<br>brolocizumab<br>– aflibercept | Beovu<br>6 mg<br>(n=370) | Aflibercept<br>2 mg<br>(n=369) | Razlika<br>(95% CI)<br>brolocizumab<br>– aflibercept |
| Srednja vrednost<br>promene BCVA u<br>odnosu na početnu<br>(merena skalom<br>za slova prema<br>ETDRS-u) | 48                       | 6,6<br>(SE=0,71)         | 6,8<br>(SE=0,71)               | -0,2<br>(-2,1; 1,8)<br>P<0,0001 <sup>a)</sup>        | 6,9<br>(SE=0,61)         | 7,6<br>(SE=0,61)               | -0,7<br>(-2,4; 1,0)<br>P<0,0001 <sup>a)</sup>        |
|   | 36 -<br>48 <sup>b)</sup> | 6,7<br>(SE=0,68)         | 6,7<br>(SE=0,68)               | 0,0<br>(-1,9; 1,9)<br>P<0,0001 <sup>a)</sup>         | 6,5<br>(SE=0,58)         | 7,7<br>(SE=0,58)               | -1,2<br>(-2,8; 0,4)<br>P=0,0003 <sup>a)</sup>        |
|   | 96                       | 5,9<br>(SE=0,78)         | 5,3<br>(SE=0,78)               | 0,5<br>(-1,6; 2,7)                                   | 6,1<br>(SE=0,73)         | 6,6<br>(SE=0,73)               | -0,4<br>(-2,5; 1,6)                                  |
| % pacijenata kojima<br>se povećala oštrina<br>vida za najmanje<br>15 slova                              | 48                       | 33,6                     | 25,4                           | 8,2<br>(2,2; 15,0)                                   | 29,3                     | 29,9                           | -0,6<br>(-7,1; 5,8)                                  |
|   | 96                       | 34,2                     | 27,0                           | 7,2<br>(1,4; 13,8)                                   | 29,1                     | 31,5                           | -2,4<br>(-8,8; 4,1)                                  |
| % pacijenata kojima<br>se smanjila oštrina<br>vida (%) (izgubljeno<br>≥15 slova u BCVA)                 | 48                       | 6,4                      | 5,5                            | 0,9<br>(-2,7; 4,3)                                   | 3,8                      | 4,8                            | -1,0<br>(-3,9; 2,2)                                  |
|   | 96                       | 8,1                      | 7,4                            | 0,7<br>(-3,6; 4,6)                                   | 7,1                      | 7,5                            | -0,4<br>(-3,8; 3,3)                                  |

BCVA (engl. *best corrected visual acuity*): Najbolje korigovana oštrina vida; podaci koji nedostaju ubačeni su pomoću metode zadnjeg opažanja prenesenog dalje (engl. *last observation carried forward*, LOCF)  
ETDRS (engl. *early treatment diabetic retinopathy study*): Ispitivanje ranog lečenja dijabetične retinopatije  
a) P-vrednost koja se odnosi na hipotezu o neinferiornosti uz marginu neinferiornosti od 4,0 slova.  
b) Ključni sekundarni parametar koji objašnjava razlike u terminima lečenja lekom Beovu i afliberceptom.

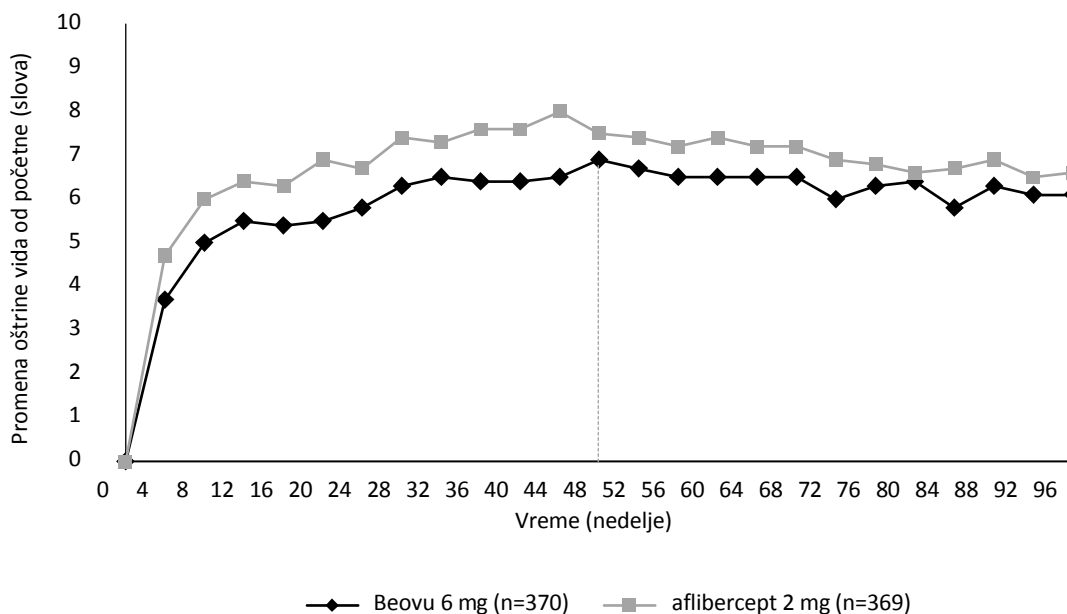


Slika 1 Srednja promena oštine vida od početka do 96. nedelje u ispitivanjima HAWK i HARRIER

### HAWK



### HARRIER



Navedena poboljšanja oštine vida su postignuta kod 56% odnosno 51% pacijenata na terapiji lekom Beovu 6 mg na 12-nedeljnom intervalu doziranja u 48. nedelji, zatim 45% odnosno 39% pacijenata u 96. nedelji u ispitivanju HAWK, odnosno ispitivanju HARRIER. Od pacijenata za koje je utvrđeno da su odgovarajući za 12-nedeljni režim doziranja tokom prvog 12-nedeljnog intervala, 85% odnosno 82% je ostalo na 12-nedeljnom intervalu doziranja do 48. nedelje. Od pacijenata na 12-nedeljnom intervalu doziranja u 48. nedelji, 82% odnosno 75% je ostalo na 12-nedeljnom intervalu doziranja do 96. nedelje.

U svakom od ispitivanja, efekti lečenja u podgrupama pogodnim za procenu (npr. uzrast, pol, rasa, početna oština vida, početna debljina retine, vrsta lezije, veličina lezije, status tečnosti) su uglavnom bili u skladu sa rezultatima u ukupnim populacijama.

Aktivnost bolesti je procenjena promenama oštine vida i/ili anatomskih parametara, uključujući CST i/ili prisustvo IRF-a/SRF-a ili sub-RPE-a. Aktivnost bolesti je procenjena tokom ispitivanja. Anatomske parametri aktivnosti bolesti su se smanjili u 48. i u 96. nedelji sa lekom Beovu u poređenju sa afliberceptom (videti odeljak Farmakodinamsko dejstvo).

Razlika u procentu pacijenata sa aktivnom bolešću u 16. nedelji je bila statistički značajna kod terapije lekom Beovu u odnosu na aflibercept (24% u odnosu na 35% u HAWK ispitivanju,  $p=0,0013$ ; 23% u odnosu na 32% u HARRIER ispitivanju,  $p=0,0021$ ).

U oba ispitivanja, lek Beovu je pokazao klinički značajna povećanja u odnosu na početne vrednosti u unapred utvrđenom sekundarnom parametru praćenja efikasnosti koji se sastojao od ishoda koje su prijavili sami pacijenti, putem Upitnika o vidnoj funkciji Nacionalnog instituta za oči (engl. *National Eye Institute Visual Function Questionnaire*, NEI VFQ-25). Opseg tih promena je bio sličan onom u objavljenim ispitivanjima, a odgovarao je povećanju za 15 slova u BCVA-u. Benefit u ishodima koje su prijavili pacijenti su se održali i u drugoj godini.

Nisu pronađene klinički značajne razlike između leka Beovu i aflibercepta u promenama ukupnog rezultata i podrezultata NEI VFQ-25 od početka do 48. nedelje (opšti vid, bol u oku, aktivnosti koje zahtevaju vid na blizinu, aktivnosti koje zahtevaju vid na daljinu, socijalno funkcionisanje, mentalno zdravlje, poteškoće s ulogama, zavisnost, upravljanje vozilima, raspoznavanje boja i periferni vid).

### Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove izuzela je od obaveze podnošenja rezultata ispitivanja leka Beovu u svim podgrupama pedijatrijske populacije u neovaskularnoj senilnoj makularnoj degeneraciji (videti odeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

Lek Beovu se primenjuje direktno u staklasto telo kako bi postigao lokalno dejstvo u oku.

### Resorpcija i distribucija

Nakon intravitrealne primene 6 mg brolocizumaba po oku, pacijentima sa neovaskularnom senilnom makularnom degeneracijom (nAMD), geometrijska srednja vrednost  $C_{max}$  slobodnog brolocizumaba u plazmi je iznosila 49,0 nanograma/mL (raspon: 8,97 do 548 nanograma/mL) i postignuta je za 1 dan.

### Biotransformacija i eliminacija

Brolocizumab je fragment monoklonskog antitela i nisu sprovedena ispitivanja metabolizma. Kao jednolančani fragment antitela, očekuje se da će se slobodni brolocizumab eliminisati dispozicijom zavisnom od vezivanja za ciljno mesto putem vezivanja na slobodni endogeni VEGF, pasivnom eliminacijom putem bubrega i metabolizmom putem proteolize.

Nakon primene intravitrealnih injekcija brolocizumab je eliminisan uz prividno sistemsko poluvreme eliminacije od 4,4 dana. Koncentracije su uglavnom bile blizu ili ispod granice kvantifikacije (<0,5 nanograma/mL) približno 4 nedelje nakon doziranja kod većine pacijenata. Brolocizumab se nije kumulirao u serumu kada se primenjivao intravitrealno svake 4 nedelje.

### Posebne populacije

#### Stariji pacijenti

Nije bilo relevantnih razlika u sistemske farmakokinetici nakon primene intravitrealne injekcije u ispitivanju na 22 pacijenta starosti od 65 do 74 godine, 18 pacijenta starosti od 75 do 84 godine i 3 pacijenta starosti  $\geq 85$  godina.

#### Oštećenje funkcije bubrega

Sistemska farmakokinetika brolocizumaba je procenjivana kod pacijenata sa nAMD-om sa normalnom funkcijom bubrega ( $\geq 90$  mL/min [n=21]), s blagim (60 do <90 mL/min [n=22]) ili umerenim (30 do <60 mL/min [n=7]) oštećenjem funkcije bubrega. Iako su srednje vrednosti sistemskog klirensa za pacijente sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega bile uglavnom manje nego kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega, nije uočen značajan uticaj blagog i umerenog oštećenja funkcije bubrega na ukupnu sistemsku izloženost brolocizumabu. Pacijenti sa teškim (<30 mL/min) oštećenjem funkcije bubrega nisu ispitivani.

#### Oštećenje funkcije jetre

Brolocizumab nije ispitivan kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre. Blago do teško oštećenje funkcije jetre ne bi trebalo da utiče na ukupnu sistemsku izloženost brolocizumabu, zato što se metabolizam odvija putem proteolize i ne zavisi od funkcije jetre.

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

Nisu sprovedena ispitivanja karcinogenog ili mutagenog potencijala brolocizumaba.

Nisu sprovedena ispitivanja reproduktivne funkcije na životinjama.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

Natrijum-citrat  
Natrijum-hidroksid (za podešavanje pH)  
Saharoza  
Polisorbat 80  
Voda za injekcije

### **6.2. Inkompatibilnost**

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lek se ne sme primenjivati sa drugim lekovima.

### **6.3. Rok upotrebe**

2 godine

### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Čuvati u frižideru (2°C - 8°C).

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u spoljašnjem pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Pre upotrebe, neotvorena bočica se može čuvati na sobnoj temperaturi (do 25°C) do 24 sata.

## **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje sadrži 0,230 mL sterilnog rastvora u staklenoj bočici sa obloženim gumenim čepom zatvorenim aluminijским zatvaračem sa ljubičastim plastičnim *flip-off* poklopcem.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna bočica, 1 tupa filterska igla (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, 5 µm) i Uputstvo za lek.

## **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Bočica sadrži više od preporučene doze od 6 mg. Zapremina koju je moguće izvući iz bočice (0,23 mL) se ne sme u potpunosti primeniti. Višak zapremine je potrebno izbaciti pre primene injekcije. Injektovanje celokupne zapremine bočice može da dovede do predoziranja. Doza injekcije se mora namestiti na liniju oznake doze od 0,05 mL, što odgovara 6 mg brolucizumaba.

Nakon što se izvadi iz frižidera, pre primene, rastvor je potrebno vizuelno pregledati. Ako sadrži vidljive čestice ili je zamućen, bočica se ne sme koristiti i moraju se slediti odgovarajući postupci za zamenu.

Sadržaj bočice i filterska igla su sterilni i samo za jednokratnu upotrebu. Ne sme se koristiti ako su pakovanje, bočica i/ili igla s filterom oštećeni ili je istekao rok upotrebe. Detaljna uputstva za upotrebu se nalaze u Uputstvu za lek.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

PREDSTAVNIŠTVO NOVARTIS PHARMA SERVICES INC. BEOGRAD (NOVI BEOGRAD),  
Omladinskih Brigada 90 A, Beograd-Novı Beograd

## **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

515-01-01625-20-001

## **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: 27.04.2021.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

April, 2021.