

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Beovu 120 mg/ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Beovu 120 mg/ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ml oplossing voor injectie bevat 120 mg brolocizumab*.

* Brolocizumab is een gehumaniseerd monoklonaal Fv-antilichaamfragment uit één keten (scFv) dat door middel van DNA-recombinatietechniek in *Escherichia coli*-cellen wordt geproduceerd.

Beovu 120 mg/ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Elke voorgevulde spuit bevat 19,8 mg brolocizumab in 0,165 ml oplossing. Dit levert een bruikbare hoeveelheid om een enkelvoudige dosis toe te dienen van 0,05 ml oplossing die 6 mg brolocizumab bevat.

Beovu 120 mg/ml oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat 27,6 mg brolocizumab in 0,23 ml oplossing. Dit levert een bruikbare hoeveelheid om een enkelvoudige dosis toe te dienen van 0,05 ml oplossing die 6 mg brolocizumab bevat.

Hulpstof met bekend effect

Elke voorgevulde spuit bevat 0,03 mg polysorbaat 80 in 0,165 ml oplossing. Dit komt overeen met 0,01 mg polysorbaat 80 per dosis (0,05 ml).

Elke injectieflacon bevat 0,05 mg polysorbaat 80 in 0,23 ml oplossing. Dit komt overeen met 0,01 mg polysorbaat 80 per dosis (0,05 ml).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectievloeistof)

Heldere tot licht opaalachtige, kleurloze tot enigszins bruingele waterige oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Beovu is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor de behandeling van

- neovasculaire (natte) leeftijdsgebonden maculadegeneratie (LMD) (zie rubriek 5.1),
- visusverslechtering als gevolg van diabetisch macula-oedeem (DME) (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Beovu moet worden toegediend door een bevoegde oogarts die ervaring heeft met intravitreale injecties.

Dosering

Natte LMD

Start van de behandeling - opladen

De aanbevolen dosering is 6 mg brolocizumab (0,05 ml oplossing), toegediend als intravitreale injectie, elke 4 weken (maandelijks) voor de eerste 3 doses. Een beoordeling van de ziekteactiviteit wordt aanbevolen 16 weken (4 maanden) na de start van de behandeling.

Als alternatief kan 6 mg brolocizumab (0,05 ml oplossing) elke 6 weken worden toegediend voor de eerste 2 doses. Een beoordeling van de ziekteactiviteit wordt aanbevolen 12 weken (3 maanden) na de start van de behandeling. Een derde dosis kan worden toegediend op basis van ziekteactiviteit, te beoordelen aan de hand van gezichtsscherpte en/of anatomische parameters in week 12.

Onderhoudsbehandeling

Na de laatste oplaaddosis, kan de arts de behandelintervallen individueel aanpassen op basis van ziekteactiviteit, te beoordelen aan de hand van gezichtsscherpte en/of anatomische parameters. Bij patiënten zonder ziekteactiviteit, moet een behandeling elke 12 weken (3 maanden) overwogen worden. Bij patiënten met ziekteactiviteit, moet een behandeling elke 8 weken (2 maanden) overwogen worden. Indien patiënten volgens een “treat-and-extend” regime worden behandeld en er geen verschijnselen van ziekteactiviteit zijn, kunnen de behandelintervallen stapsgewijs worden verlengd, totdat er opnieuw tekenen van ziekteactiviteit optreden. Het behandelinterval dient met niet meer dan 4 weken (1 maand) per keer te worden verlengd of verkort (zie rubriek 5.1). Er zijn beperkte gegevens over behandelintervallen langer dan 20 weken (5 maanden). Het behandelinterval tussen twee doses Beovu mag niet minder zijn dan elke 8 weken (2 maanden) (zie rubriek 4.4).

Indien visuele en anatomische resultaten erop duiden dat de patiënt geen baat heeft bij voortgezette behandeling, dient de behandeling met Beovu stopgezet te worden.

DME

De aanbevolen dosering is 6 mg brolocizumab (0,05 ml oplossing), toegediend als intravitreale injectie, elke 6 weken voor de eerste 5 doses.

Daarna kan de arts de behandelintervallen individueel aanpassen op basis van ziekteactiviteit, te beoordelen aan de hand van gezichtsscherpte en/of anatomische parameters. Bij patiënten zonder ziekteactiviteit, moet een behandeling elke 12 weken (3 maanden) overwogen worden. Bij patiënten met ziekteactiviteit, moet een behandeling elke 8 weken (2 maanden) overwogen worden. Na 12 maanden behandeling kunnen bij patiënten zonder ziekteactiviteit behandelintervallen tot 16 weken (4 maanden) worden overwogen (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Indien visuele en anatomische resultaten erop duiden dat de patiënt geen baat heeft bij voortgezette behandeling, dient de behandeling met Beovu stopgezet te worden.

Speciale populaties

Ouderen

Er is geen aanpassing van de dosis nodig voor patiënten ouder dan 65 jaar (zie rubriek 5.2).

Nierinsufficiëntie

Er is geen aanpassing van de dosis nodig voor patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

Leverinsufficiëntie

Brolocizumab is niet onderzocht bij patiënten met leverinsufficiëntie. Er is geen aanpassing van de dosis nodig voor patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

Pediatische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van brolocizumab bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Beovu is uitsluitend bestemd voor intravitreaal gebruik.

De oplossing voor injectie moet voorafgaand aan toediening visueel gecontroleerd worden (zie rubriek 6.6).

De intravitreale injectieprocedure moet worden uitgevoerd onder aseptische omstandigheden: dit impliceert een chirurgische desinfectie van de handen, het gebruik van steriele handschoenen, een steriel laken en een steriel ooglidspeculum (of equivalent). Steriele paracentese-uitrusting dient als voorzorgsmaatregel beschikbaar te zijn. De medische voorgeschiedenis van de patiënt voor overgevoeligheidsreacties moet zorgvuldig worden geëvalueerd voordat de intravitreale procedure wordt uitgevoerd (zie rubriek 4.3). Geschikte anesthesie en een topisch breed spectrum microbicide, om de perioculaire huid, het ooglid en het oculaire oppervlak te desinfecteren, moeten worden toegediend voorafgaand aan de injectie.

De injectienaald moet worden ingebracht in de vitreale holte 3,5 tot 4,0 mm achter de limbus, waarbij de horizontale meridiaan moet worden vermeden en de naald moet worden gericht op het midden van de oogbol. Het injectievolume van 0,05 ml wordt vervolgens langzaam ingebracht. Voor de volgende injecties wordt een andere sclerale plaats gebruikt.

Onmiddellijk na de intravitreale injectie moeten patiënten gecontroleerd worden op toename in intraoculaire druk. Een gepaste controle kan bestaan uit controle op de perfusie van de oogzenuw (papil) of tonometrie. Indien nodig, dient steriele paracentese-uitrusting beschikbaar te zijn.

Na intravitreale injectie moet aan patiënten worden uitgelegd dat zij alle symptomen die op endoftalmitis lijken (zoals oogpijn, roodheid van het oog, fotofobie, wazig zicht) direct moeten melden.

Voorgevulde spuit

De voorgevulde spuit is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik. Elke voorgevulde spuit mag uitsluitend gebruikt worden voor de behandeling van één oog.

Aangezien het volume in de voorgevulde spuit (0,165 ml) groter is dan de aanbevolen dosis (0,05 ml), moet een deel van het volume in de voorgevulde spuit worden verwijderd vóór toediening.

Het injecteren van het gehele volume van de voorgevulde spuit kan leiden tot overdosering. Druk de zuiger langzaam in totdat de rand onder de top van de rubber stop zich op één lijn bevindt met de doseringsstreep van 0,05 ml (equivalent aan 50 µl, d.w.z. 6 mg brolocizumab) om de luchtbel samen met het teveel aan geneesmiddel te verwijderen.

Injectieflacon

De injectieflacon is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik. Elke injectieflacon mag uitsluitend gebruikt worden voor de behandeling van één oog.

Aangezien het volume in de injectieflacon (0,23 ml) groter is dan de aanbevolen dosis (0,05 ml), moet een deel van het volume in de injectieflacon worden verwijderd vóór toediening.

Het injecteren van het gehele volume van de injectieflacon kan leiden tot overdosering. Om de luchtbel samen met het teveel aan geneesmiddel te verwijderen, moet de lucht voorzichtig uit de spuit worden verdreven en de dosis worden aangepast tot de doseringsstreep van 0,05 ml (equivalent aan 50 µl, d.w.z. 6 mg brolocizumab).

Voor instructies over de bereiding van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Patiënten met actieve of vermoede oculaire of perioculaire infecties.

Patiënten met actieve intraoculaire ontsteking.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Endoftalmitis, intraoculaire ontsteking, traumatisch cataract, retinale loslating, netvliesscheur, retinale vasculitis, en/of retinale vaatocclusie

Intravitreale injecties, waaronder die met Beovu, werden geassocieerd met endoftalmitis, intraoculaire ontsteking, traumatisch cataract, retinale loslating (ablatio retinae) en netvliesscheur (zie rubriek 4.8). Wanneer Beovu wordt toegediend, moeten altijd geschikte aseptische injectietechnieken worden gebruikt.

Patiënten dienen te worden geïnstrueerd om alle symptomen duidend op de hierboven genoemde voorvallen onmiddellijk te melden.

Intraoculaire ontsteking waaronder retinale vasculitis en/of retinale vaatocclusie

Intraoculaire ontsteking, waaronder retinale vasculitis en/of retinale vaatocclusie, zijn gemeld bij het gebruik van Beovu (zie rubriek 4.3 en 4.8). Een groter aantal gevallen van intraoculaire ontsteking werd waargenomen bij patiënten met aan de behandeling gerelateerde antilichamen. Na onderzoek, werden retinale vasculitis en/of retinale vaatocclusie gevonden als immuungemedieerde bijwerkingen. Intraoculaire ontsteking, waaronder retinale vasculitis en/of retinale vaatocclusie, kunnen optreden na de eerste intravitreale injectie en op elk moment tijdens de behandeling. Deze bijwerkingen werden vaker waargenomen bij het begin van de behandeling.

In de klinische studies kwamen deze bijwerkingen vaker voor bij vrouwelijke patiënten die met Beovu werden behandeld dan bij mannelijke patiënten (bv. 5,3% vrouwen versus 3,2% mannen in HAWK en HARRIER) en bij Japanse patiënten.

Bij patiënten die deze bijwerkingen ontwikkelen, moet de behandeling met Beovu worden stopgezet en moeten de bijwerkingen onmiddellijk worden behandeld. Patiënten behandeld met Beovu met een medische voorgeschiedenis van intraoculaire ontsteking en/of retinale vaatocclusie (binnen de 12 maanden vóór de eerste brolocizumab-injectie) moeten nauwlettend worden gevolgd, aangezien er een hoger risico bestaat op het ontwikkelen van retinale vasculitis en/of retinale vaatocclusie bij deze patiënten.

Het interval tussen twee Beovu doses tijdens de onderhoudsbehandeling mag niet minder dan 8 weken bedragen, gezien de hogere incidentie van intraoculaire ontsteking (waaronder retinale vasculitis) en retinale vaatocclusie bij patiënten met natte LMD (nLMD) die elke 4 weken een onderhoudsdosis Beovu kregen in een klinische studie vergeleken met patiënten die elke 8 of 12 weken een onderhoudsdosis Beovu kregen in de klinische fase III-registratiestudies.

Toenames in intraoculaire druk

Tijdelijke toenames in intraoculaire druk zijn waargenomen binnen 30 minuten na intravitreale injectie met vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF) remmers, waaronder brolocizumab (zie rubriek 4.8). Speciale voorzorg is noodzakelijk bij patiënten met slecht gecontroleerd glaucoom (injecteer geen Beovu als de intraoculaire druk ≥ 30 mmHg is). Zowel de intraoculaire druk als de perfusie van de oogzenuw (papil) moeten worden gecontroleerd en op een geschikte manier onder controle worden gehouden.

Bilaterale behandeling

De veiligheid en werkzaamheid van gelijktijdig toediening van brolocizumab in beide ogen zijn niet onderzocht.

Immunogeniciteit

Aangezien dit een therapeutisch eiwit is, bestaat er de mogelijkheid op immunogeniciteit met brolocizumab (zie rubriek 4.8). Patiënten dienen te worden geïnstrueerd dat zij hun arts waarschuwen als zij symptomen ontwikkelen, zoals oogpijn of toegenomen ongemak, verergering van de roodheid van het oog, wazig of verminderd zicht, een toegenomen aantal kleine deeltjes in hun zicht, of verhoogde gevoeligheid voor licht (zie rubriek 4.8).

Gelijktijdig gebruik van andere anti-VEGF-middelen

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gelijktijdig gebruik van Beovu met andere anti-VEGF-geneesmiddelen in hetzelfde oog. Brolocizumab mag niet tegelijk met andere anti-VEGF-geneesmiddelen worden toegediend (systemisch of oculair) (zie rubriek 4.5).

Onthouding van behandeling

Bij intravitreale anti-VEGF-behandelingen mag de dosis niet worden toegediend en mag de behandeling niet eerder dan de volgende ingeplande behandeling worden hervat, in het geval van:

- een afname in de best gecorrigeerde gezichtsscherpte (BCVA) van ≥ 30 letters vergeleken met de laatste beoordeling van de gezichtsscherpte;
- een netvliesscheur;
- een subretinale bloeding betreffende het centrum van de fovea, of als de grootte van de bloeding $\geq 50\%$ van de totale laesie-oppervlakte is;
- een uitgevoerde of geplande intraoculaire chirurgie in de afgelopen of komende 28 dagen.

Retinale pigmentepitheelscheur

Tot de risicofactoren, geassocieerd met de ontwikkeling van een retinale pigmentepitheelscheur na anti-VEGF-behandeling voor nLMD, behoren een grote en/of hoge loslating van het retinale pigmentepitheel. Wanneer behandeling met brolocizumab wordt gestart, is voorzichtigheid geboden bij patiënten met deze risicofactoren voor retinale pigmentepitheelscheuren.

Regmatogene retinale loslating of maculagaten

De behandeling moet worden stopgezet bij patiënten met een regmatogene retinale loslating of met maculagaten van stadium 3 of 4.

Systemische reacties na intravitreaal gebruik

Systemische bijwerkingen, waaronder niet-oculaire bloedingen en arteriële trombo-embolische voorvallen, zijn gemeld na intravitreale injectie met VEGF-remmers en er is een theoretisch risico dat deze verband kunnen houden met VEGF-remming. Er zijn beperkte gegevens over de veiligheid in de behandeling van patiënten met LMD en DME die een voorgeschiedenis van een beroerte, transiënte

ischemische aanval of myocardinfarct in de afgelopen 3 maanden hebben. Voorzichtigheid is geboden wanneer zulke patiënten worden behandeld.

Populaties waarover beperkte gegevens bekend zijn

Er is beperkte ervaring met de behandeling met Beovu bij diabetespatiënten met een HbA1c hoger dan 10% of met proliferatieve diabetische retinopathie. Er is ook geen ervaring met behandeling met Beovu bij diabetespatiënten met niet-gecontroleerde hypertensie. Met dit gebrek aan informatie moet door de arts rekening worden gehouden bij de behandeling van dergelijke patiënten.

Bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Bevat polysorbaat 80

Dit medicijn bevat 0,01 mg polysorbaat 80 per dosis (0,05 ml). Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken. Patiënten dienen te worden geïnstrueerd hun arts te informeren als ze bekende allergieën hebben.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste één maand na de laatste dosis wanneer de behandeling met brolucizumab wordt gestopt.

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van brolucizumab bij zwangere vrouwen. Een onderzoek bij zwangere cynomolgusapen duidde niet op schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Alhoewel de systemische blootstelling aan brolucizumab na oculaire toediening zeer laag is, is er als gevolg van het werkingsmechanisme toch een potentieel risico voor de embryofetale ontwikkeling. Daarom mag brolucizumab niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij het verwachte voordeel opweegt tegen het potentiële risico voor de foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of brolucizumab in de moedermelk wordt uitgescheiden. In een onderzoek naar reproductietoxiciteit werd brolucizumab niet gedetecteerd in de moedermelk of in het serum van zuigelingen van cynomolgusapen (zie rubriek 5.3). Risico voor pasgeborenen/zuigelingen die borstvoeding krijgen kan niet worden uitgesloten. Brolucizumab wordt niet aanbevolen tijdens borstvoeding en borstvoeding mag niet gestart worden gedurende ten minste één maand na de laatste dosis wanneer de behandeling met brolucizumab wordt gestopt. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met brolucizumab moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er is geen onderzoek naar de voortplanting of vruchtbaarheid uitgevoerd. Er is aangetoond dat VEGF-remming invloed heeft op de follikelontwikkeling, de werking van het corpus luteum en de vruchtbaarheid. Op basis van het werkingsmechanisme van VEGF-remmers is er een potentieel risico voor de voortplanting bij vrouwen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Beovu heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen door eventuele tijdelijke gezichtsstoornissen na intravitreale injectie en het bijhorende oogonderzoek. Patiënten mogen niet rijden of machines bedienen totdat het zicht voldoende is hersteld.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Natte LMD

Voor natte LMD bestond de veiligheidspopulatie in twee fase III-studies in totaal uit 1.088 met brolicizumab behandelde patiënten. Van hen werden 730 patiënten behandeld met de aanbevolen dosis van 6 mg.

De vaakst gemelde bijwerkingen waren verminderde gezichtsscherpte (7,3%), cataract (7,0%), conjunctivale bloeding (6,3%) en zwevers/mouches volantes (5,1%).

De meest ernstige bijwerkingen waren blindheid (0,8%), endoftalmitis (0,7%), retinale arteriële vaatocclusie (0,8%) en retinale loslating (0,7%).

DME

Voor DME bestond de veiligheidspopulatie in twee fase III-studies in totaal uit 558 met brolicizumab behandelde patiënten. Van hen werden 368 patiënten behandeld met de aanbevolen dosis van 6 mg.

De vaakst gemelde bijwerkingen waren cataract (9,0%), conjunctivale bloeding (6,5%) en verhoogde intraoculaire druk (5,4%).

De ernstigste bijwerkingen waren cataract (9,0%), retinale vaatocclusie (1,1%), retinale arteriële occlusie (0,8%) en endoftalmitis (0,5%).

Tabellijst van bijwerkingen

De bijwerkingen die werden ervaren na toediening van Beovu in klinische studies staan samengevat in tabel 1 hieronder.

De bijwerkingen (tabel 1) zijn gerangschikt volgens de MedDRA systeem/orgaanklasse. Binnen elke systeem/orgaanklasse zijn de bijwerkingen gerangschikt naar frequentie met de meest voorkomende eerst. De frequentie categorie voor elke bijwerking is gebaseerd op de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1 Samenvatting van bijwerkingen in klinische studies

MedDRA Systeem/orgaanklasse	Frequentie categorie*
Immuunsysteemaandoeningen	
Overgevoeligheid (met inbegrip van urticaria, huiduitslag, pruritus, erytheem)	Vaak
Oogaandoeningen	
Verminderde gezichtsscherpte	Vaak
Retinale bloeding	Vaak
Uveïtis	Vaak
Iridocyclitis	Vaak
Iritis	Vaak
Retinale vaatocclusie	Vaak
Glasvochtbloeding	Vaak
Glasvochtloslating	Vaak
Netvliesscheur	Vaak
Cataract	Vaak
Conjunctivale bloeding	Vaak
Zwevers/mouches volantes	Vaak
Oogpijn	Vaak
Toename intraoculaire druk	Vaak
Conjunctivitis	Vaak
Retinale pigmentepitheelscheur	Vaak
Wazig zicht	Vaak
Abrasie van de cornea	Vaak
Keratitis punctata	Vaak
Blindheid	Soms
Endoftalmitis	Soms
Retinale loslating	Soms
Conjunctivale hyperemie	Soms
Toegenomen traanvorming	Soms
Abnormaal gevoel in het oog	Soms
Loslating van het retinale pigmentepitheel	Soms
Vitritis	Soms
Ontsteking in de voorste oogkamer	Soms
Flare van de voorste oogkamer	Soms
Cornea-oedeem	Soms
Retinale vasculitis	Soms
Scleritis**	Soms
*De frequentie categorie voor elke bijwerking is gebaseerd op de meest conservatieve incidentie van gepoolde nLMD- of gepoolde DME-fase III-registratiestudies.	
**omvat episcleritis	

Beschrijving van de geselecteerde bijwerkingen

Immunogeniciteit

Er is een kans op een immuunrespons bij patiënten die met Beovu worden behandeld.

Natte LMD

Na toediening van Beovu gedurende 88 weken werden bij 23–25% van de patiënten aan de behandeling gerelateerde antilichamen tegen brolocizumab gedetecteerd.

DME

Na toediening van Beovu gedurende 96 weken werden bij 16–23% van de patiënten aan de behandeling gerelateerde antilichamen tegen brolocizumab gedetecteerd.

Bij LMD- en DME-patiënten met aan de behandeling gerelateerde antilichamen werd een groter aantal bijwerkingen met betrekking tot intraoculaire ontsteking waargenomen. Na onderzoek bleken retinale vasculitis en/of retinale vaatocclusie, doorgaans in aanwezigheid van intraoculaire ontsteking, immuungemedieerde bijwerkingen gerelateerd aan blootstelling aan Beovu (zie rubriek 4.4). Antilichamen tegen brolocizumab werden niet geassocieerd met een invloed op de klinische werkzaamheid.

Productklasse-gerelateerde bijwerkingen

Er is een theoretisch risico op arteriële trombo-embolische voorvallen, waaronder beroerte en myocardinfarct, na intravitreaal gebruik van VEGF-remmers. Er was een lage incidentie van arteriële trombo-embolische voorvallen tijdens de klinische onderzoeken met brolocizumab bij patiënten met LMD en DME. Er waren geen belangrijke opmerkelijke verschillen tussen de groepen behandeld met brolocizumab en comparator.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Overdosering met een groter dan aanbevolen injectievolume kan de intraoculaire druk doen toenemen. In het geval van overdosering moet de intraoculaire druk daarom worden gecontroleerd en moet, indien de behandelend arts dit noodzakelijk acht, passende behandeling worden gestart.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Ophthalmologica, antineovascularisatie middelen, ATC-code: S01LA06

Werkingsmechanisme

Brolocizumab is een gehumaniseerd monoklonaal Fv-antilichaamfragment uit één keten (scFv) met een molecuulgewicht van ~26 kDa.

Verhoogde signaaloverdracht via de vasculaire endotheliale groeifactor A (VEGF-A) is geassocieerd met pathologische oculaire angiogenese en retinaal oedeem. Brolocizumab bindt met een hoge affiniteit aan VEGF-A-isovormen (bijvoorbeeld VEGF₁₁₀, VEGF₁₂₁ en VEGF₁₆₅) en voorkomt daarmee dat VEGF-A zich bindt aan zijn receptoren VEGFR-1 en VEGFR-2. Door de binding van VEGF-A te remmen, onderdrukt brolocizumab endotheliale celproliferatie, waardoor pathologische neovascularisatie wordt verminderd en de vasculaire doorlaatbaarheid afneemt.

Farmacodynamische effecten

Natte LMD

In de HAWK en HARRIER studies werd ziekteactiviteit bepaald op basis van anatomische parameters gerelateerd aan lekkage van bloed en vocht die kenmerkend zijn voor choroïdale neovascularisatie (CNV). Deze parameters werden als uitgangspunt genomen voor de beslissingen van de behandeling. Reeds 4 weken na het starten van de behandeling en tot week 48 en week 96 werden afnames in centrale retinadikte (CRD) en vermindering van de aanwezigheid van intraretinaal/subretinaal vocht (IRV/SRV) of subretinaal pigmentepitheel (sub-RPE)-vocht waargenomen bij patiënten die met Beovu werden behandeld.

In week 16 was de afname in CRD statistisch significant in de groep behandeld met Beovu versus die behandeld met aflibercept in beide studies (HAWK: -161 versus -134 micron; HARRIER: -174 versus -134 micron). De daling ten opzichte van baseline in CRD was ook statistisch significant in week 48 (HAWK: -173 versus -144 micron; HARRIER: -194 versus -144 micron), en hield aan tot het einde van beide studies in week 96 (HAWK: -175 versus -149 micron; HARRIER: -198 versus -155 micron).

In week 16 was het verschil in percentage patiënten met IRV en/of SRV statistisch significant met de Beovu behandelde groep versus de groep behandeld met aflibercept in beide studies (HAWK: 34% versus 52%; HARRIER: 29% versus 45%). Dit verschil was ook statistisch significant in week 48 (HAWK: 31% versus 45%; HARRIER: 26% versus 44%) en hield aan tot het einde van elke studie in week 96 (HAWK: 24% versus 37%; HARRIER: 24% versus 39%).

In week 16 was het verschil in percentage patiënten met sub-RPE-vocht statistisch significant met de Beovu behandelde groep versus de met aflibercept behandelde groep in beide studies (HAWK: 19% versus 27%; HARRIER: 16% versus 24%). Dit verschil was ook statistisch significant in week 48 (HAWK: 14% versus 22%; HARRIER: 13% versus 22%) en hield aan tot het einde van elke studie in week 96 (HAWK: 11% versus 15%; HARRIER: 17% versus 22%).

In deze studies werden, bij met Beovu behandelde patiënten, al na 12 weken en in week 48 en 96 na de start van de behandeling afnames in de grootte van de CNV-laesie waargenomen.

DME

In de KESTREL en KITE studies werd ziekteactiviteit bepaald op basis van veranderingen in aan DME gerelateerde anatomische parameters die als uitgangspunt werden genomen voor beslissingen omtrent de behandeling. Reeds 4 weken na het starten van de behandeling en tot week 52 werden afnames in CRD en vermindering van de aanwezigheid van IRV/SRV waargenomen bij patiënten die met Beovu werden behandeld. Deze afnames werden behouden tot week 100.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Natte LMD

De werkzaamheid en veiligheid van Beovu werden beoordeeld in twee gerandomiseerde, multicenter, dubbelblinde, actief gecontroleerde fase III-studies (HAWK en HARRIER) bij patiënten met neovasculaire (natte) LMD. In deze studies werden in totaal 1.817 patiënten twee jaar lang behandeld (1.088 met Beovu en 729 met comparator aflibercept). De leeftijd van de patiënten varieerde van 50 tot 97 jaar, met een gemiddelde leeftijd van 76 jaar.

In beide studies werden brolocizumab-patiënten na de eerste drie maandelijkse doses (week 0, 4 en 8) om de 12 weken behandeld, met de optie van aanpassing naar een doseringsinterval van 8 weken op basis van ziekteactiviteit. De ziekteactiviteit werd tijdens het eerste 12-weekse interval (in week 16 en 20) en bij elk volgend gepland 12-wekelijks behandlungsbezoek door een arts beoordeeld. Bij patiënten die tijdens deze bezoeken ziekteactiviteit vertoonden (bijv. verminderde gezichtsscherpte, toegenomen CRD en/of aanwezigheid van IRV/SRV of sub-RPE vocht) werd een 8-wekelijks behandelingsinterval ingesteld. De comparator aflibercept werd om de 8 weken toegediend na de eerste 3 maandelijkse doses.

Resultaten

Het primaire effectiviteitseindpunt voor de studies was de verandering ten opzichte van baseline in best gecorrigeerde gezichtsscherpte (BCVA) tot week 48, gemeten aan de hand van de “early treatment diabetic retinopathy study” (ETDRS) letterscore, waarbij de primaire doelstelling het aantonen van non-inferioriteit van Beovu ten opzichte van aflibercept was. In beide studies vertoonde Beovu (toegediend in een schema van om de 12 weken of om de 8 weken) non-inferieure effectiviteit ten opzichte van aflibercept 2 mg (om de 8 weken toegediend). De in het eerste jaar waargenomen toenames in de gezichtsscherpte hielden aan in het tweede jaar.

Gedetailleerde resultaten van beide studies staan in tabel 2 en in figuur 1 hieronder weergegeven.

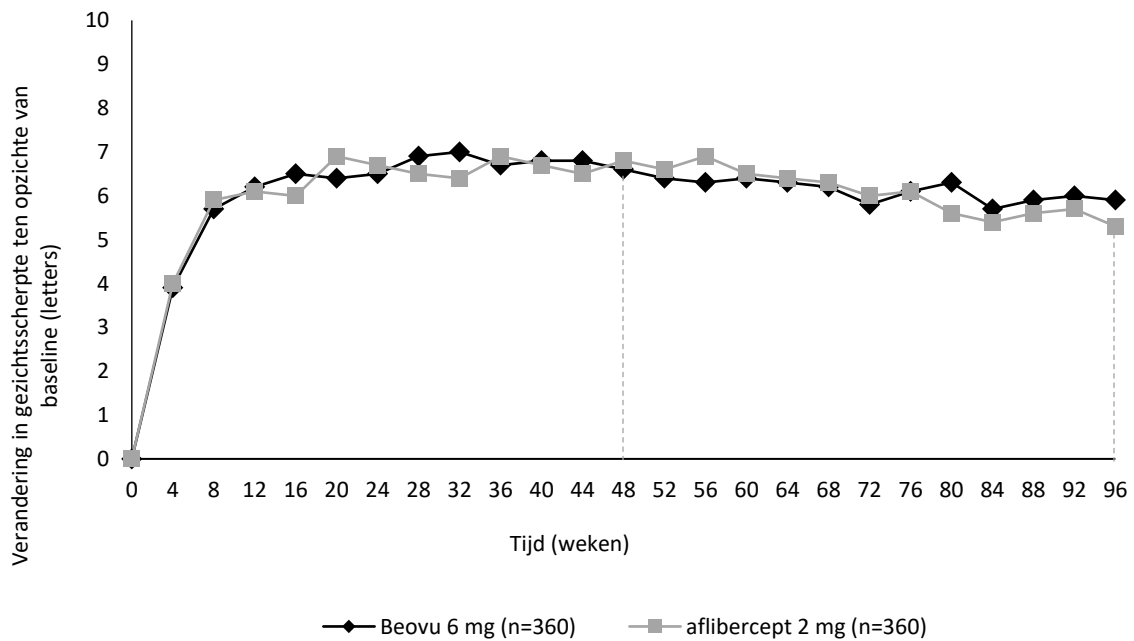
Tabel 2 Resultaten van de gezichtsscherpte in week 48 en 96 in fase III-studies HAWK en HARRIER

Effectiviteitsuitkomst	Week	HAWK			HARRIER		
		Beovu (n=360)	Aflibercept 2 mg (n=360)	Vershil (95% BI) brolocizumab – aflibercept	Beovu (n=370)	Aflibercept 2 mg (n=369)	Vershil (95% BI) brolocizumab – aflibercept
Gemiddelde verandering ten opzichte van baseline in BCVA (gemeten aan de hand van ETDRS-letterscore)	48	6,6 (SD=0,71)	6,8 (SD=0,71)	-0,2 (-2,1; 1,8) P<0,0001 ^{a)}	6,9 (SD=0,61)	7,6 (SD=0,61)	-0,7 (-2,4; 1,0) P<0,0001 ^{a)}
	36 – 48 ^{b)}	6,7 (SD=0,68)	6,7 (SD=0,68)	0,0 (-1,9; 1,9) P<0,0001 ^{a)}	6,5 (SD=0,58)	7,7 (SD=0,58)	-1,2 (-2,8; 0,4) P=0,0003 ^{a)}
	96	5,9 (SD=0,78)	5,3 (SD=0,78)	0,5 (-1,6; 2,7)	6,1 (SD=0,73)	6,6 (SD=0,73)	-0,4 (-2,5; 1,6)
% patiënten bij wie de visus met ten minste 15 letters toenam	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)
% patiënten bij wie de gezichtsscherpte (%) afnam (BCVA-afname van ≥ 15 letters)	48	6,4	5,5	0,9 (-2,7; 4,3)	3,8	4,8	-1,0 (-3,9; 2,2)
	96	8,1	7,4	0,7 (-3,6; 4,6)	7,1	7,5	-0,4 (-3,8; 3,3)

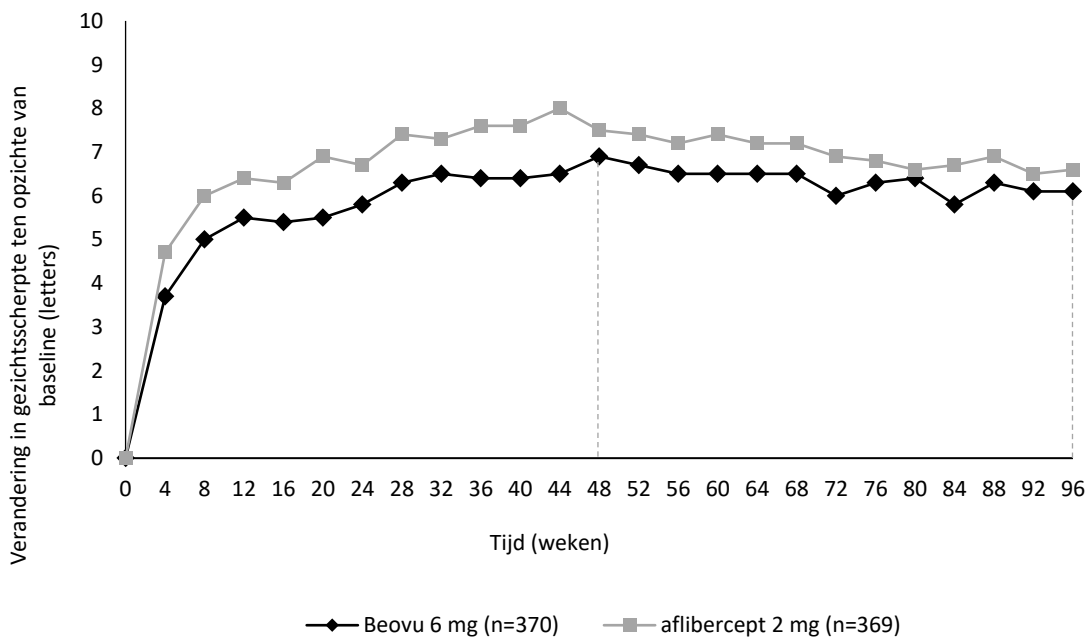
BCVA: best gecorrigeerde gezichtsscherpte; ontbrekende gegevens worden ingevoerd met behulp van de methode 'last observation carried forward' (LOCF)
SD: Standaarddeviatie
ETDRS: “early treatment diabetic retinopathy study”
^{a)} P-waarde die verwijst naar de non-inferioriteitshypothese met een non-inferioriteitsmarge van 4,0 letters.
^{b)} Belangrijkste secundaire eindpunt, dat de verschillen in timing van behandelingen met Beovu en aflibercept verklaart.

Figuur 1 Gemiddelde verandering in gezichtsscherpte ten opzichte van baseline tot week 96 in de studies HAWK en HARRIER

HAWK



HARRIER



Deze toenames in gezichtsscherpte werden bereikt met 56% en 51% van de patiënten die met Beovu werden behandeld op een 12-weeks doseringsinterval in week 48, en met 45% en 39% van de patiënten in week 96 in respectievelijk HAWK en HARRIER. Van de patiënten die tijdens het eerste 12-wekelijkse interval als geschikt werden geïdentificeerd voor het 12-wekelijkse schema, hield 85% en 82% tot week 48 het 12-wekelijkse interval aan. Van de patiënten die in week 48 met een 12-wekelijkse interval werden behandeld, hield 82% en 75% tot week 96 het 12-wekelijkse interval aan.

De behandelingseffecten in evalueerbare subgroepen (bijv. leeftijd, geslacht, ras, gezichtsscherpte bij baseline, retinale dikte bij baseline, laesietype, laesiegrootte, vochtstatus) kwamen in elke studie over

het algemeen overeen met de resultaten in de totale populaties.

De ziekteactiviteit werd beoordeeld aan de hand van veranderingen in gezichtsscherpte en/of anatomische parameters, waaronder CRD en/of aanwezigheid van IRV/SRV of sub-RPE vocht. De ziekteactiviteit werd gedurende de studies beoordeeld. Anatomische ziekteactiviteit parameters waren in week 48 en in week 96 afgenomen voor Beovu in vergelijking met aflibercept (zie “Farmacodynamische effecten”).

Het percentage verschil in patiënten met ziekteactiviteit in week 16 was statistisch significant met Beovu versus aflibercept (24% versus 35% in HAWK, $p=0,0013$; 23% versus 32% in HARRIER, $p=0,0021$).

In beide studies vertoonde Beovu, ten opzichte van baseline, een klinisch relevante toename ten opzichte van in het vooraf gedefinieerde secundaire effectiviteitseindpunt op patiënten gerapporteerde uitkomsten, gemeten via de “National Eye Institute Visual Function Questionnaire” (NEI VFQ-25). Deze was vergelijkbaar met die welke in gepubliceerde studies gezien werden, wat overeenkwam met een toename in BCVA van 15 letters. Voordelen van door de patiënt gerapporteerde resultaten uitkomsten hielden in het tweede jaar aan.

Er werden geen klinisch relevante verschillen gevonden tussen Beovu en aflibercept in veranderingen ten opzichte van baseline tot week 48 in de totaalscore van de NEI VFQ-25 en subschalen (algemene visus, oogpijn, activiteiten dichtbij, activiteiten op afstand, sociaal functioneren, geestelijke gezondheid, rol beperkingen, afhankelijkheid, rijden, kleurenzicht en perifeer zicht).

De resultaten van de Beovu-armen van de HAWK- en HARRIER-studies, waarbij Beovu om de 4 weken (maandelijks) werd toegediend voor de eerste 3 doses (opladen) gevolgd door onderhoudsdoses om de 12 of 8 weken, werden gerepliceerd in een simulatiestudie met populatiefarmacokinetisch/-farmacodynamisch model waarbij Beovu elke 6 weken werd toegediend voor de eerste 2 of 3 doses (opladen) gevolgd door onderhoudsdoses om de 12 of 8 weken.

Een “treat-and-extend” doseringsregime voor de onderhoudsfase werd onderzocht in de TALON-studie, een 64 weken durende, tweearmige, gerandomiseerde, dubbelblinde, multicenter, fase IIIb-studie waarin de werkzaamheid en veiligheid van Beovu werden beoordeeld in vergelijking met aflibercept 2 mg bij patiënten met nAMD.

737 patiënten werden in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd naar een van de twee behandelingsarmen, ofwel brolocizumab 6 mg of aflibercept 2 mg. Patiënten in beide behandelingsarmen kregen eenmaal per 4 weken een dosis toegediend voor de eerste 3 injecties en vervolgens één injectie na 8 weken. Daarna waren de behandelintervallen ofwel elke 8 weken, elke 12 weken, of elke 16 weken tot week 60 of 62.

De gemiddelde verandering in BCVA ten opzichte van baseline in week 64 was +4,7 ETDRS-letters versus +4,9 ETDRS-letters voor respectievelijk Beovu en aflibercept 2 mg.

De resultaten van de behandelintervallen in week 64 zijn weergegeven in tabel 3.

Tabel 3 Laatste behandelinterval zonder ziekteactiviteit: percentage patiënten in week 64

Interval (weken)	Studiearm	
	Brolucizumab 6 mg n=366	Aflibercept 2 mg n=368
4	23,2%	41,8%
8	26,0%	22,0%
12	22,4%	23,9%
16	28,4%	12,2%

255 proefpersonen die de TALON-studie hadden voltooid, werden ingesloten in een 56 weken durende open-label, éénarmige verlengingsstudie van TALON en behandeld met een brolicizumab “treat-and-extend” doseringsregime zonder een oplaadfase en met een maximaal behandelinterval van maximaal 20 weken.

In week 56 had meer dan 50% van de 237 proefpersonen die minstens 2 injecties hadden gekregen een behandelinterval van 16 weken (24,9%) of 20 weken (28,7%) en vertoonden zij geen ziekteactiviteit, terwijl de gezichtsscherpte gedurende de hele studie behouden bleef.

DME

De werkzaamheid en veiligheid van Beovu werden beoordeeld in twee gerandomiseerde, multicenter, dubbelblinde, actief gecontroleerde fase III-studies (KESTREL en KITE) bij patiënten met visusverslechtering als gevolg van diabetisch macula-oedeem. In deze studies werden in totaal 926 patiënten gedurende twee jaar behandeld (558 met Beovu en 368 met aflibercept 2 mg). De leeftijd van de patiënten varieerde van 23 tot 87 jaar, met een gemiddelde leeftijd van 63 jaar.

In beide studies werden brolicizumab-patiënten na de eerste vijf doses (week 0, 6, 12, 18 en 24) om de 12 weken behandeld, met de optie van aanpassing naar een doseringsinterval van 8 weken op basis van ziekteactiviteit. De ziekteactiviteit werd tijdens het eerste 12-weekse interval (in week 32 en 36) en bij elk volgend gepland behandelingsbezoek door een arts beoordeeld. Bij patiënten die tijdens deze bezoeken ziekteactiviteit vertoonden (bijv. verminderde gezichtsscherpte, toegenomen CRD) werd een behandelingsinterval om de 8 weken ingesteld. In jaar 2 van KITE kon bij patiënten die geen ziekteactiviteit vertoonden het behandelinterval worden verlengd naar 16 weken. De comparator aflibercept werd om de 8 weken toegediend na de eerste 5 maandelijkse doses.

Resultaten

Het primaire effectiviteitseindpunt voor de studies was de verandering ten opzichte van baseline in BCVA tot week 52, gemeten aan de hand van de ETDRS letterscore, waarbij de primaire doelstelling het aantonen van non-inferioriteit van Beovu ten opzichte van aflibercept 2 mg was. In beide studies vertoonde Beovu (toegediend in een schema van om de 12 weken of om de 8 weken) non-inferieure effectiviteit ten opzichte van aflibercept 2 mg (om de 8 weken toegediend).

De resultaten van KESTREL en KITE toonden ook de non-inferioriteit aan van Beovu ten opzichte van aflibercept 2 mg voor het belangrijkste secundaire eindpunt (gemiddelde verandering in BCVA ten opzichte van baseline over de periode van week 40 tot week 52).

De toenames in de gezichtsscherpte die in het eerste jaar werden waargenomen, bleven behouden in het tweede jaar.

Gedetailleerde resultaten van beide studies staan in tabel 4 en in figuur 2 hieronder weergegeven.

Tabel 4 Resultaten van de gezichtsscherpte in week 52 en 100 in fase III-studies KESTREL en KITE

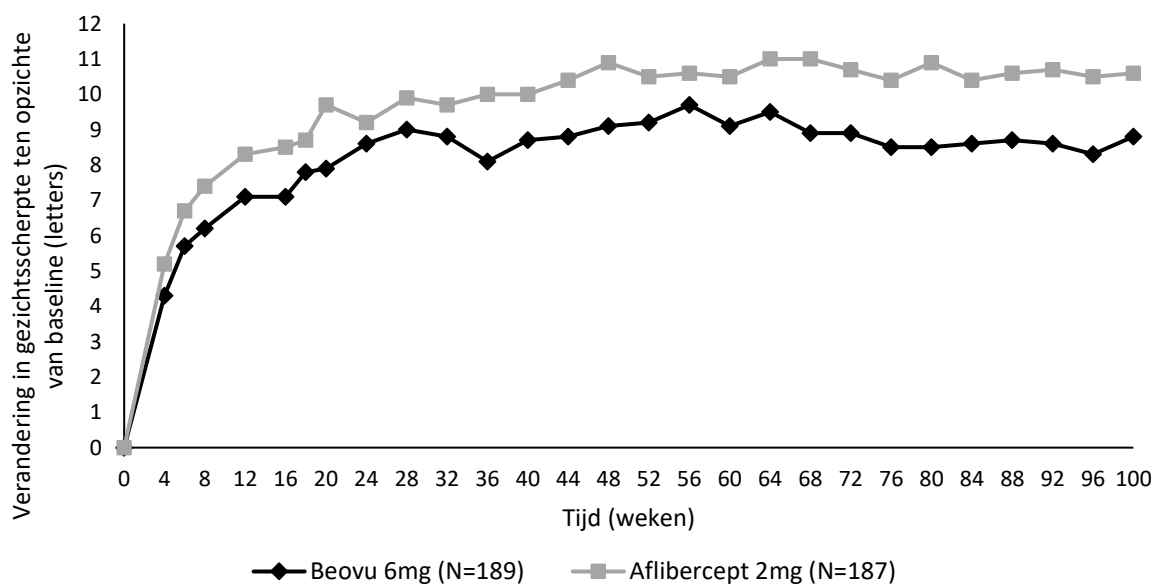
Effectiviteitsuitkomst	Week	KESTREL			KITE		
		Beovu (n=189)	Aflibercept 2 mg (n=187)	Vershil (95% BI) brolicizumab – aflibercept	Beovu (n=179)	Aflibercept 2 mg (n=181)	Vershil (95% BI) brolicizumab – aflibercept
Gemiddelde verandering ten opzichte van baseline in BCVA (gemeten aan de hand van ETDRS-letterscore) – LS-gemiddelde (SD)	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)

Toename van ten minste 15 letters in BCVA ten opzichte van baseline, of BCVA \geq 84 letters (%)	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)

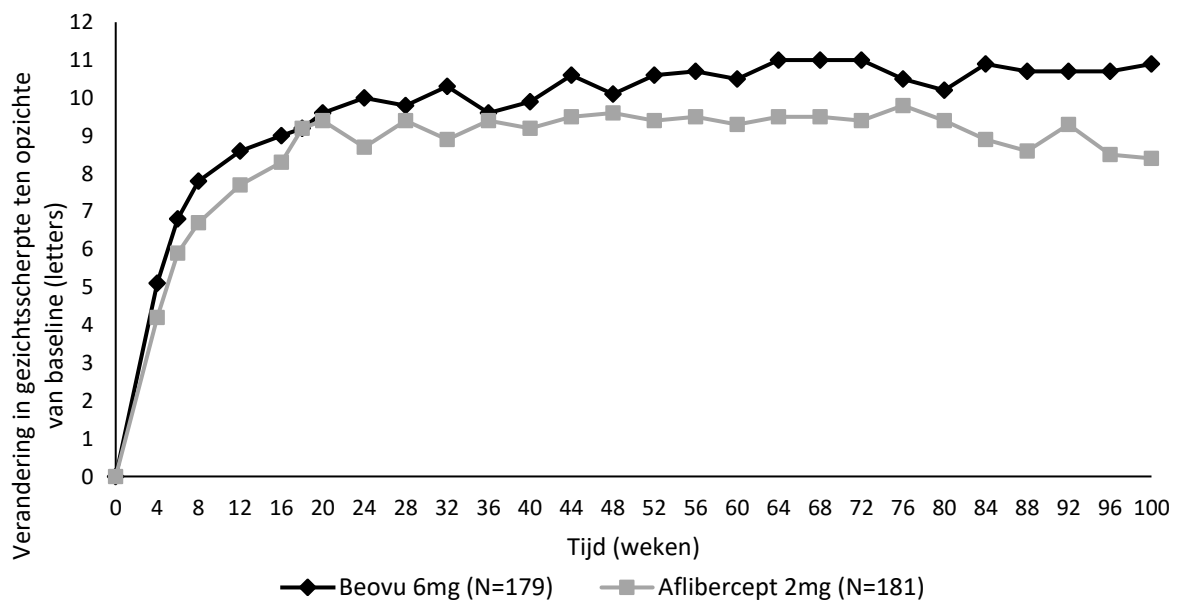
BCVA: best gecorrigeerde gezichtsscherpte; BCVA-beoordelingen na het begin van alternatieve DME-behandeling in het onderzoeksoog werden gecensureerd en vervangen door de laatste waarde van voor het begin van deze alternatieve behandeling.
ETDRS: "early treatment diabetic retinopathy"
LS: Kleinste-kwadraat
SD: Standaarddeviatie
^a P-waarde die verwijst naar de non-inferioriteitshypothese met een non-inferioriteitsmarge van 4,0 letters

Figuur 2 Gemiddelde verandering in gezichtsscherpte ten opzichte van baseline tot week 100 in de studies KESTREL en KITE

KESTREL



KITE



Deze toenames in gezichtsscherpte werden in week 52 bereikt bij 55% en 50% van de met Beovu behandelde patiënten op een 12-weeks doseringsinterval, en in week 100 bij 44% en 37% van de met Beovu behandelde patiënten op een 12-weeks of 12-weeks/16-weeks doseringsinterval in respectievelijk KESTREL en KITE. Van de patiënten die tijdens het eerste 12-weekse interval als geschikt werden geïdentificeerd voor 12-wekelijkse behandeling, bleef ongeveer 70% van de patiënten tot week 100 op ten minste het 12-weekse interval in beide studies. In KITE werd 25% van de patiënten behandeld met Beovu op een 16-weeks doseringsinterval in week 100.

De behandelingseffecten in evalueerbare subgroepen (bijv. leeftijd, geslacht, HbA1c bij baseline, gezichtsscherpte bij baseline, centrale retinadikte bij baseline, DME laesietype, duur van DME sinds de diagnose, retinale vochtstatus) kwamen in elke studie over het algemeen overeen met de resultaten in de totale populaties.

In KESTREL en KITE werd de ziekteactiviteit gedurende de studies beoordeeld aan de hand van veranderingen in gezichtsscherpte en/of anatomische parameters, waaronder CRD en/of aanwezigheid van IRV/SRV. De afname in CRD ten opzichte van baseline bleef behouden tot week 100. In week 100 was het percentage patiënten met IRV/SRV lager bij patiënten behandeld met Beovu (42% KESTREL en 41% KITE) in vergelijking met patiënten behandeld met aflibercept 2 mg (54% KESTREL en 57% KITE).

De “Diabetic retinopathy severity score” (DRSS) werd beoordeeld in de KESTREL en de KITE studies. Bij baseline had 98,1% van de patiënten in zowel de KESTREL als de KITE studie meetbare DRSS-scores. Op basis van de gepoolde analyse vertoonde Beovu non-inferioriteit ten opzichte van aflibercept 2 mg in het deel van de patiënten met in week 52 een verbetering in DRSS van ten minste 2 stappen ten opzichte van baseline, bij gebruik van een non-inferioriteitsmarge van 10%. Geschatte proporties bij Beovu en aflibercept 2 mg waren respectievelijk 28,9% en 24,9%, hetgeen resulteerde in een behandelverschil van 4,0% (95% BI [-0,6; 8,6]). In week 100 was het percentage patiënten met een verbetering van ≥ 2 stappen ten opzichte van baseline tot week 100 in de DRSS-score 32,8% met Beovu en 29,3% met aflibercept 2 mg in KESTREL en 35,8% met Beovu en 31,1% met aflibercept 2 mg in KITE.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Beovu in alle subgroepen van pediatrische patiënten met neovasculaire LMD en DME (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Beovu wordt rechtstreeks in het glasvocht toegediend om lokale effecten in het oog uit te oefenen.

Absorptie en distributie

Na intravitreale toediening van 6 mg brolocizumab per oog aan patiënten met nLMD was de geometrisch gemiddelde C_{max} van vrij brolocizumab in het plasma 49,0 ng/ml (bereik: 8,97 tot 548 ng/ml) en werd in 1 dag bereikt.

Biotransformatie en eliminatie

Brolocizumab is een monokonaal antilichaamfragment en er zijn geen studies naar het metabolisme uitgevoerd. Als antilichaamfragment uit één keten ondergaat vrij brolocizumab naar verwachting eliminatie via doelgedieerde dispositie via binding aan vrij endogeen VEGF, passieve renale eliminatie en metabolisme via proteolyse.

Na intravitreale injecties werd brolocizumab geëlimineerd met een schijnbare systemische halfwaardetijd van $4,3 \pm 1,9$ dagen. Concentraties waren ongeveer 4 weken na dosering bij de meeste patiënten over het algemeen nabij of onder de kwantificeringslimiet ($<0,5$ ng/ml). Brolocizumab

accumuleerde niet in het serum wanneer het elke 4 weken intravitreaal werd toegediend.

Speciale populaties

Ouderen

Er waren geen relevante verschillen in systemische farmacokinetiek na intravitreale injectie in een studie met 22 patiënten van 65 tot 74 jaar oud, 18 patiënten van 75 tot 84 jaar oud en 3 patiënten van ≥ 85 jaar oud.

Nierinsufficiëntie

De systemische farmacokinetiek van brolocizumab werd geëvalueerd bij nLMD-patiënten met normale nierfunctie (≥ 90 ml/min [n=21]), met lichte (60 tot < 90 ml/min [n=22]) of matige (30 tot < 60 ml/min [n=7]) nierinsufficiëntie. Hoewel de gemiddelde systemische klaringwaarden voor patiënten met lichte of matige nierinsufficiëntie over het algemeen lager waren dan patiënten met normale nierfunctie, werd geen significante impact van lichte en matige nierinsufficiëntie op de totale systemische blootstelling aan brolocizumab waargenomen. Er zijn geen patiënten met ernstige (< 30 ml/min) nierinsufficiëntie onderzocht.

Leverinsufficiëntie

Brolocizumab is niet onderzocht bij patiënten met leverinsufficiëntie. Lichte tot ernstige leverfunctiestoornis zou geen invloed moeten hebben op de algehele systemische blootstelling aan brolocizumab, omdat het metabolisme plaatsvindt via proteolyse en niet afhangt van de leverfunctie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen studies uitgevoerd naar het carcinogene of mutagene potentieel van brolocizumab.

Bij zwangere cynomolgusapen werd brolocizumab eenmaal per 4 weken toegediend door middel van een intravitreale injectie, in doseringsniveaus die resulteerden in maximale systemische blootstellingen die een factor 6 hoger waren dan die bij de mens in de maximale aanbevolen dosering (op basis van de serum- C_{max}). Er was geen effect op de embryo-foetale ontwikkeling, zwangerschap of baring, of op de overleving, groei of postnatale ontwikkeling van de nakomelingen. Desalniettemin moet brolocizumab op basis van zijn farmacologische effect worden beschouwd als potentieel teratogeen en embryo-foetotoxisch.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumcitraat
Sacharose
Polysorbaat 80
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

Voorgevulde spuit: 2 jaar
Injectieflacon: 2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voorgevulde spuit

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

De voorgevulde spuit in zijn verzegelde blisterverpakking en in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Vóór gebruik mag de ongeopende blisterverpakking gedurende maximaal 24 uur op kamertemperatuur (beneden 25°C) worden bewaard.

Injectieflacon

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Vóór gebruik mag de ongeopende injectieflacon gedurende maximaal 24 uur op kamertemperatuur (beneden 25°C) worden bewaard.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Voorgevulde spuit

0,165 ml steriele oplossing in een voorgevulde spuit (type I-glas) met een broombutylrubberen zuigerstop en een spuitdop bestaande uit een witte, rigide verzegeling met een grijze broombutylrubberen afsluitdop met een Luer-lock adapter. De voorgevulde spuit heeft een zuigerstang en een parse vingersteun, en is verpakt in een verzegelde blister.

Verpakkingsgrootte van 1 voorgevulde spuit.

Injectieflacon

0,23 ml steriele oplossing in een 2 ml glazen injectieflacon met een gecoat rubberen stop, afgedicht met een aluminium dop met een parse plastic flip-off-schijf.

Verpakkingsgrootte van 1 injectieflacon en 1 stompe filternaald (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, 5 µm).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Voorgevulde spuit

De voorgevulde spuit bevat meer dan de aanbevolen dosis van 6 mg. Het beschikbare volume van de voorgevulde spuit (0,165 ml) mag niet in zijn geheel worden gebruikt. Het overtollige volume moet voorafgaand aan injectie worden verwijderd, omdat het injecteren van het gehele volume van de voorgevulde spuit kan leiden tot overdosering. Om de luchtbel samen met het overtollige geneesmiddel te verwijderen, drukt u langzaam tegen de zuiger totdat de rand achter de bolling van de rubberen stop op één lijn ligt met de zwarte doseringsstreep op de spuit (overeenkomend met 0,05 ml, d.w.z. 6 mg brolocizumab).

De oplossing moet voorafgaand aan toediening visueel gecontroleerd worden nadat ze uit de koelkast is gehaald. Als er deeltjes of troebelheid zichtbaar zijn, mag de voorgevulde spuit niet worden gebruikt en moeten passende vervangingsprocedures gevolgd worden.

De voorgevulde spuit is steriel en uitsluitend voor eenmalig gebruik. Niet gebruiken indien de verpakking of voorgevulde spuit beschadigd is of de uiterste gebruiksdatum verstreken is. De bijsluiter

bevat uitgebreide instructies voor gebruik.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Injectieflacon

De injectieflacon bevat meer dan de aanbevolen dosis van 6 mg. Het beschikbare volume van de injectieflacon (0,23 ml) mag niet in zijn geheel worden gebruikt. Het overtollige volume moet voorafgaand aan injectie worden verwijderd, omdat het injecteren van het gehele volume van de injectieflacon kan leiden tot overdosering. De injectiedosis moet worden aangepast tot de doseringsstreep van 0,05 ml, d.w.z. 6 mg brolocizumab.

De oplossing moet voorafgaand aan toediening visueel gecontroleerd worden nadat ze uit de koelkast is gehaald. Als er deeltjes of troebelheid zichtbaar zijn, mag de injectieflacon niet worden gebruikt, en moeten passende vervangingsprocedures gevolgd worden.

De inhoud van de injectieflacon en de filternaald zijn steriel en uitsluitend voor eenmalig gebruik. Niet gebruiken indien de verpakking, injectieflacon en/of filternaald beschadigd is of de uiterste gebruiksdatum verstreken is. De bijsluiter bevat uitgebreide instructies voor gebruik.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/19/1417/001-002

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 februari 2020

Datum van laatste verlenging: 19 September 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

22 november 2024

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.