1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Beovu® 120 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
Beovu® 120 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein ml Injektionslösung enthält 120 mg Brolucizumab*.

* Brolucizumab ist das einzelkettige Fragment der variablen Region (scFv) eines humanisierten monoklonalen Antikörpers, das durch rekombinante DNA-Technologie in *Escherichia coli*-Zellen hergestellt wurde.

Beovu 120 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze

Jede Fertigspritze enthält 19,8 mg Brolucizumab in 0,165 ml Lösung. Diese Menge reicht aus, um eine Einzeldosis von 0,05 ml Lösung, in denen 6 mg Brolucizumab enthalten sind, zu verabreichen.

Beovu 120 mg/ml Injektionslösung

Jede Durchstechflasche enthält 27,6 mg Brolucizumab in 0,23 ml Lösung. Diese Menge reicht aus, um eine Einzeldosis von 0,05 ml Lösung, in denen 6 mg Brolucizumab enthalten sind, zu verabreichen.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Fertigspritze enthält 0,03 mg Polysorbat 80 in 0,165 ml Lösung. Dies entspricht 0,01 mg Polysorbat 80 pro Dosis (0,05 ml).

Jede Durchstechflasche enthält 0,05 mg Polysorbat 80 in 0,23 ml Lösung. Dies entspricht 0,01 mg Polysorbat 80 pro Dosis (0,05 ml).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion).

Klare bis leicht opaleszierende, farblose bis leicht bräunlich gelbe, wässrige Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Beovu wird angewendet bei Erwachsenen zur:

- Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) (siehe Abschnitt 5.1),
- Behandlung einer Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ) (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Beovu darf nur von qualifizierten Ophthalmologen mit Erfahrung in der Durchführung von intravitrealen Injektionen appliziert werden.

Dosierung

Feuchte AMD
Behandlungsbeginn – Aufdosierung
Die empfohlene Dosis beträgt 6 mg Brolucizumab (0,05 ml Lösung), die als intravitreale Injektion alle 4 Wochen (monatlich) für die ersten 3 Dosen verabreicht wird. Es wird vorgeschlagen, eine Beurteilung der Krankheitsaktivität 16 Wochen (4 Monate) nach Behandlungsbeginn vorzunehmen.

Alternativ kann 6 mg Brolucizumab (0,05 ml Lösung) alle 6 Wochen für die ersten 2 Dosen verabreicht werden. Es wird vorgeschlagen, eine Beurteilung der Krankheitsaktivität 12 Wochen (3 Monate) nach Behandlungsbeginn vorzunehmen. Eine dritte Dosis kann in Woche 12 basierend auf der Krankheitsaktivität, die anhand der Sehschärfe und/oder anhand morphologischer Parameter bestimmt wird, verabreicht werden.

Erhaltungsbehandlung
Nach der letzten Aufdosierung kann der Arzt basierend auf der Krankheitsaktivität, die anhand der Sehschärfe und/oder anhand morphologischer Parameter bestimmt wird, die Behandlungsintervalle individuell festlegen.

Bei Patienten ohne Krankheitsaktivität sollte eine Behandlung alle 12 Wochen (3 Monate) in Betracht gezogen werden. Bei Patienten mit Krankheitsaktivität sollte eine Behandlung alle 8 Wochen (2 Monate) in Betracht gezogen werden. Wenn Patienten nach einem Treat- und Extend-Schema behandelt werden und keine Anzeichen einer Krankheitsaktivität vorliegen, können die Behandlungsintervalle schrittweise verlängert werden bis Anzeichen einer Krankheitsaktivität wieder zurückkehren. Das Behandlungsintervall sollte jeweils um nicht mehr als 4 Wochen (1 Monat) verlängert oder verkürzt werden (siehe Abschnitt 5.1). Es gibt begrenzte Daten zu Behandlungsintervallen, die länger als 20 Wochen (5 Monate) sind. Das Behandlungsintervall zwischen zwei Dosen von Beovu sollte nicht kürzer als 8 Wochen (2 Monate) sein (siehe Abschnitt 4.4).

Wenn die visuellen und morphologischen Parameter darauf hindeuten, dass der Patient von einer weiteren Behandlung nicht profitiert, sollte die Behandlung mit Beovu abgebrochen werden.

DMÖ
Die empfohlene Dosis beträgt 6 mg Brolucizumab (0,05 ml Lösung), die als intravitreale Injektion alle 6 Wochen für die ersten 5 Dosen verabreicht wird.

Danach kann der Arzt, basierend auf der Krankheitsaktivität, die anhand der Sehschärfe und/oder anhand morphologischer Parameter bestimmt wird, die Behandlungsintervalle individuell festlegen. Bei Patienten ohne Krankheitsaktivität sollte eine Behandlung alle 12 Wochen (3 Monate) in Betracht gezogen werden. Bei Patienten mit Krankheitsaktivität sollte eine Behandlung alle 8 Wochen (2 Monate) in Betracht gezogen werden. Nach 12 Monaten Behandlung können bei Patienten ohne Krankheitsaktivität Behandlungsintervalle von bis zu 16 Wochen (4 Monate) in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Wenn die visuellen und morphologischen Parameter darauf hindeuten, dass der Patient von einer weiteren Behandlung nicht profitiert, sollte die Behandlung mit Beovu abgebrochen werden.

Besondere Patientengruppen
Ältere Patienten
Bei älteren Patienten ab 65 Jahren ist keine Anpassung der Dosis erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion
Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Anpassung der Dosis erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion
Brolucizumab wurde nicht bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion untersucht. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist keine Anpassung der Dosis erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Brolucizumab bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Beovu ist nur für die intravitreale Anwendung bestimmt.

Vor der Anwendung ist die Injektionslösung visuell zu überprüfen (siehe Abschnitt 6.6).

Die intravitreale Injektion muss unter aseptischen Bedingungen durchgeführt werden. Dies beinhaltet eine chirurgische Händedesinfektion, sterile Operationshandschuhe, ein steriles Abdecktuch sowie ein steriles Lidspekulum (oder ein vergleichbares Instrument). Eine sterile Ausrüstung für eine Parazentese ist vorsorglich bereitzuhalten. Vor der Durchführung der intravitrealen Verabreichung sollte eine gründliche Anamnese hinsichtlich möglicher Überempfindlichkeitsreaktionen erhoben werden (siehe Abschnitt 4.3). Vor der Injektion sind eine adäquate Anästhesie und die Desinfektion der periokularen Haut, des Augenlids und der Augenoberfläche mit einem topischen Breitspektrum-Antiseptikum durchzuführen.

Die Injektionskanüle sollte 3,5 bis 4,0 mm posterior zum Limbus in den Glaskörper eingebracht werden. Dabei sollte der horizontale Meridian vermieden und in Richtung Bulbusmitte gezielt werden. Danach sollte das Injektionsvolumen von 0,05 ml langsam injiziert werden; nachfolgende Injektionen sollten an unterschiedlichen Stellen der Sklera verabreicht werden.

Unmittelbar nach der intravitrealen Injektion sollten die Patienten hinsichtlich einer Erhöhung des intraokularen Drucks überwacht werden. Eine geeignete Überwachung kann aus einer Kontrolle der Perfusion des Sehnervenkopfes oder einer Tonometrie bestehen. Vorsorglich sollte eine sterile Ausrüstung zur Durchführung einer Parazentese bereitgehalten werden.

Nach der intravitrealen Injektion sollten die Patienten angewiesen werden, alle Symptome, die auf eine Endophthalmitis hinweisen (z. B. Augenschmerzen, Rötungen des Auges, Photophobie, Verschwommensehen), unverzüglich zu melden.

Fertigspritze
Die Fertigspritze ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Jede Fertigspritze darf nur

zur einmaligen Behandlung eines einzelnen Auges verwendet werden.

Da das in der Fertigspritze enthaltene Volumen (0,165 ml) größer als die empfohlene Dosis (0,05 ml) ist, muss ein Teil des in der Fertigspritze enthaltenen Volumens vor der Anwendung verworfen werden.

Die Injektion des gesamten Volumens der Fertigspritze kann eine Überdosierung zur Folge haben. Um das Luftbläschen zusammen mit dem überschüssigen Arzneimittel zu entfernen, sollte der Kolben langsam gedrückt werden, bis sich der Rand unterhalb der Kuppel des Gummistopfens auf einer Linie mit der 0,05 ml-Dosierungsmarkierung der Spritze befindet (entspricht 50 µl, d. h. 6 mg Brolucizumab).

Durchstechflasche
Die Durchstechflasche ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Jede Durchstechflasche darf nur zur einmaligen Behandlung eines einzelnen Auges verwendet werden.

Da das in der Durchstechflasche enthaltene Volumen (0,23 ml) größer als die empfohlene Dosis (0,05 ml) ist, muss ein Teil des in der Durchstechflasche enthaltenen Volumens vor der Anwendung verworfen werden.

Die Injektion des gesamten Volumens der Durchstechflasche kann eine Überdosierung zur Folge haben. Um das Luftbläschen zusammen mit dem überschüssigen Arzneimittel zu entfernen, sollte die Luft vorsichtig aus der Spritze entfernt und die Dosis auf die 0,05 ml-Dosierungsmarkierung eingestellt werden (entspricht 50 µl, d. h. 6 mg Brolucizumab).

Anweisungen zur Herstellung des Arzneimittels vor der Verabreichung finden Sie in Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Patienten mit einer bestehenden okularen oder periokularen Infektion bzw. einem Verdacht darauf.

Patienten mit einer bestehenden intraokularen Entzündung.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Endophthalmitis, intraokulare Entzündung, traumatische Katarakt, Netzhautablösung, Netzhauteinriss, retinale Vaskulitis und/oder retinaler Gefäßverschluss

Intravitreale Injektionen, einschließlich jener mit Beovu, können zu Endophthalmitis, intraokularer Entzündung, traumatischer Katarakt, Netzhautablösung und Netzhauteinriss führen (siehe Abschnitt 4.8). Es müssen immer ordnungsgemäße aseptische Injektionstechniken angewendet werden, wenn Beovu verabreicht wird.

Die Patienten sollen angewiesen werden, alle Symptome, die auf eines der oben aufgeführten Ereignisse hinweisen, unverzüglich zu melden.

Intraokulare Entzündungen einschließlich retinaler Vaskulitis und/oder retinalem Gefäßverschluss

In Zusammenhang mit der Anwendung von Beovu wurde über intraokulare Entzündungen einschließlich retinaler Vaskulitis und/oder retinalem Gefäßverschluss berichtet (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8). Eine höhere Anzahl von intraokularen Entzündungsereignissen wurde bei Patienten mit behandlungsbedingten Antikörpern beobachtet. Untersuchungen haben ergeben, dass die retinale Vaskulitis und/oder der retinale Gefäßverschluss immunvermittelte Ereignisse sind. Intraokulare Entzündungen einschließlich retinaler Vaskulitis und/oder retinalem Gefäßverschluss können nach der ersten intravitrealen Injektion und zu jedem Zeitpunkt der Behandlung auftreten. Diese Ereignisse wurden häufiger zu Beginn der Behandlung beobachtet.

Basierend auf klinischen Studien traten diese Ereignisse bei weiblichen Patienten, die mit Beovu behandelt wurden, häufiger auf als bei männlichen Patienten (z. B. 5,3 % bei Frauen gegenüber 3,2 % bei Männern in HAWK und HARRIER); auch bei Patienten japanischer Abstammung traten diese Ereignisse häufiger auf.

Bei Patienten, bei denen diese Ereignisse auftreten, sollte die Behandlung mit Beovu abgebrochen und die Ereignisse umgehend behandelt werden. Patienten, die mit Beovu behandelt werden und bei denen in der Vergangenheit eine intraokulare Entzündung und/oder ein retinaler Gefäßverschluss aufgetreten sind/ist (innerhalb von 12 Monaten vor der ersten Brolucizumab-Injektion), sollten engmaschig überwacht werden, da bei ihnen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer retinalen Vaskulitis und/oder eines retinalen Gefäßverschlusses besteht.

Während der Erhaltungstherapie soll das Intervall zwischen zwei Beovu-Dosen nicht kürzer als 8 Wochen sein, da bei nAMD-Patienten, die in einer klinischen Studie alle 4 Wochen eine Erhaltungsdosis von Beovu erhielten, häufiger intraokulare Entzündungen (einschließlich retinaler Vaskulitis) und retinaler Gefäßverschluss auftraten als bei Patienten, die in den pivotalen klinischen Phase-III-Studien alle 8 oder 12 Wochen eine Erhaltungsdosis von Beovu erhielten.

Intraokulare Drucksteigerung

Eine vorübergehende Zunahme des intraokularen Drucks wurde innerhalb von 30 Minuten nach der intravitrealen Injektion von vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF; vascular endothelial growth factor)-Inhibitoren, einschließlich Brolucizumab (siehe Abschnitt 4.8), beobachtet. Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit einem schlecht eingestellten Glaukom geboten (Beovu darf nicht injiziert werden, solange der Augeninnendruck bei ≥ 30 mmHg liegt). Sowohl der intraokulare Druck als auch die Perfusion des Sehnervenkopfes müssen kontrolliert und bei Bedarf behandelt werden.

Bilaterale Behandlung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Brolucizumab bei der gleichzeitigen Behandlung beider Augen wurden nicht untersucht.

Immunogenität

Da es sich um ein therapeutisches Protein handelt, besteht die Möglichkeit, dass Brolucizumab immunogen wirkt (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten angewiesen werden, ihren Arzt zu informieren, wenn sie Symptome wie Augenschmerzen oder zunehmende Beschwerden am Auge, Verschlechterung einer bestehenden Augenrötung, Verschwommensehen oder vermindertes Sehvermögen, eine zunehmende Zahl kleiner Partikel in ihrem Sichtfeld oder eine erhöhte Lichtsensibilität entwickeln (siehe Abschnitt 4.8).

Gleichzeitige Anwendung anderer anti-VEGF-Arzneimittel

Es liegen keine Daten zur gleichzeitigen Anwendung von Beovu mit anderen anti-VEGF-Arzneimitteln am selben Auge vor. Brolucizumab sollte nicht gleichzeitig mit anderen anti-VEGF-Arzneimitteln verabreicht werden (systemisch oder okular) (siehe Abschnitt 4.5).

Aussetzen der Behandlung

Bei intravitrealen anti-VEGF-Behandlungen sollte in folgenden Fällen die Behandlung unterbrochen und nicht früher als zum nächsten planmäßigen Termin fortgesetzt werden:

- Verminderung der bestmöglich korrigierten Sehschärfe (best corrected visual acuity, BCVA) um ≥ 30 Buchstaben im Vergleich zur zuletzt gemessenen Sehschärfe;
- Einriss der Retina;
- subretinale Blutung, bei der das Zentrum der Fovea betroffen ist oder bei der die Größe der Blutung ≥ 50 % der gesamten betroffenen Läsion beträgt;
- durchgeführte oder geplante intraokulare Operation innerhalb der vergangenen oder kommenden 28 Tage.

Retinaler Pigmentepitheleinriss

Großflächige und/oder starke Abhebungen des retinalen Pigmentepithels stellen Risikofaktoren für die Entwicklung eines retinalen Pigmentepitheleinrisses nach einer anti-VEGF-Therapie bei Patienten mit feuchter AMD dar. Bei Patienten mit diesen Risikofaktoren zur Entwicklung retinaler Pigmentepitheleinrisse ist zu Beginn einer Brolucizumab-Therapie Vorsicht geboten.

Rhegmatogene Netzhautablösung oder Makulaforamen

Bei Patienten mit rhegmatogener Netzhautablösung oder Makulaforamen Grad 3 oder 4 sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Systemische Wirkungen nach intravitrealer Anwendung

Systemische Nebenwirkungen, einschließlich nicht-okularer Blutungen und arterieller thromboembolischer Ereignisse, wurden nach intravitrealer Injektion von VEGF-Inhibitoren gemeldet. Es besteht ein theoretisches Risiko, dass diese in Zusammenhang mit der VEGF-Inhibition stehen können. Es liegen nur begrenzte Daten zur Sicherheit

bei der Behandlung von AMD- und DMÖ-Patienten vor, die in ihrer Vorgeschichte einen Schlaganfall, vorübergehende ischämische Attacken oder einen Myokardinfarkt innerhalb der letzten 3 Monate aufweisen. Bei der Behandlung dieser Patienten sollte man Vorsicht walten lassen.

Patientengruppen mit begrenzter Datenlage

Für Diabetiker mit einem HbA1c-Wert von mehr als 10 % oder mit proliferativer diabetischer Retinopathie liegen nur begrenzte Erfahrungen bei der Behandlung mit Beovu vor. Auch für Diabetiker mit unkontrolliertem Bluthochdruck gibt es keine Erfahrungen zur Behandlung mit Beovu. Diese mangelnde Datenlage sollte vom Arzt bei der Behandlung dieser Patienten berücksichtigt werden.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei".

Polysorbat 80-Gehalt

Dieses Arzneimittel enthält 0,01 mg Polysorbat 80 pro Dosis (0,05 ml). Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen. Patienten müssen angewiesen werden, ihrem Arzt mitzuteilen, ob bei ihnen in der Vergangenheit schon einmal eine allergische Reaktion beobachtet wurde.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Brolucizumab sowie nach Behandlungsende noch für mindestens einen Monat nach der letzten Brolucizumab-Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Brolucizumab bei Schwangeren vor. Eine Studie an trächtigen Cynomolgus-Affen ergab keine Hinweise auf schädliche Wirkungen in Bezug auf die Reproduktionstoxizität. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3). Auch wenn die systemische Exposition nach okularer Anwendung sehr gering ist, besteht aufgrund des Wirkmechanismus ein potenzielles Risiko für die embryofetale Entwicklung. Deshalb darf Brolucizumab während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der erwartete Nutzen überwiegt die potenziellen Risiken für den Fötus.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Brolucizumab in die Muttermilch übergeht. In einer Studie zur Reproduktionstoxizität an Cynomolgus-Affen wurde Brolucizumab weder in der Muttermilch noch im Serum von Säuglingen nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das gestillte Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es wird empfohlen, während der Behandlung mit Brolucizumab und bei Behandlungsende mindestens einen Monat nach der letzten Brolucizumab-Dosis nicht zu stillen. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Brolucizumab verzichtet werden soll. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Es wurden keine Studien zur Reproduktion oder Fertilität durchgeführt. Die VEGF-Inhibition übt nachweislich eine Wirkung auf die follikuläre Entwicklung, die Funktion des Gelbkörpers und die Fertilität aus. Aufgrund des Wirkmechanismus von VEGF-Inhibitoren besteht ein mögliches Risiko für die Fortpflanzungsfähigkeit bei Frauen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Aufgrund von vorübergehenden Sehstörungen infolge der intravitrealen Injektion und der damit einhergehenden Augenuntersuchung hat Beovu einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten sollten kein Fahrzeug führen und keine Maschinen bedienen, bis sich ihr Sehvermögen wieder ausreichend erholt hat.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Feuchte AMD
In zwei Phase-III-Studien zu feuchter AMD bildeten insgesamt 1 088 mit Brolucizumab behandelte Patienten die Sicherheitspopulation. Davon wurden 730 Patienten mit der empfohlenen Dosis von 6 mg behandelt.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren verminderte Sehschärfe (7,3 %), Katarakt (7,0 %), Bindehautblutung (6,3 %) und „Fliegende Mücken" (Mouches volantes) (5,1 %).

Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen waren Erblindung (0,8 %), Endophthalmitis (0,7 %), Netzhautarterienverschluss (0,8 %) und Netzhautablösung (0,7 %).

DMÖ
In zwei Phase-III-Studien zu DMÖ bildeten insgesamt 558 mit Brolucizumab behandelte Patienten die Sicherheitspopulation. Davon wurden 368 Patienten mit der empfohlenen Dosis von 6 mg behandelt.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Katarakt (9,0 %), Bindehautblutung (6,5 %) und Anstieg des Augeninnendrucks (5,4 %).

Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen waren Katarakt (9,0 %), Retinaler Gefäßverschluss (1,1 %), Netzhautarterienverschluss (0,8 %) und Endophthalmitis (0,5 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die nach der Verabreichung von Beovu in klinischen Studien aufgetretenen Nebenwirkungen sind in Tabelle 1 auf Seite 4 dargestellt.

Die Nebenwirkungen (Tabelle 1 auf Seite 4) sind gemäß MedDRA-Systemorganklasse aufgelistet. Innerhalb jeder Systemorganklasse werden die Nebenwirkungen nach abnehmender Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeitskategorie für jede Nebenwirkung wird entsprechend der folgenden Konvention aufgelistet: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Immunogenität
Es besteht die Möglichkeit einer Immunreaktion bei mit Beovu behandelten Patienten.

Feuchte AMD
Nach der Gabe von Beovu über 88 Wochen wurden bei 23 bis 25 % der Patienten behandlungsbedingte, gegen Brolucizumab gerichtete Antikörper festgestellt.

DMÖ
Nach der Gabe von Beovu über 96 Wochen wurden bei 16 bis 23 % der Patienten behandlungsbedingte, gegen Brolucizumab gerichtete Antikörper festgestellt.

Bei den AMD- und DMÖ-Patienten mit behandlungsbedingten Antikörpern wurden vermehrt Nebenwirkungen in Form von intraokularen Entzündungen beobachtet. Untersuchungen ergaben, dass retinale Vaskulitis und/oder retinaler Gefäßverschluss, die typischerweise mit einer intraokularen Entzündung einhergehen, immunvermittelte unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Exposition gegenüber Beovu sind (siehe Abschnitt 4.4). Gegen Brolucizumab gerichtete Antikörper hatten keinen Einfluss auf die klinische Wirksamkeit.

Produktklassenbezogene Nebenwirkungen
Es besteht ein theoretisches Risiko für arterielle thromboembolische Ereignisse, einschließlich Schlaganfall und Myokardinfarkt, nach intravitrealer Anwendung von VEGF-Inhibitoren. In den klinischen Studien mit Brolucizumab bei Patienten mit AMD und DMÖ wurde eine geringe Inzidenzrate arterieller thromboembolischer Ereignisse beobachtet. Hierbei gab es keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Gruppen, die mit Brolucizumab und dem Vergleichspräparat behandelt wurden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51–59, 63225 Langen, Tel.: + 49 6103 770, Fax: + 49 6103 77 1234, Website: www.pei.de, anzuzeigen.

Tabelle 1 Häufigkeit von Nebenwirkungen in klinischen Studien

MedDRA-Systemorganklasse	Häufigkeitskategorie*
Erkrankungen des Immunsystems	
Überempfindlichkeit (einschließlich Urtikaria, Hautausschlag, Pruritus, Erythem)	Häufig
Augenerkrankungen	
Verminderte Sehschärfe	Häufig
Einblutung in die Retina	Häufig
Uveitis	Häufig
Iridozyklitis	Häufig
Iritis	Häufig
Retinaler Gefäßverschluss	Häufig
Glaskörperblutung	Häufig
Glaskörperabhebung	Häufig
Netzhauteinriss	Häufig
Katarakt	Häufig
Bindehautblutung	Häufig
„Fliegende Mücken“ (Mouches volantes)	Häufig
Augenschmerzen	Häufig
Anstieg des Augeninnendrucks	Häufig
Konjunktivitis	Häufig
Einriss des retinalen Pigmentepithels	Häufig
Verschwommensehen	Häufig
Korneale Abrasion	Häufig
Keratitis punctata	Häufig
Erblindung	Gelegentlich
Endophthalmitis	Gelegentlich
Netzhautablösung	Gelegentlich
Bindehauthyperämie	Gelegentlich
Erhöhte Tränensekretion	Gelegentlich
Anormale Sinnesempfindung des Auges	Gelegentlich
Abhebung des retinalen Pigmentepithels	Gelegentlich
Vitritis	Gelegentlich
Entzündung der vorderen Augenkammer	Gelegentlich
Vorderkammerreizzustand	Gelegentlich
Hornhautödem	Gelegentlich
Retinale Vaskulitis	Gelegentlich
Skleritis**	Gelegentlich

* Die Häufigkeitskategorie für jede Nebenwirkung basiert auf der konservativsten Inzidenzrate entweder aus gepoolten nAMD- oder gepoolten DMÖ-Phase-III-Zulassungsstudien.
** Inklusive Episkleritis

4.9 Überdosierung

Bei einer Überdosierung mit einem größeren, als dem empfohlenen Injektionsvolumen kann es zu einem Anstieg des Augeninnendrucks kommen. Im Falle einer Überdosierung müssen daher der Augeninnendruck überwacht und, sofern dies vom behandelnden Arzt als erforderlich angesehen wird, geeignete Maßnahmen eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ophthalmika, Antineovaskuläre Mittel, ATC-Code: S01LA06

Wirkmechanismus

Brolucizumab ist das einzelkettige Fragment der variablen Region (scFv) eines humanisierten monoklonalen Antikörpers mit einem Molekulargewicht von ~26 kDa.

Eine vermehrte Signalgebung über den Signalweg des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors A (VEGF-A) kann zu pathologischer okularer Angiogenese und Ausbildung eines Netzhautödems führen. Brolucizumab bindet mit hoher Affinität an VEGF-A-Isoformen (z. B. $VEGF_{110}$, $VEGF_{121}$ und $VEGF_{165}$) und verhindert so die Bindung von VEGF-A an dessen Rezeptoren VEGFR-1 und VEGFR-2. Durch die Hemmung der Bindung von VEGF-A unterdrückt Brolucizumab die Endothelzell-Proliferation, was zur Verringerung einer pathologischen Neovaskularisation führt und die vaskuläre Permeabilität vermindert.

Pharmakodynamische Wirkungen

Feuchte AMD
In den HAWK- und HARRIER-Studien dienten morphologische Parameter, die im Zusammenhang mit dem Austritt von Blut und Flüssigkeit eine choroidale Neovaskularisation (CNV) charakterisieren, als Kriterien zur Beurteilung der Krankheitsaktivität, die als Entscheidungsgrundlage für die Behandlung herangezogen wurde. Verringerungen der mittleren Foveadicke (Central Subfield Thickness, CST) und der Rückgang vorhandener intraretinaler/subretinaler Flüssigkeit (IRF/SRF) oder der subretinalen Pigmentepithel (Sub-RPE)-Flüssigkeit wurden bei mit Beovu behandelten Patienten bereits 4 Wochen nach Behandlungsbeginn und bis zur 48. und 96. Woche beobachtet.

Die Verringerung der CST fiel in Woche 16 bei Beovu im Vergleich zu Aflibercept in beiden Studien statistisch signifikant aus (HAWK: –161 vs. –134 µm; HARRIER: –174 vs. –134 µm). Die Verringerung der CST im Vergleich zum Ausgangswert war in Woche 48 ebenfalls statistisch signifikant (HAWK: –173 vs. –144 µm; HARRIER: –194 vs. –144 µm) und konnte bis zum Ende jeder Studie bis Woche 96 aufrechterhalten werden (HAWK: –175 vs. –149 µm; HARRIER: –198 vs. –155 µm).

In Woche 16 war der prozentuale Unterschied von Patienten mit IRF- und/oder SRF-Flüssigkeit bei Beovu im Vergleich zu Aflibercept in beiden Studien statistisch signifikant (HAWK: 34 % vs. 52 %; HARRIER: 29 % vs. 45 %). Dieser Unterschied war auch in Woche 48 statistisch signifikant (HAWK: 31 % vs. 45 %; HARRIER: 26 % vs. 44 %) und blieb bis zum Ende jeder Studie in Woche 96 bestehen (HAWK: 24 % vs. 37 %; HARRIER: 24 % vs. 39 %).

In Woche 16 war der prozentuale Unterschied von Patienten mit sub-RPE-Flüssigkeit in beiden Studien statistisch signifikant bei Beovu im Vergleich zu Aflibercept (HAWK: 19 % vs. 27 %; HARRIER: 16 % vs. 24 %). Dieser Unterschied war auch in Woche 48 statistisch signifikant (HAWK: 14 % vs. 22 %; HARRIER: 13 % vs. 22 %) und blieb bis zum Ende jeder Studie in Woche 96 bestehen (HAWK: 11 % vs. 15 %; HARRIER: 17 % vs. 22 %).

Bei mit Beovu behandelten Patienten wurden in diesen Studien bereits nach 12 Wochen sowie in den Wochen 48 und 96 nach Behandlungsbeginn Verringerungen der CNV-Läsionsgröße beobachtet.

DMÖ
In den KESTREL- und KITE-Studien dienten entsprechende morphologische Parameter als Kriterien zur Beurteilung der Krankheitsaktivität, die als Entscheidungsgrundlage für die Behandlung herangezogen wurde. Verringerungen der CST und der Rückgang vorhandener IRF/SRF wurden bei mit Beovu behandelten Patienten bereits 4 Wochen nach Behandlungsbeginn und bis zur 52. Woche beobachtet. Diese Verringerungen blieben bis Woche 100 erhalten.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Feuchte AMD
Die Wirksamkeit und Sicherheit von Beovu wurden in zwei randomisierten, multizentrischen, doppelmaskierten, aktiv-kontrollierten Phase-III-Studien (HAWK und HARRIER) bei Patienten mit neovaskulärer (feuchter) AMD untersucht. In diesen Studien wurden ins-

Tabelle 2 Ergebnisse zur Sehschärfe in Woche 48 und 96 der Phase-III-Studien HAWK und HARRIER

		HAWK			HARRIER		
Wirksamkeitsendpunkt	**Woche**	**Beovu (n = 360)**	**Aflibercept 2 mg (n = 360)**	**Differenz (95%-KI) Brolucizumab – Aflibercept**	**Beovu (n = 370)**	**Aflibercept 2 mg (n = 369)**	**Differenz (95%-KI) Brolucizumab – Aflibercept**
Durchschnittliche Veränderung der BCVA zum Ausgangswert (ermittelt anhand des ETDRS-Buchstaben-Scores)	48	6,6 (SE = 0,71)	6,8 (SE = 0,71)	–0,2 (–2,1; 1,8) p < 0,0001 [a]	6,9 (SE = 0,61)	7,6 (SE = 0,61)	–0,7 (–2,4; 1,0) p < 0,0001 [a]
	36–48 [b]	6,7 (SE = 0,68)	6,7 (SE = 0,68)	0,0 (–1,9; 1,9) p < 0,0001 [a]	6,5 (SE = 0,58)	7,7 (SE = 0,58)	–1,2 (–2,8; 0,4) p = 0,0003 [a]
	96	5,9 (SE = 0,78)	5,3 (SE = 0,78)	0,5 (–1,6; 2,7)	6,1 (SE = 0,73)	6,6 (SE = 0,73)	–0,4 (–2,5; 1,6)
Anteil (%) der Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um mindestens 15 Buchstaben	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)
Anteil (%) der Patienten mit einer Verschlechterung der Sehschärfe (BCVA-Verlust von ≥ 15 Buchstaben)	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: Bestmöglich korrigierte Sehschärfe; Berechnung fehlender Daten anhand LOCF-Methode (Ersatz fehlender Werte mit letzter gemachter Beobachtung)
ETDRS: early treatment diabetic retinopathy study
SE: Standardfehler (standard error)
[a] p-Wert bezieht sich auf Nichtunterlegenheits-Hypothese mit einer Nichtunterlegenheitsspanne von 4,0 Buchstaben.
[b] Wichtiger sekundärer Endpunkt, berücksichtigt die unterschiedlichen Behandlungszeitpunkte bei Beovu und Aflibercept.

gesamt 1 817 Patienten zwei Jahre lang behandelt (1 088 mit Beovu und 729 mit dem Vergleichspräparat Aflibercept). Das Alter der Patienten lag zwischen 50 und 97 Jahren, mit einem mittleren Alter von 76 Jahren.

In beiden Studien wurden die mit Brolucizumab behandelten Patienten nach den ersten drei monatlichen Dosen (Wochen 0, 4 und 8) alle 12 Wochen behandelt, mit der Option, das Dosierungsintervall, basierend auf der Krankheitsaktivität, auf 8 Wochen anzupassen. Die Krankheitsaktivität wurde von einem Arzt im ersten 12-Wochen-Intervall (in den Wochen 16 und 20) und danach bei jedem darauffolgend geplanten 12-wöchigen Behandlungstermin beurteilt. Patienten mit erkennbarer Krankheitsaktivität (z. B. verringerte Sehschärfe, zunehmende CST und/oder vorhandene IRF/SRF- oder sub-RPE-Flüssigkeit) bei einem dieser Besuchstermine wurden auf ein 8-wöchiges Behandlungsintervall eingestellt. Das Vergleichspräparat Aflibercept wurde nach den ersten 3 monatlichen Dosen alle 8 Wochen verabreicht.

Ergebnisse

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studien war die Veränderung der bestmöglich korrigierten Sehschärfe (BCVA, best corrected visual acuity) bis Woche 48 gegenüber dem Ausgangswert, ermittelt anhand des ETDRS(Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)-Buchstaben-Scores, mit dem primären Ziel, die Nichtunterlegenheit von Beovu gegenüber Aflibercept zu zeigen. In beiden Studien zeigte Beovu (entweder alle 12 Wochen oder alle 8 Wochen verabreicht) eine nichtunterlegene Wirksamkeit gegenüber 2 mg Aflibercept (alle 8 Wochen verabreicht). Die im ersten Jahr beobachtete Zunahme der Sehschärfe blieb im zweiten Jahr erhalten.

Ausführliche Ergebnisse beider Studien sind in Tabelle 2 oben sowie in Abbildung 1 auf Seite 6 zu finden.

Diese Verbesserungen der Sehschärfe wurden in der HAWK- bzw. HARRIER-Studie in Woche 48 bei 56 % bzw. 51 % der Patienten und in Woche 96 bei 45 % bzw. 39 % der Patienten erreicht, die in einem 12-Wochen-Intervall mit Beovu behandelt wurden. Bei den Patienten, die im ersten 12-Wochen-Intervall als für das 12-Wochen-Dosierungsschema geeignet angesehen wurden, wurde in 85 % bzw. 82 % der Fälle das 12-Wochen-Dosierungsintervall bis Woche 48 beibehalten. Bei 82 % bzw. 75 % der Patienten, die in Woche 48 im 12-Wochen-Intervall behandelt wurden, wurde das 12-Wochen-Dosierungsintervall bis Woche 96 beibehalten.

Die Behandlungseffekte bei den auswertbaren Subgruppen (z. B. Alter, Geschlecht, Ethnie, Ausgangswert der Sehschärfe, Ausgangswert der Netzhautdicke, Läsionstyp, Läsionsgröße, Flüssigkeitsstatus) jeder Studie stimmten im Allgemeinen mit den Ergebnissen der Gesamtpopulation überein.

Die Krankheitsaktivität wurde anhand der Veränderungen der Sehschärfe und/oder morphologischer Parameter, einschließlich CST und/oder vorhandener IRF/SRF oder sub-RPE, beurteilt. Die Krankheitsaktivität wurde während der gesamten Studiendauer beurteilt. Die morphologischen Parameter der Krankheitsaktivität verringerten sich in Woche 48 und Woche 96 unter Beovu im Vergleich zu Aflibercept (siehe „Pharmakodynamische Wirkungen“).

Der prozentuale Unterschied bei Patienten mit Krankheitsaktivität in Woche 16 war bei Beovu im Vergleich zu Aflibercept statistisch signifikant (24 % vs. 35 % in HAWK, p = 0,0013; 23 % vs. 32 % in HARRIER, p = 0,0021).

In beiden Studien zeigte Beovu in dem vordefinierten sekundären Endpunkt der Patienteneinschätzung (Patient Reported Outcome, PRO), die anhand des National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25) ermittelt wurde, klinisch relevante Verbesserungen gegenüber dem Ausgangswert. Die Größenordnung der Veränderungen war vergleichbar mit jener in veröffentlichten Studien und entspricht einer 15-Buchstaben-Verbesserung der BCVA. Die Verbesserung der Patienteneinschätzung wurde auch im zweiten Jahr aufrechterhalten.

Keine klinisch relevanten Unterschiede wurden zwischen Beovu und Aflibercept hinsichtlich der Änderungen im NEI VFQ-25-Gesamtscore und den Subkategorien (generelles Sehvermögen, Augenschmerzen, Aktivitäten im Nahsichtbereich, Aktivitäten im Fernsichtbereich, Teilnahme an sozialen Interaktionen, psychische Verfassung, Ausübung sozialer Rollen, Abhängigkeit von anderen, Autofahren, Farbensehen und peripheres Sehen) in Woche 48 im Vergleich zum Ausgangswert gefunden.

Die Ergebnisse der Beovu-Arme der HAWK- und HARRIER-Studien, in denen Beovu alle

4 Wochen (monatlich) für die ersten 3 Dosen (Aufdosierung), gefolgt von einer Erhaltungsdosis alle 12 oder 8 Wochen, verabreicht wurde, wurden in einer populationspharmakokinetischen/-pharmakodynamischen Modellsimulationsstudie repliziert. Hier wurde Beovu alle 6 Wochen für die ersten 2 oder 3 Dosen (Aufdosierung) verabreicht, gefolgt von einer Erhaltungsdosis alle 12 oder 8 Wochen.

Ein Treat- und Extend-Dosier-Schema für die Erhaltungsphase wurde in der TALON-Studie, einer 64-wöchigen, zweiarmigen, randomisierten, doppelmaskierten, multizentrischen Phase-IIIb-Studie, untersucht, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Beovu im Vergleich zu Aflibercept 2 mg bei Patienten mit nAMD bewertete.

737 Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf einen der beiden Behandlungsarme, entweder Brolucizumab 6 mg oder Aflibercept 2 mg, randomisiert. Patienten in beiden Behandlungsarmen erhielten die ersten 3 Injektionen jeweils einmal alle 4 Wochen und eine weitere Injektion nach 8 Wochen. Danach beliefen sich die Behandlungsintervalle bis Woche 60 oder 62 auf 8, 12 oder 16 Wochen.

Die durchschnittliche Veränderung der BCVA in Woche 64 gegenüber dem Ausgangswert betrug +4,7 ETDRS Buchstaben für Beovu vs. +4,9 ETDRS Buchstaben für Aflibercept 2 mg.

Die Ergebnisse der Behandlungsintervalle in Woche 64 sind in Tabelle 3 aufgeführt.

255 Probanden, die die TALON-Studie abgeschlossen hatten, wurden in eine 56-wöchige, offene, einarmige Verlängerungsstudie von TALON aufgenommen und mit einem Brolucizumab Treat-und-Extend-Dosier-Schema ohne Aufdosierungsphase und mit einem maximalen Behandlungsintervall von bis zu 20 Wochen behandelt.

In Woche 56 waren mehr als 50 % der 237 Probanden, die mindestens 2 Injektionen erhalten hatten, in einem Behandlungsintervall von 16 Wochen (24,9 %) oder 20 Wochen (28,7 %) und hatten keine Krankheitsaktivität, während die Sehschärfe über die gesamte Laufzeit der Studie aufrecht erhalten blieb.

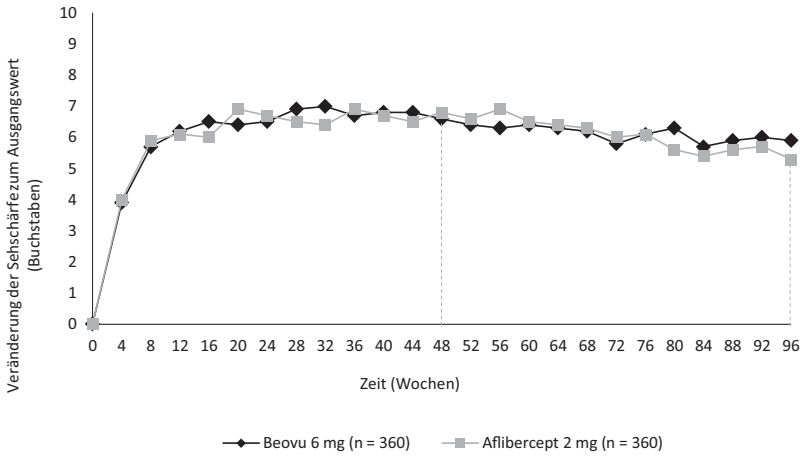
DMÖ

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Beovu wurden in zwei randomisierten, multizentrischen, doppelmaskierten, aktiv-kontrollierten Phase-III-Studien (KESTREL und KITE) bei Patienten mit Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems untersucht. In diesen Studien wurden insgesamt 926 Patienten für zwei Jahre behandelt (558 mit Brolucizumab und 368 mit 2 mg Aflibercept). Das Alter der Patienten lag zwischen 23 und 87 Jahren, mit einem Durchschnittsalter von 63 Jahren.

In beiden Studien wurden die mit Brolucizumab behandelten Patienten nach den ersten fünf Dosen (Wochen 0, 6, 12, 18 und 24) alle 12 Wochen behandelt, mit der Option, das Dosierungsintervall, basierend auf der Krankheitsaktivität, auf 8 Wochen anzupassen. Die Krankheitsaktivität wurde von einem Arzt im ersten 12-Wochen-Intervall (in den Wochen 32 und 36) und danach bei jedem darauffolgend geplanten Behandlungstermin beurteilt. Patienten mit erkennbarer Krankheitsaktivität (z. B. verringerte Sehschärfe, zunehmende CST) bei einem dieser Besuchstermine wurden auf ein 8-wöchiges Behandlungsintervall eingestellt. Im zweiten Jahr der KITE-Studie konnte das Behandlungsintervall bei Patienten ohne Krankheitsaktivität auf 16 Wochen verlängert werden. Das Vergleichspräparat Aflibercept wurde nach den ersten 5 monatlichen Dosen alle 8 Wochen verabreicht.

Abbildung 1 Durchschnittliche Veränderung der Sehschärfe zum Ausgangswert bis Woche 96 in den HAWK- und HARRIER-Studien

HAWK



HARRIER

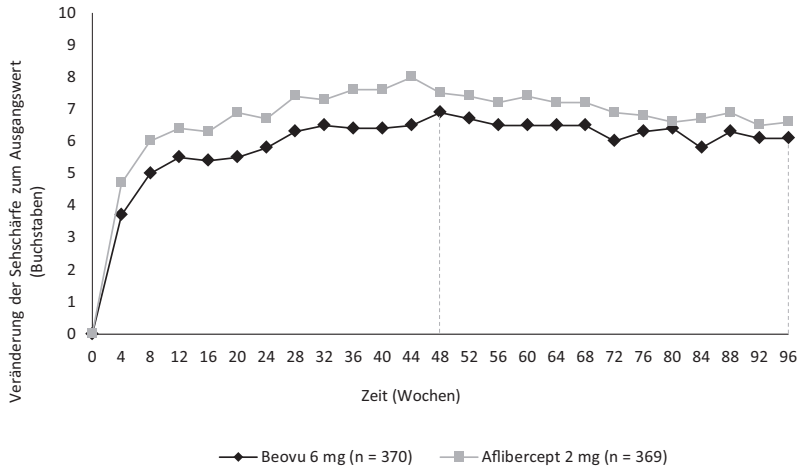


Tabelle 3 Letztes Behandlungsintervall ohne Krankheitsaktivität: Anteil der Patienten in Woche 64

	Studienarm	
Intervall (Wochen)	**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 %

Ergebnisse

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studien war die Veränderung der BCVA bis Woche 52 gegenüber dem Ausgangswert, ermittelt anhand des ETDRS-Buchstaben-Scores, mit dem primären Ziel, die Nichtunterlegenheit von Beovu gegenüber 2 mg Aflibercept zu zeigen. In beiden Studien zeigte Beovu (entweder alle 12 Wochen oder alle 8 Wochen verabreicht) eine nichtunterlegene Wirksamkeit gegenüber 2 mg Aflibercept (alle 8 Wochen verabreicht).

Die Ergebnisse von KESTREL und KITE zeigten auch die Nichtunterlegenheit von Beovu im Vergleich zu 2 mg Aflibercept für den wichtigsten sekundären Endpunkt (durchschnittliche Veränderung der BVCA im Zeitraum von Woche 40 bis Woche 52 gegenüber dem Ausgangswert).

Tabelle 4 Ergebnisse zur Sehschärfe in Wochen 52 und 100 der Phase-III-Studien KESTREL und KITE

		KESTREL			KITE		
Wirksamkeitsendpunkt	**Woche**	**Beovu (n = 189)**	**Aflibercept 2 mg (n = 187)**	**Differenz (95%-KI) Brolucizumab – Aflibercept**	**Beovu (n = 179)**	**Aflibercept 2 mg (n = 181)**	**Differenz (95%-KI) Brolucizumab – Aflibercept**
Veränderung der BCVA zum Ausgangswert (ermittelt anhand des ETDRS-Buchstaben-Scores) – Adjustierter Mittelwert (SE)	52	9,2 (0,57)	10,5 (0,57)	–1,3 (–2,9; 0,3) p < 0,001[a]	10,6 (0,66)	9,4 (0,66)	1,2 (–0,6; 3,1) p < 0,001[a]
	40 – 52	9,0 (0,53)	10,5 (0,53)	–1,5 (–3,0; 0,0) p < 0,001[a]	10,3 (0,62)	9,4 (0,62)	0,9 (–0,9; 2,6) p < 0,001[a]
	100	8,8 (0,75)	10,6 (0,75)	–1,7 (–3,8; 0,4)	10,9 (0,85)	8,4 (0,85)	2,6 (0,2; 4,9)
Verbesserung der Sehschärfe um mindestens 15 Buchstaben oder BCVA ≥ 84 Buchstaben (%)	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: Bestmöglich korrigierte Sehschärfe; BCVA-Werte nach Beginn einer alternativen DMÖ-Behandlung am Studienauge wurden zensiert und durch den letzten Wert vor Beginn dieser alternativen Behandlung ersetzt.
ETDRS: early treatment diabetic retinopathy
SE: Standardfehler
[a] p-Wert bezieht sich auf Nichtunterlegenheits-Hypothese mit einer Nichtunterlegenheitsspanne von 4,0 Buchstaben

Die im ersten Jahr beobachtete Verbesserung der Sehschärfe blieb im zweiten Jahr erhalten.

Ausführliche Ergebnisse beider Studien sind in Tabelle 4 oben sowie in Abbildung 2 zu finden.

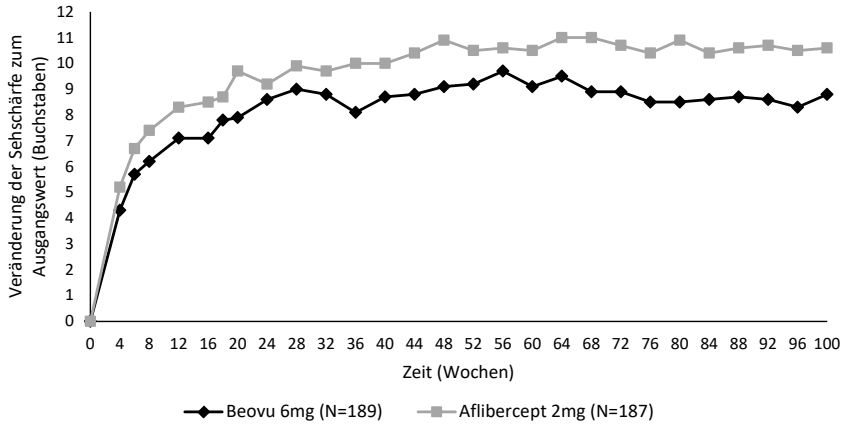
Diese Verbesserungen der Sehschärfe wurden in den KESTREL- und KITE-Studien in Woche 52 bei 55 % bzw. 50 % der Patienten, die in einem 12-Wochen-Intervall mit Beovu behandelt wurden, und in Woche 100 bei 44 % bzw. 37 % der Patienten, die in einem 12-Wochen- oder 12-Wochen/16-Wochen-Intervall mit Beovu behandelt wurden, erreicht. Bei ungefähr 70 % derjenigen Patienten, die im ersten 12-Wochen-Intervall als für das 12-Wochen-Dosierungsschema geeignet angesehen wurden, wurde mindestens das 12-Wochen-Dosierungsintervall bis Woche 100 in beiden Studien beibehalten. In der KITE-Studie wurden 25 % der Patienten in einem 16-Wochen-Intervall bis Woche 100 mit Beovu behandelt.

Die Behandlungseffekte bei den auswertbaren Subgruppen (z. B. Alter, Geschlecht, Ausgangswert des HbA1c, Ausgangswert der Sehschärfe, Ausgangswert der Netzhautdicke, DMÖ-Läsionstyp, Dauer des DMÖ seit Diagnose, Flüssigkeitsstatus der Retina) jeder Studie stimmten im Allgemeinen mit den Ergebnissen der Gesamtpopulation überein.

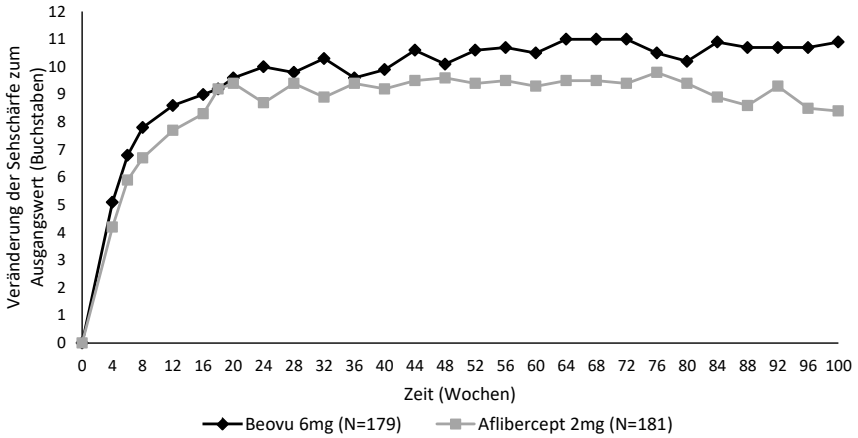
In den KESTREL- und KITE-Studien wurde die Krankheitsaktivität während der gesamten Studiendauer anhand der Veränderungen der Sehschärfe und/oder morphologischer Parameter, einschließlich CST und/oder vorhandener IRF/SRF, beurteilt. Die Verringerung der CST gegenüber dem Ausgangswert blieb bis Woche 100 erhalten. In Woche 100 war der Anteil der Patienten mit IRF/SRF bei den mit Beovu behandelten Patienten (42 % KESTREL und 41 % KITE) geringer im Vergleich zu Patienten, die mit Aflibercept 2 mg

Abbildung 2 Durchschnittliche Veränderung der Sehschärfe zum Ausgangswert bis Woche 100 in den KESTREL- und KITE-Studien

KESTREL



KITE



behandelt wurden (54 % KESTREL und 57 % KITE).

Der Schweregrad der diabetischen Retinopathie (diabetic retinopathy severity score, DRSS) wurde in den KESTREL- und KITE-Studien ermittelt. Zu Studienbeginn wiesen 98,1 % der Patienten sowohl in KESTREL als auch in KITE abstufbare DRSS-Werte auf. Auf der Grundlage der gepoolten Analyse zeigte Beovu keine Unterlegenheit gegenüber 2 mg Aflibercept in Bezug auf den Anteil der Patienten, die in Woche 52 eine mindestens 2-stufige DRSS-Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert aufwiesen, wobei eine Unterlegenheitsspanne von 10 % zugrunde gelegt wurde. Die geschätzten Anteile betrugen 28,9 % für Beovu und 24,9 % für 2 mg Aflibercept, was einen Behandlungsunterschied von 4,0 % ergibt (95%-KI: [–0,6; 8,6]). In Woche 100 betrug der Anteil der Patienten mit einer ≥ 2-stufigen DRSS-Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 100 32,8 % für Beovu und 29,3 % für Aflibercept 2 mg in der KESTREL-Studie und 35,8 % für Beovu und 31,1 % für Aflibercept 2 mg in der KITE-Studie.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Beovu eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen zur neovaskulären AMD und dem DMÖ gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Beovu wird direkt in den Glaskörper verabreicht, um lokale Wirkungen im Auge zu entfalten.

Resorption und Verteilung

Nach intravitrealer Verabreichung von 6 mg Brolucizumab pro Auge von Patienten mit nAMD lag der geometrische Mittelwert von C_{max} an freiem Brolucizumab im Plasma bei 49,0 ng/ml (Bereich: 8,97 bis 548 ng/ml) und wurde innerhalb eines Tages erreicht.

Biotransformation und Elimination

Brolucizumab ist das Fragment eines monoklonalen Antikörpers. Es wurden keine Metabolismus-Studien durchgeführt. Es wird davon ausgegangen, dass freies Brolucizumab als einzelkettiges Antikörperfragment sowohl durch zielvermittelte Disposition mittels Bindung an freies endogenes VEGF, passive renale Ausscheidung als auch proteolytischen Abbau eliminiert wird.

Nach intravitrealen Injektionen wurde Brolucizumab mit einer apparenten systemischen Halbwertszeit von 4,3 ± 1,9 Tagen eliminiert. Ungefähr 4 Wochen nach Dosisgabe lagen bei den meisten Patienten die Konzentrationen weitgehend nahe oder unter der Quantifizierungsgrenze (< 0,5 ng/ml). Bei intravitrealer Verabreichung alle 4 Wochen kam es zu keiner Akkumulation von Brolucizumab im Serum.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten
In einer Studie mit 22 Patienten zwischen 65 und 74 Jahren, 18 Patienten zwischen 75 und 84 Jahren sowie 3 Patienten ab 85 Jahren gab es keine relevanten Unterschiede bei der systemischen Pharmakokinetik nach intravitrealer Injektion.

Nierenfunktionsstörung
Die systemische Pharmakokinetik von Brolucizumab wurde bei nAMD-Patienten mit normaler Nierenfunktion (≥ 90 ml/min [n = 21]) und bei Patienten mit leichter (60 bis < 90 ml/min [n = 22]) oder mittelschwerer (30 bis < 60 ml/min [n = 7]) Nierenfunktionsstörung untersucht. Während die mittleren systemischen Clearance-Werte bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Niereninsuffizienz im Allgemeinen niedriger waren als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion, wurden keine signifikanten Auswirkungen einer leichten oder mittelschweren Niereninsuffizienz auf die gesamte systemische Exposition aufgrund von Brolucizumab beobachtet. Patienten mit schwerer (< 30 ml/min) Nierenfunktionsstörung wurden nicht untersucht.

Leberfunktionsstörung
Brolucizumab wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Leichte bis schwere Leberfunktionsstörungen sollten keinen Einfluss auf die allgemeine systemische Exposition von Brolucizumab haben, da die Verstoffwechselung durch Proteolyse erfolgt und von der Leberfunktion unabhängig ist.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es wurden keine Studien zum kanzerogenen oder mutagenen Potenzial von Brolucizumab durchgeführt.

Bei trächtigen Cynomolgus-Affen wurde Brolucizumab einmal alle 4 Wochen durch intravitreale Injektion in einer Dosierung verabreicht, die zu einer maximalen systemischen Exposition führte und 6-mal höher war als beim Menschen in der empfohlenen Höchstdosis (basierend auf der Serum-C_{max}). Es gab keine Auswirkungen auf die embryofetale Entwicklung, die Schwangerschaft oder die Geburt bzw. auf das Überleben, das Wachstum oder die postnatale Entwicklung der Nachkommen. Dennoch sollte Brolucizumab aufgrund seiner pharmakologischen Wirkung als potenziell teratogen und embryo-fetotoxisch angesehen werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumcitrat
Saccharose
Polysorbat 80
Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Fertigspritze: 2 Jahre
Durchstechflasche: 2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Fertigspritze

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).
Nicht einfrieren.
Die Fertigspritze in der versiegelten Blisterpackung und im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Vor der Anwendung kann die ungeöffnete Blisterpackung bis zu 24 Stunden bei Raumtemperatur (unter 25 °C) aufbewahrt werden.

Durchstechflasche

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).
Nicht einfrieren.
Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Vor der Anwendung kann die ungeöffnete Durchstechflasche bis zu 24 Stunden bei Raumtemperatur (unter 25 °C) aufbewahrt werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Fertigspritze

0,165 ml sterile Lösung in einer Fertigspritze (Typ-I-Glas). Die Fertigspritze ist mit einem Gummistopfen aus Brombutylkautschuk und einer Spritzenkappe ausgestattet. Die Spritzenkappe besteht aus einer weißen, manipulationssicheren Hartdichtung mit grauer Kappe aus Brombutylkautschuk und einem Luer-Lock-Anschluss. Die Fertigspritze hat einen Kolben und eine violette Griffmulde und befindet sich in einer versiegelten Blisterpackung.

Packungsgröße: 1 Fertigspritze.

Durchstechflasche

0,23 ml sterile Lösung in einer 2 ml Durchstechflasche aus Glas mit beschichtetem Gummistopfen, versiegelt mit einer Verschlusskappe aus Aluminium und einer violetten Abziehkappe aus Kunststoff.

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche und 1 stumpfe Filterkanüle (18 G × 1½″, 1,2 mm × 40 mm, 5 µm).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Fertigspritze

Die Fertigspritze enthält mehr als die empfohlene Dosis von 6 mg. Das extrahierbare Volumen der Fertigspritze (0,165 ml) darf nicht vollständig verwendet werden. Das überschüssige Volumen muss vor der Injektion verworfen werden. Die Injektion des gesamten Volumens kann eine Überdosierung zur Folge haben. Um das Luftbläschen zusammen mit dem überschüssigen Arzneimittel zu entfernen, drücken Sie den Kolben langsam, bis sich der Rand unterhalb der Kuppel des Gummistopfens auf einer Linie mit der schwarzen Dosierungsmarkierung der Spritze befindet (entspricht 0,05 ml, d. h. 6 mg Brolucizumab).

Nach der Entnahme aus dem Kühlschrank sowie vor der Anwendung ist die Lösung

visuell zu überprüfen. Sind Partikel oder Trübungen sichtbar, darf die Fertigspritze nicht verwendet und muss entsprechend ersetzt werden.

Die Fertigspritze ist steril und nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Nicht verwenden, wenn die Verpackung oder die Fertigspritze beschädigt sind oder das Verfalldatum überschritten ist. Eine ausführliche Anwendungsanleitung ist in der Packungsbeilage enthalten.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Durchstechflasche

Die Durchstechflasche enthält mehr als die empfohlene Dosis von 6 mg. Das extrahierbare Volumen der Durchstechflasche (0,23 ml) darf nicht vollständig verwendet werden. Das überschüssige Volumen muss vor der Injektion verworfen werden. Die Injektion des gesamten Volumens kann eine Überdosierung zur Folge haben. Die zu injizierende Dosis muss auf die 0,05 ml-Dosierungsmarkierung eingestellt werden, dies entspricht 6 mg Brolucizumab.

Nach der Entnahme aus dem Kühlschrank sowie vor der Anwendung ist die Lösung visuell zu überprüfen. Sind Partikel oder Trübungen sichtbar, darf die Durchstechflasche nicht verwendet werden und muss entsprechend ersetzt werden.

Der Inhalt der Durchstechflasche und die Filterkanüle sind steril und nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Nicht verwenden, wenn die Verpackung, Durchstechflasche und/oder Filterkanüle beschädigt sind oder das Verfalldatum überschritten ist. Eine ausführliche Anwendungsanleitung ist in der Packungsbeilage enthalten.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/19/1417/001-002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
13. Februar 2020
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19. September 2024

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Straße 10
90443 Nürnberg
Telefon: (09 11) 273-0

Medizinischer InfoService
Telefon: (09 11) 273-12 100
Telefax: (09 11) 273-12 160
E-Mail: infoservice.novartis@novartis.com

13. WEITERE INFORMATIONEN

Ein Aufkleber an der Deckelinnenseite der Faltschachtel mit der Bezeichnung und der Chargenbezeichnung des Arzneimittels dient zur eindeutigen Dokumentation für die Rückverfolgbarkeit dieses biologischen Arzneimittels in der Patientenakte.

Im Rahmen des Risk Management Plans stehen für dieses Arzneimittel weitere behördlich genehmigte Informationsmaterialien zur Risikominimierung zur Verfügung. Diese können beim Novartis Pharma Info-Service (siehe Abschnitt 12) angefordert oder von der Website www.novartis.de/beovu-rm heruntergeladen werden.

NOVARTIS

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt