

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lytenava 25 mg/ml -injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra liuosta sisältää 25 mg bevasitsumabi gammaa*.

Yksi injektio-pullo sisältää 7,5 mg bevasitsumabi gammaa 0,3 millilitrassa liuosta. Tämä määrä riittää yhteen 1,25 mg bevasitsumabi gammaa sisältävään 0,05 ml:n kerta-annokseen liuosta.

*Bevasitsumabi gamma on humanisoitu monoklonaalinen vasta-aine, jota tuotetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinankääpiöhamsterin munasoluissa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektioeste).

Väritön tai hieman ruskehtava liuos, jonka pH on 6,1 ja osmolaliteetti 235–315 mOsm/kg.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lytenava on tarkoitettu käytettäväksi aikuisten neovaskulaarisen (kostean) silmänpohjan ikärappeuman (neovascular age-related macular degeneration, nAMD) hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Tätä lääkettä saa antaa vain pätevä terveydenhuollon ammattihenkilö, jolla on kokemusta silmän lasiaseen annettavista injektioista.

Annostus

Suosittelun annos on 1,25 mg injektiona silmän lasiaseen neljän viikon välein (kerran kuukaudessa). Tämä määrä vastaa 0,05 ml:n injektio-tilavuutta.

Hoito aloitetaan antamalla potilaalle yksi injektio kerran kuukaudessa, kunnes näöntarkkuus saadaan mahdollisimman hyväksi ja/tai aktiivisesta sairaudesta ei ole merkkejä, eli muutoksia näöntarkkuudessa tai muissa merkeissä ja oireissa ei ole hoidon jatkuessa. Bevasitsumabi gamman tehon kinetiikka (katso kohta 5.1) osoittaa, että hoidon alussa voi olla tarpeen antaa vähintään kolme peräkkäistä injektioita kerran kuukaudessa. Tämän jälkeen terveydenhoidon ammattilainen voi määrittellä hoitokertoille yksilölliset aikavälit huomioiden sairauden aktiivisuuden, jota arvioidaan näöntarkkuuden ja/tai anatomisten parametrien perusteella.

Tämän jälkeen terveydenhoidon ammattilaisen on määriteltävä seurannan ja hoidon aikavälit, joiden on perustuttava sairauden aktiivisuuteen. Sairauden aktiivisuutta on arvioitava esimerkiksi kliinisillä

tutkimuksilla, toiminnallisilla testauksilla tai kuvantamistekniikoilla (esimerkiksi optisella koherenssitomografialla tai fluoreseiiniangiografialla).

Jos näkökykyä koskevat ja anatomiset tulokset osoittavat, ettei hoidon jatkaminen hyödytä potilasta, lääkevalmisteen antaminen on lopetettava. Hoito on myös keskeytettävä, jos se on kliinisesti aiheellista (katso kohta 4.4).

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

65-vuotiaiden tai sitä vanhempien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa.

Munuaisten vajaatoiminta

Bevasitsumabi gammaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Saatavissa oleva tieto ei viittaa siihen, että potilaiden, joilla on munuaisten vajaatoiminta, annosta olisi muutettava.

Maksan vajaatoiminta

Bevasitsumabi gammaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta. Saatavissa oleva tieto ei viittaa siihen, että potilaiden, joilla on maksan vajaatoiminta, annosta olisi muutettava.

Pediatriset potilaat

Lytenavan käyttö pediatristen potilaiden neovaskulaarisen silmänpohjan ikärappeuman hoidossa ei ole tarkoituksenmukaista.

Antotapa

Lääke on tarkoitettu käytettäväksi ainoastaan silmän lasiaiseen. Kutakin injektiopulloa saa käyttää vain yhden silmän hoitoon.

Koska injektiopullon sisältämä nestemäärä (0,3 ml) on suurempi kuin suositeltu kerta-annos (0,05 ml), osa injektiopullon sisältämästä nesteestä on hävitettävä ennen injektioita.

Muista antaa injektio välittömästi annoksen valmistelun jälkeen.

Intravitreaalinen injektio on toteutettava aseptisissä olosuhteissa. Tähän sisältyy muun muassa kirurginen käsien desinfiointi sekä steriilien käsineiden, steriilin leikkausliinan ja steriilin luomilevittimen (tai vastaavan) käyttö. Varotoimenpiteenä saatavilla on oltava steriilit parasenteesivälineet. Potilaan esitiedot on tutkittava huolellisesti ennen lasiaiseen suoritettavaa toimenpidettä aiempien yliherkkyysoireiden varalta (ks. kohta 4.4). Ennen injektioita annetaan riittävä puudutus ja silmän ympäröivä alue, silmäluomi ja silmän pinta desinfioidaan laajakirjoisella paikallisesti käytettävällä mikrobisidillä.

Injektioneula pistetään 3,5–4,0 mm limbuksesta posteriorisesti lasiaistilaan, vältetään horisontaalista meridiaania ja tähdätään silmämunan keskikohtaan. Annettava 0,05 ml:n tilavuus injektoidaan hitaasti. Kovakalvon pistoskohtaa vaihdetaan seuraavien injektioiden yhteydessä.

Katso kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aktiivinen tai epäilty silmän tai silmän ympäröivän alueen infektio.

Aktiivinen silmänsisäinen tulehdus.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Silmän lasiaseen annettavaan injektioon liittyvät reaktiot

Silmän lasiaseen annettavien injektioiden yhteydessä on esiintynyt endoftalmiittia, silmänsisäistä tulehdusta ja verkkokalvon irtaumia/repeämiä (katso kohta 4.8). Lääkkeen antamisessa on aina noudatettava asianmukaista aseptista injektiotekniikkaa.

Potilaita on seurattava välittömästi silmän lasiaseen annetun injektion jälkeen silmänpaineen nousun varalta. Asianmukaiseen seurantaan voi kuulua näköhermon pään perfuusion tarkastaminen tai tonometria. Tarvittaessa saatavilla on oltava steriilejä parasenteesivälineitä.

Lisäksi potilaita on seurattava injektion antamisen jälkeen, jotta mahdollisen infektion hoito voidaan aloittaa varhaisessa vaiheessa.

Potilaita on neuvottava ilmoittamaan viipymättä kaikista mahdollisista oireista, kuten silmäkipusta, näön heikkenemisestä, valoherkkydestä, näön sumenemisesta, lasiaskellujista tai silmän punoituksesta, koska ne saattavat viitata endoftalmiittiin tai johonkin muuhun edellä mainittuun haittatapahtumaan. Näin voidaan varmistaa nopea asianmukaisen hoidon aloitus.

Silmänpaineen nousu

Potilailla on havaittu silmänpaineen nousua vaskulaarisen endoteelikasvutekijän (VEGF) estäjien, mukaan lukien bevasitsumabi gamma, injektioon jälkeen (enintään 60 minuutin sisällä) (katso kohta 4.8). Sekä silmänpainetta että näköhermon pään perfuusiota on tarkkailtava ennen silmän lasiaseen annettavaa Lytenava-injektiota ja sen jälkeen, ja ne on hoidettava asianmukaisesti.

Erityistä varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on huonossa hoitotasapainossa oleva glaukooma (lääkettä ei saa injektoida, jos silmänpaine on ≥ 30 mmHg).

Molempien silmien samanaikainen hoito

Molempiin silmiin samanaikaisesti annetun bevasitsumabi gamma -hoidon turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu. Jos molemmat silmät hoidetaan samalla hoitokerralla, sekä silmiin kohdistuvien että systeemisten haittatapahtumien riski saattaa kasvaa lääkkeen suuremman altistuksen vuoksi.

Immunogeenisuus

Kyseessä on proteiinilääke, joten bevasitsumabi gamma -hoitoon voi liittyä immunogeenisuutta. Potilaita on ohjeistettava kertomaan lääkärille, jos heille ilmaantuu oireita, kuten silmäkipua tai lisääntyntä epämukavuuden tunnetta silmässä, silmien punaisuuden pahenemista, näön sumenemista tai huononemista, näkökentässä näkyvien pienten hiukkasten lisääntymistä tai lisääntyntä valoherkkyttä.

Muiden VEGF-estäjien samanaikainen käyttö

Bevasitsumabi gamma ja muiden VEGF-estäjälääkevalmisteiden samanaikaisesta käytöstä samaan silmään ei ole tietoja. Bevasitsumabi gammaa ei saa antaa rinnakkain muiden (systeemisten tai silmään annettavien) VEGF:n estäjälääkevalmisteiden kanssa.

Hoidon tauottaminen

Annos on jätettävä väliin eikä hoitoa saa jatkaa ennen seuraavaa sovittua hoitokertaa, jos todetaan jokin seuraavista:

- parhaan lasikorjatun näöntarkkuuden (best-corrected visual acuity, BCVA) heikkeneminen ≥ 30 kirjainta verrattuna edelliseen näöntarkkuuden arviointiin;
- verkkokalvoveteä;
- verkkokalvonalainen verenvuoto, joka ulottuu verkkokalvon keskikuoppaan (fovea) tai jossa verenvuodon laajuus on ≥ 50 % leesion kokonaisalasta;
- silmänpaine on ≥ 30 mmHg;
- tromboembolia, kuten sydäninfarkti, akuutti sepelvaltimo-oireyhtymä, aivohalvaus (stroke), syvä laskimotukos ja keuhkoembolia ;
- suunniteltu tai tehty silmäleikkaus edeltävien tai seuraavien 28 päivän aikana.

Verkkokalvon pigmenttiepiteelin repeämä

Riskitekijöitä, jotka suurentavat verkkokalvon pigmenttiepiteelin repeämän kehittymisriskiä kostean silmänpohjan ikärappeuman VEGF:n VEGF-estäjähoidon jälkeen, ovat muun muassa kookas ja/tai korkea verkkokalvon pigmenttiepiteelin irtoama. Aloitettaessa hoitoa bevasitsumabi gammalla on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on näitä verkkokalvon pigmenttiepiteelin repeämän riskitekijöitä.

Regmatogeeninen verkkokalvon irtauma tai makulareikä

Hoito on lopetettava, jos potilaalla on regmatogeeninen verkkokalvon irtauma tai asteen 3 tai 4 reikiä makulareikä.

Intravitreaalisen käytön systeemiset vaikutukset

Muualla kuin silmässä ilmaantuvia verenvuotoja ja valtimoiden tromboemboliatapahtumia on ilmoitettu lasiaiseen injektoitavan VEGF:n estäjähoidon jälkeen (katso kohta 4.8). On vain rajallisesti tietoa sellaisten silmänpohjan ikärappeumaa tai diabeettista makulaturvotusta sairastavien potilaiden hoidosta, joilla on ollut edeltävien 3 kuukauden aikana aivohalvaus, ohimeneviä aivoverenkiertohäiriöitä tai sydäninfarkti. Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa tällaisia potilaita.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) annosta kohden eli se on käytännössä natriumiton.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Bevasitsumabin poistumisen perusteella yhteisvaikutuksia ei odoteta esiintyvän. Bevasitsumabi gammaa ei kuitenkaan saa antaa samanaikaisesti muiden systeemisesti tai silmään annettavan VEGF-estäjähoidon kanssa (katso kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä bevasitsumabi gamma -hoidon aikana ja hoidon lopettamisen jälkeen vähintään kolmen kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen.

Raskaus

Bevasitsumabi gamman käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja. Muilla VEGF-estäjillä tehtyjen tutkimusten perusteella bevasitsumabi gamma -hoito voi aiheuttaa riskin alkion- ja sikiönkehitykselle. Tästä syystä bevasitsumabi gammaa ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei mahdollinen hyöty ole suurempi kuin sikiölle mahdollisesti aiheutuva riski.

Imetys

Bevasitsumabi gamman esiintymisestä äidinmaidossa tai sen käytön vaikutuksista imetettävään lapseen tai maidontuotantoon/-eritykseen ei ole saatavilla tietoja. Imetettävään vauvaan kohdistuvaa riskiä ei voida sulkea pois. On päätettävä, lopetetaanko imetys vai pidättäydytäänkö Lytenava-hoidosta ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Bevasitsumabi gammalla ei ole tehty lisääntymistä tai hedelmällisyyttä koskevia tutkimuksia. VEGF-toiminnan eston on osoitettu vaikuttavan munarakkuloiden kehitykseen, keltarauhasen toimintaan ja hedelmällisyyteen (katso kohta 5.3). Munasarjoihin kohdistuvat vaikutukset ovat seurausta VEGF:n suorasta paikallisesta estämisestä aktiivisessa angiogeneesissä, mikä vaikuttaa voimakkaasti munasarjoihin.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Lytenavalla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Vaikutus johtuu silmän lasiaiseen annettavan injektioon ja toimenpiteeseen liittyvän silmätutkimuksen jälkeen mahdollisesti esiintyvistä ohimenevistä näköhäiriöistä. Potilaiden on vältettävä autolla ajamista tai koneiden käyttämistä, kunnes nämä ohimenevät näköhäiriöt ovat hävinneet.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Suurin osa bevasitsumabi gamman annon jälkeen ilmoitetuista haittavaikutuksista liittyyintravitreaaliseen injektioimenpiteeseen. Yleisimmät ilmoitetut haittavaikutukset olivat sidekalvon verenvuoto (5,0 %), lasiaiskellujat (1,5 %), silmäkipu (1,2 %) ja silmänpaineen nousu (1,2 %). Harvemmin ilmoitettuja mutta vakavampia haittavaikutuksia olivat silmänpaineen nousu (0,6 %), hetkellinen sokeus (0,3 %), endoftalmiitti (0,3 %) ja silmänsisäinen tulehdus (0,3 %).

Haittavaikutustaulukko

Kahdessa satunnaistetussa ja yhdessä avoimessa kliinisessä tutkimuksessa hoidettiin yhteensä 341 potilasta suositellulla 1,25 mg:n annoksella bevasitsumabi gammaa. Näissä kliinisissä tutkimuksissa ilmoitetut haittavaikutukset on esitetty yhteenvetona taulukossa 1.

Haittavaikutukset esitetään MedDRA-elinjärjestelmäluokan mukaisesti. Kunkin elinjärjestelmäluokan haittavaikutukset esitetään yleisyysjärjestyksessä yleisimmistä alkaen. Kunkin haittavaikutuksen kohdalla mainittava yleisyysluokka perustuu seuraavaan käytäntöön: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Kunkin luokan haittavaikutukset esitetään vakavuusjärjestyksessä vakavimmista alkaen.

Taulukko 1 Haittavaikutusten esiintyvyys

Elinjärjestelmäluokka	Yleinen	Melko harvinainen
Infektiot		Endoftalmiitti
Immuunijärjestelmä		Jodiallergia
Silmät	Lasiaiskellujat Silmäkipu Sidekalvon verenvuoto	Verkkokalvon pigmenttiepiteelin repeämä Lasiaisen verenvuoto Värikalvotulehdus Sarveiskalvon arpi Keratopatia Keratitis punctata Hetkellinen sokeus Lasiaisen irtauma Salamointi Epämiellyttävä tunne silmässä Sarveiskalvon abraasio Silmä-ärsytys Silmän kutina Kuivasilmäisyys Silmän verekkyyys
Tutkimukset	Silmänpaineen nousu	

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus*Lääkeaineryhmään liittyvät haittavaikutukset*

Silmän lasiaiseen annetun VEGF:n estäjähoidon jälkeen on olemassa teoreettinen valtimoiden tromboemboliatapahtumien, kuten aivohalvauksen tai sydäninfarktin, riski. Bevasitsumabi gammalla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa tromboembolisten tapahtumien esiintyvyys neovaskulaarista silmänpohjan ikärappeumaa sairastavilla potilailla oli alhainen. (katso kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostus suositustilavuutta suuremmalla injektio-tilavuudella voi kohottaa silmänpainetta. Yliannostustapauksissa onkin seurattava silmänpainetta ja aloitettava asianmukainen hoito, mikäli tämä on hoitavan terveydenhuollon ammattilaisen mielestä aiheellista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: silmätautien lääkkeet, uudissuonittumisen estoon käytettävät lääkkeet, ATC-koodi: S01LA08

Vaikutusmekanismi

Bevasitsumabi gamma on rekombinantti humanisoitu monoklonaalinen IgG1-vasta-aine (mAb), jonka vaikutuskohde on ihmisen vaskulaarinen endoteelikasvutekijä (VEGF).

Bevasitsumabi gamma sitoutuu VEGF:ään ja estää siten VEGF:ää sitoutumasta endoteelisolujen pinnalla sijaitseviin reseptoreihinsa (Flt-1 ja KDR). Bevasitsumabi gamma on ihmisen VEGF:n estäjä, joka sitoutuu kaikkiin VEGF-A-isoformeihin ja estää siten vuorovaikutuksen VEGFR-1- ja VEGFR-2-reseptoreiden kanssa. Estämällä VEGF-A:ta bevasitsumabi gamma vähentää endoteelisolujen proliferaatiota, uudissuonittumista ja verisuonten läpäisevyyttä. Estämällä angiogeneesi estetään silmän takaosassa sijaitsevien verisuonten epänormaali kasvu.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Neovaskulaarinen silmänpohjan ikärappeuma

NORSE TWO -tutkimuksessa veren ja nesteen tihkumiseen liittyviä suonikalvon uudissuonittumista (CNV) karakterisoivia anatomisia parametreja hyödynnettiin tautiaktiivisuuden arvioinneissa. Potilailla, jotka saivat kerran kuukaudessa 1,25 mg bevasitsumabi gammaa silmän lasiaiseen annettavana injektiona, havaittiin keskeisen verkkokalvon paksuuden (central retinal thickness, CRT) pienenemistä lähtötilanteeseen verrattuna keskimäärin 119,7 mikronia 11 kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta.

Immunogeenisuus

Näyttöä lääkemolekyyliä vastaan muodostuvien vasta-aineiden (anti-drug antibodies, ADA) vaikutuksesta farmakokinetiikkaan, tehoon tai turvallisuuteen ei havaittu, mutta tietoa on vain vähän.

Kliininen teho ja turvallisuus

Bevasitsumabi gamman tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, aktiivikontrolloidussa vaiheen III monikeskustutkimuksessa (NORSE ONE ja NORSE TWO) potilailla, joilla oli neovaskulaarinen silmänpohjan ikärappeuma. NORSE ONE -tutkimukseen osallistui tutkittavaan silmään aiemmin hoitoa saaneita potilaita sekä potilaita, jotka eivät olleet saaneet tutkittavaan silmään aiemmin hoitoa. Yhteensä 61 potilasta satunnaistettiin kahteen ryhmään suhteessa 1:1 (31 potilasta bevasitsumabilla hoidetussa ryhmässä ja 30 potilasta ranibitsumabilla hoidetussa ryhmässä). Potilaiden ikä vaihteli 61 vuodesta 97 vuoteen. Ikäkeskiarvo oli 79 vuotta, ja 97 prosenttia potilaista oli yli 65-vuotiaita. NORSE TWO -tutkimukseen osallistui potilaita, jotka eivät olleet aiemmin saaneet silmiin liittyvää hoitoa, ja yhteensä 228 potilasta satunnaistettiin kahteen ryhmään suhteessa 1:1 (113 potilasta bevasitsumabi gammalla hoidetussa ryhmässä ja 115 potilasta ranibitsumabilla hoidetussa ryhmässä). Potilaiden ikä vaihteli 54 vuodesta 98 vuoteen. Ikäkeskiarvo oli 79 vuotta, ja 95 prosenttia potilaista oli yli 65-vuotiaita.

Molemmissa tutkimuksissa bevasitsumabi gammaa saavienryhmään satunnaistetuille potilaille annettiin valmistetta 1,25 mg annoksena intravitrealisena injektiona tutkittavaan silmään kerran kuukaudessa 12 kuukauden ajan. Ranibitsumabi-hoidon kontrolliryhmään satunnaistetuille potilaille annettiin ranibitsumabia 0,5 mg annoksena intravitrealisena injektiona tutkittavaan silmään kerran kuukaudessa kolmen kuukauden ajan (päivinä 0, 30 ja 60) ja sen jälkeen 90 päivän välein (päivinä 150 ja 240), mikä on lääkkeen myyntipäällyksen mukainen annosteluohjelma. Ensisijaisen päätetapahtuman arvioimiseksi annettiin ranibitsumabi-ryhmässä yhteensä viisi injektiota, mitä verrattiin bevasitsumabi gamma -ryhmässä annettuun 11 injektioon. Ensisijaista päätetapahtumaa arvioitiin kuukauden 11 käynnillä, joka oli noin 30 päivän kuluttua viimeisestä bevasitsumabi gamma -annoksesta ja 90 päivän kuluttua viimeisestä ranibitsumabi-annoksesta.

Molemmissa tutkimuksissa ensisijainen päätetapahtuma oli niiden tutkittavien osuus, joilla paras lasikorjattu näöntarkkuus parani (best corrected visual acuity, BCVA) ≥ 15 kirjainta lähtötilanteesta kuukauteen 11, kun mittarina oli early treatment diabetic retinopathy study -tutkimuksen (ETDRS) kirjainpistemäärä. Ensisijaisena tavoitteena oli osoittaa bevasitsumabi gamman teho potilailla, joilla on neovaskulaarinen silmänpohjan ikärappeuma. Toissijaisissa päätetapahtumissa arvioitiin parhaan lasikorjatun näöntarkkuuden keskimuutosta lähtötilanteesta kuukauteen 11 ja niiden tutkittavien osuutta, joilla paras lasikorjattu näöntarkkuus heikkeni enintään 15 kirjainta.

Tulokset

NORSE ONE -tutkimuksessa niiden tutkittavien osuus, joilla paras lasikorjattu näöntarkkuus parani ≥ 15 kirjainta lähtötilanteesta kuukauteen 11, oli bevasitsumabi gamma -ryhmässä 7,7 prosenttia ja ranibitsumabi-ryhmässä 20,8 prosenttia (riskisuhde oli 13,14 % [95 %:n luottamusväli = - 35,50 %, 7,65 %]). Ensisijaisen päätetapahtuman osalta NORSE ONE -tutkimuksessa ei voitu osoittaa bevasitsumabi gamman paremmuutta ranibitsumabiin nähden.

NORSE TWO -tutkimuksessa saavutettiin tehon ensisijainen päätetapahtuma ja osoitettiin bevasitsumabi gamman teho. Niiden tutkittavien osuus, joilla paras lasikorjattu näöntarkkuus parani ≥ 15 kirjainta lähtötilanteesta kuukauteen 11, oli bevasitsumabi gamma -ryhmässä 41,7 % ja ranibitsumabi-ryhmässä 23,1 % (riskisuhde oli 18,59 % [95 %:n luottamusväli = 4,42 %, 30,86 %]). Ensisijaisen tehokkuuden analyysi oli bevasitsumabi gamman osalta tilastollisesti merkitsevä.

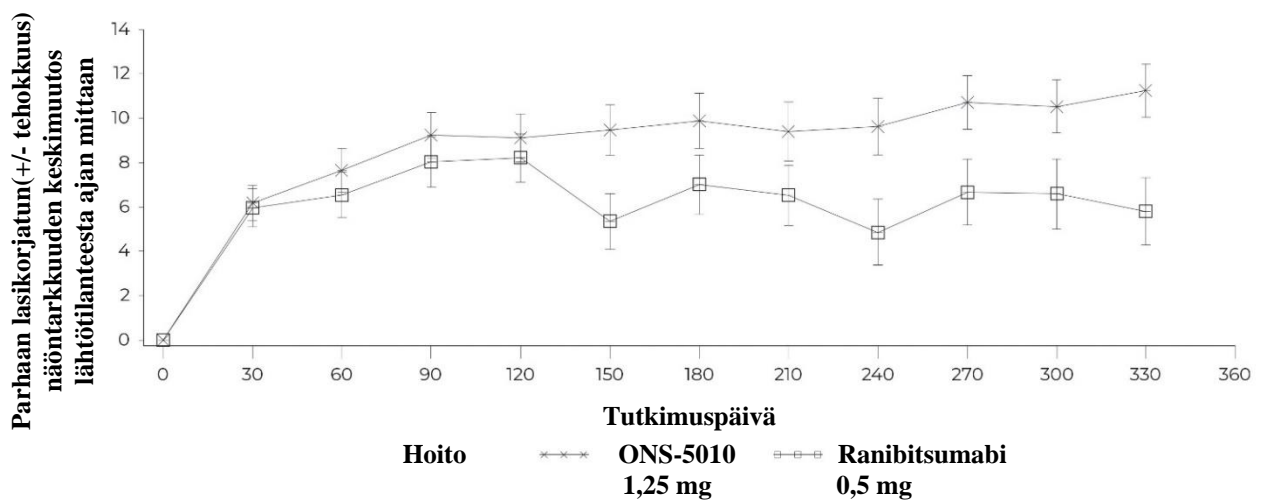
Bevasitsumabi gamman teholle saatiin lisänäyttöä, kun arvioitiin parhaan lasikorjatun näöntarkkuuden keskimuutosta lähtötilanteesta kuukauteen 11. Ero hoitojen ja vastaavan 95 prosentin luottamusvälin välillä oli 3,805 kirjainta (-0,016, 7,626) parhaalla lasikorjatulla näöntarkkuudella.

Taulukko 2 NORSE TWO -tutkimuksen ensisijainen ja toissijainen tehon päätetapahtuma – vasteanalyysi

	Ranibitsumabi (N = 115)	Bevasitsumabi gamma (N = 113)
Ensisijainen päätetapahtuma		
Tutkittavat, joiden näöntarkkuus parani ≥ 15 kirjainta lähtötilanteesta kuukauteen 11, n/N (%)	24/104 (23,1)	45/108 (41,7)
Riskisuhde		18,59 %
95 %:n luottamusväli (CI)		4,42 %; 30,86 %
Toissijaiset päätetapahtumat		
Parhaan lasikorjatun näöntarkkuuden keskimuutos lähtötilanteesta 11, keskiarvo (SD)	5,8 (14,80)	11,2 (12,19)
Keskimääräinen muutoksen suhde		3,805
95 %:n luottamusväli (CI)		-0,016, 7,626
Tutkittavat, joiden näöntarkkuus parani ≥ 10 kirjainta lähtötilanteesta kuukauteen 11, n/N (%)	36/104 (34,6)	61/108 (56,5)
Riskisuhde		21,87 %
95 %:n luottamusväli (CI)		7,26 %; 34,87 %
Tutkittavat, joiden näöntarkkuus parani ≥ 5 kirjainta lähtötilanteesta kuukauteen 11, n/N (%)	53/104 (51,0)	74/108 (68,5)
Riskisuhde		17,56 %
95 %:n luottamusväli (CI)		3,15 %; 30,52 %

	Ranibitsumabi (N = 115)	Bevasitsumabi gamma (N = 113)
Tutkittavat, joiden näöntarkkuus heikkeni < 15 kirjainta lähtötilanteesta kuukauteen 11, n/N (%)	86/104 (82,7)	101/108 (93,5)
Riskisuhde		10,83 %
95 %:n luottamusväli (CI)		1,68 %; 20,44 %

Kuva 1 NORSE TWO –Parhaan korjatun näöntarkkuuden muutos lähtötilanteesta ajan mittaan*



* ONS-5010 (bevasitsumabi gamma) -valmistetta annettiin kerran kuukaudessa 12 kuukauden ajan; ranibitsumabia annettiin kerran kuukaudessa kolmen kuukauden ajan (eli päivinä 0, 30 ja 60) ja sen jälkeen 90 päivän välein (eli päivinä 150 ja 240). Tehon päätapahtumien arvioinnissa ranibitsumabi-ryhmälle annettua yhteensä viittä injektiota verrattiin ONS-5010-ryhmän 11 injektioon.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset bevasitsumabi gamman käytöstä neovaskulaarisen silmänpohjan ikärappeuman hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (katso kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Bevasitsumabi gamma annetaan lasiaiseen, ja se vaikuttaa paikallisesti silmässä.

Kun 45 tervettä miespuolista vapaaehtoista sai kerta-annoksen bevasitsumabi gammaa laskimonsisäisenä infuusiona (2 mg/kg), huippupitoisuus saavutettiin kahden tunnin kuluttua lääkkeen antamisesta. Geometrinen keskiarvo C_{max} oli 40 $\mu\text{g/ml}$ ja kokonaisaltistuksen (AUC_{0-i}) arvo 12 148 $\text{h}\cdot\mu\text{g/ml}$.

Yleisesti ottaen bevasitsumabi gamman silmän lasiaiseen antamista seurannut farmakokineettinen vaikutus seerumiin oli merkittävästi pienempi kuin laskimoon antamisen jälkeen havaittu. Saatujen kliinisten tietojen perusteella ei voida vetää johtopäätöksiä farmakokineettisistä parametreista.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Bevasitsumabin prekliinisessä turvallisuuden arvioinnissa ≥ 10 mg/kg bevasitsumabia laskimoon kahdesti viikossa 13 viikon ajan saaneilla naaraspuolisilla jaavanmakakeilla munasarjojen paino pieneni ja mikroskooppisessa vertailussa keltarauhanen puuttui. Muutokset hävisivät neljän viikon palautumisajan kuluttua. Munasarjoihin kohdistuvat vaikutukset ovat seurausta VEGF:n suorasta paikallisesta estämisestä aktiivisessa angiogeneesissä, mikä vaikuttaa voimakkaasti munasarjoihin.

Karsinogeenisuudesta tai mutageenisuudesta ei ole saatavissa tietoja.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumdivetyfosfaattimonohydraatti
Dinatriumvetyfosfaatti
 α,α -trehaloosidihydraatti
Polysorbaatti 20 (E432)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).

Ei saa jäättyä.

Säilytä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Avaamatonta injektiopulloa voidaan säilyttää huoneenlämmössä alle 25 °C:n lämpötilassa enintään 12 tuntia.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Lytenava 25 mg/ml -injektioeste sisältää 0,3 ml liuosta 2 ml:n injektiopullossa (tyypin 1 lasi), jossa on (butyylikumi)tulppa. Injektiopullo sisältää 7,5 mg bevasitsumabi gammaa.

Pakkauskoko: 1 injektiopullo.

6.5 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Liuos on tarkastettava silmämääräisesti jääkaapista ottamisen yhteydessä ja ennen antoa. Jos valmisteesta näkyy hiukkasia tai sameutta, injektiopulloa ei saa käyttää, ja on ryhdyttävä asianmukaisiin toimiin.

Injektiopullon sisältö on steriili ja tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Älä käytä valmistetta, jos pakkaus tai injektiopullo on vahingoittunut tai sen viimeinen käyttöpäivämäärä on umpeutunut.

Injektiopullo suositeltua 1,25 mg:n annosta suuremman annoksen. Injektiopullon koko sisällön injektioiminen voi johtaa yliannostukseen. Ylimääräinen lääke ja mahdolliset ilmakuplat on poistettava

huolellisesti ruiskusta ennen injektiota. Injektioannoksen raja asetetaan 0,05 ml:n annosmerkkiin (1,25 mg bevasitsumabi gammaa). Injektio on annettava välittömästi annoksen valmistelun jälkeen.

Noudata aseptica tekniikkaa seuraavissa valmistelun vaiheissa:

1. Käytä silmän lasiaiseen annettavan injektion valmistelussa seuraavia kaupallisesti saatavissa olevia ja kertakäyttöön tarkoitettuja lääkinnällisiä laitteita (eivät sisälly pakkaukseen):
 - 5 mikronin steriili suodatinneula, 18G × 1½ tuumaa (mikroakryylikopolymeerisuodatin; polykarbonaatti- / ruostumaton teräs 304 -neula tai vastaava)
 - steriili 1 ml:n silikoniton ruisku, jossa on annosmerkki 0,05 ml:n kohdalla (polypropeeni/polyeteeni tai vastaava)
 - steriili injektioneula, 30G × ½ tuumaa (polypropeeni / ruostumaton teräs tai vastaava)
 - alkoholia sisältävä desinfiointilappu
2. Desinfioi injektiopullon kumitulpan ulkopuoli ennen injektionesteen vetämistä ruiskuun.
3. Kiinnitä 5 mikronin suodatinneula aseptisesti 1 ml:n ruiskuun.
4. Paina suodatinneulaa tulpan keskikohtaan ja varmista, että neulan kärki on koko ajan Lytenava-liuoksessa, jotta ilmakuplia ei pääse muodostumaan
5. Vedä Lytenava-injektiopullon sisältö täyden annoksen valmistelemiseksi ruiskuun. Pidä injektiopullo pystyasennossa hieman kallistettuna, jotta saat vedetyksi riittävästi lääkettä ruiskuun.
6. Vedä ruiskun mäntää riittävästi ulos, kun vedät Lytenava-liuosta ruiskuun, jotta saat riittävästi liuosta 0,05 ml:n injektion valmistelemiseksi.
7. Suodatinneula hävitetään sen jälkeen, kun injektiopullon sisältö on vedetty ruiskuun. Suodatinneulaa ei saa käyttää silmän lasiaiseen annettavaan injektioon.
8. Kiinnitä 30G × ½ tuuman steriili injektioneula tiiviisti ruiskuun kiertämällä se tiukasti kiinni ruiskun kärkeen. Irrota varovasti neulansuojus vetämällä sitä kohtisuoraan pois päin. Älä pyyhi injektioneulaa missään vaiheessa.
9. Pitele ruiskua neulan kärki ylöspäin. Jos ruiskussa on ilmakuplia, naputa ruiskua varovasti sormella, kunnes kuplat nousevat ruiskun yläosaan.
10. Pidä ruiskua silmiesi korkeudella ja paina männän tappia varovasti, kunnes männän kärki on ruiskun 0,05 ml:n merkkiviivan kohdalla.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte paikallisten on hävitettävä vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Outlook Therapeutics Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/24/1798/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGIS(T)EN VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN)
AINE(ID)EN VALMISTAJA(T) JA ERÄN
VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Texas, LLC
3939 Biomedical Way
College Station, Texas (TX) 77845
Yhdysvallat (USA)

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Alcura Health Espana S.A.
Calle Marie Curie 54
Viladecans
Barcelona
08840
Espanja

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Ennen Lytenavan saattamista kunkin jäsenvaltion markkinoille myyntiluvan haltijan on sovittava toimivaltaisen kansallisen viranomaisen kanssa perehdytysohjelman sisällöstä ja muodosta, mukaan lukien viestintävälineet, jakelutavat ja ohjelman muut mahdolliset näkökohdat.

Perehdytysohjelman tarkoituksena on antaa potilaille/hoitajille riittävästi tietoa Lytenavan riskeistä, riskien keskeisistä merkeistä ja oireista sekä siitä, milloin heidän on hakeuduttava välittömästi lääkäriin. Perehdytysohjelman tavoitteena on kannustaa toimimaan nopeasti riskien ja niistä mahdollisesti aiheutuvien komplikaatioiden minimoimiseksi.

Myyntiluvan haltijan tulee huolehtia, että kaikissa jäsenvaltioissa, joissa Lytenavaa markkinoidaan, kaikilla potilailla ja heidän hoitajillaan, joiden oletetaan altistuvan Lytenavalle, on käytettävissään seuraavat perehdytysmateriaalit:

- potilaiden tietopaketti.

Potilaiden tietopaketti sisältää potilastiedotteen ja potilaan/hoitajan oppaan. Potilaan opas annetaan kirjallisessa ja ääniversiona, ja se sisältää seuraavat keskeiset tiedot:

- kuvaus neovaskulaarisesta silmänpohjan (kosteasta) ikärappeumasta (nAMD)
- kuvaus Lytenavasta, sen toiminnasta ja siitä, mitä Lytenavalla annettavalta hoidolta voidaan odottaa
- kuvaus Lytenavaan liittyvien keskeisten riskien, kuten endoftalmiitti-infektion, tärkeimmistä merkeistä ja oireista
- kuvaus siitä, milloin näiden riskien merkkien ja oireiden ilmentyessä on hakeuduttava viipymättä lääkärin hoitoon
- suositukset asianmukaisesta injektionjälkeisestä hoidosta.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Lytenava 25 mg/ml -injektioneste, liuos
bevasitsumabi gamma

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi millilitra sisältää 25 mg bevasitsumabi gammaa. Kukin injektiopullo sisältää 0,3 ml liuosta, jossa on 7,5 mg bevasitsumabi gammaa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: α,α -trehaloosidihydraatti, natriumdivetyfosfaattimonohydraatti, dinatriumvetyfosfaatti, polysorbaatti 20 (E432), injektionesteisiin käytettävä vesi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

1 × 0,3 ml injektiopullo

7,5 mg / 0,3 ml

Kerta-annos: 1,25 mg / 0,05 ml. Liuosylimäärä on poistettava.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Silmän lasiaiseen

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä injektiopullo ulkopakkauksessa valolta suojassa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Outlook Therapeutics Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/24/1798/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUSYKSIKÖISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
TIEDOT**

INJEKTIOPULLO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lytenava 25 mg/ml -injektioneste
bevasitsumabi gamma
Silmän lasiaiseen

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Erä

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

7,5 mg / 0,3 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Lytenava 25 mg/ml -injektioneste, liuos bevasitsumabi gamma

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Lytenava on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Lytenavaa
3. Miten Lytenavaa käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Lytenavan säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Lytenava on ja mihin sitä käytetään

Mitä Lytenava on

Lytenava sisältää vaikuttavana aineena bevasitsumabi gammaa, joka kuuluu uudissuonittumisen estoon käytettävien lääkkeiden ryhmään.

Mihin Lytenavaa käytetään

Lytenavaa käytetään aikuisilla neovaskulaarisen (kostean) silmänpohjan ikärappeuman (nAMD) hoitoon.

Tälle silmänsairaudelle on ominaista makulan alla esiintyvä poikkeava verisuonimuodostus ja verisuonikasvu. Makula on silmän takaosassa sijaitseva tarkan näön alue verkkokalvon keskiosassa. Poikkeavasti kasvaneista ja muodostuneista verisuonista voi vuotaa silmään nestettä tai verta, mikä voi häiritä makulan toimintaa.

Miten Lytenava vaikuttaa

Lytenava sitoutuu täsmällisesti proteiiniin nimeltä vaskulaarinen endoteelikasvutekijä A (VEGF-A), jota esiintyy silmässä. Kun tätä kasvutekijää esiintyy liikaa, se aiheuttaa silmän verisuonten poikkeavaa kasvua, mikä voi heikentää näköä. Sitoutumalla tähän kasvutekijään Lytenava voi estää sen toiminnan ja ehkäistä verisuonten poikkeavaa kasvua. Tämä voi auttaa vakauttamaan näkökyvyn tai parantamaan sitä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Lytenavaa

Sinulle ei saa antaa Lytenava-valmistetta, jos

- olet allerginen bevasitsumabi gammalle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- silmässä tai silmän ympäristössä on infektio
- silmässä on tulehdus.

Jos jokin näistä koskee sinua, kerro siitä lääkärille.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät Lytenavaa, jos sinulla on jokin seuraavista:

- glaukooma eli silmänsairaus, joka johtuu yleensä korkeasta silmänpaineesta
- olet aiemmin nähnyt valonvälähdyksiä tai lasiaiskellujia (näkökentässä liikkuvia pieniä tummia täpliä) tai jos lasiaiskellujien koko ja määrä on äkillisesti kasvanut
- sinulla on ollut verihyytymien aiheuttamia tukoksia verisuonissa, kuten sydänkohtaus, aivohalvaus tai jalkojen tai keuhkojen syvien laskimoiden veritulppia
- olet ollut silmäleikkauksessa viimeksi kuluneiden neljän viikon aikana tai sinulle on suunnitteilla silmäleikkaus seuraavien neljän viikon sisällä
- sinulla on aiemmin ollut silmänsairaus tai olet saanut hoitoa silmävaivaan.

Kerro välittömästi lääkärille, jos sinulla on

- äkillinen näön menetys
- silmäinfektion tai tulehduksen merkkejä, kuten
 - pahenevaa silmän punoitusta tai aiempaa voimakkaampaa epämukavaa tunnetta silmässä
 - aiempaa enemmän lasiaiskellujia näkökentässäsi tai lisääntyntä valoherkkyyttä
 - silmäkipua
 - sumentunut tai heikentynyt näkö.

Sinun on tärkeää tietää myös, että:

- Lytenavan turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu sellaisessa tapauksessa, että sitä annettaisiin molempiin silmiin samanaikaisesti. Tällainen käyttö voi lisätä haittavaikutusten riskiä.
- Lytenava-injektiot voivat aiheuttaa silmänpaineen tilapäisen kohoamisen 60 minuutin sisällä injektion antamisesta. Lääkäri seuraa silmänpainetta jokaisen injektion jälkeen.
- lääkäri tarkistaa, onko sinulla riskitekijöitä, jotka lisäävät silmän takaosassa olevien kerrosten repeämisen tai irtauman mahdollisuutta.

Jos sinulle annetaan muita lääkkeitä, jotka vaikuttavat samalla tavalla kuin Lytenava, on olemassa riski verisuonia tukkivien verihyytymien muodostumiseen. Nämä voivat johtaa sydänkohtaukseen tai aivohalvaukseen. Koska pieniä määriä Lytenavaa pääsee vereen, on teoreettinen riski, että tällaisia tapahtumia esiintyy lääkkeen silmään injektioimisen jälkeen.

Lisätietoja Lytenava-hoidossa mahdollisesti ilmenevistä haittavaikutuksista on kohdassa 4 ("Mahdolliset haittavaikutukset").

Lapset ja alle 18-vuotiaat nuoret

Lytenavan käyttöä lapsilla ja nuorilla ei ole tutkittu, joten sitä ei suositella.

Muut lääkevalmisteet ja Lytenava

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Raskaus ja imetys

- Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään kolmen kuukauden ajan viimeisen Lytenava-injektion jälkeen.
- Bevasitsumabi gamman käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole kokemusta. Lytenavan käyttöä ei suositella raskauden aikana, ellei mahdollinen hyöty ole suurempi kuin syntymättömälle lapselle aiheutuva mahdollinen riski. Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai suunnittelet raskautta, keskustele asiasta lääkärin kanssa ennen Lytenava-hoidon aloittamista.
- Lytenavan käyttöä ei suositella imetyksen aikana, koska ei tiedetä, erittyykö bevasitsumabi gammaa rintamaitoon. Pyydä lääkäriltä tai apteekista neuvoja ennen Lytenava-hoitoa.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Lytenava-hoidon jälkeen näkökyky saattaa väliaikaisesti hämärtyä jonkin verran. Jos näin tapahtuu, älä aja autoa tai käytä koneita ennen kuin näkökykysi palautuu.

Lytenava sisältää natriumia

Tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli se on käytännössä natriumiton.

3. Miten Lytenavaa käytetään

Lääkäri antaa Lytenavan yhtenä injektiona silmään. Tavanomainen injektioannos on 0,05 ml (joka sisältää 1,25 mg bevasitsumabi gammaa). Kahden samaan silmään injektoidavan annoksen antovälin on oltava noin neljä viikkoa.

Ennen injektioita lääkäri puhdistaa silmäsi huolellisesti infektion ehkäisemiseksi. Lääkäri antaa sinulle käyttämään paikallisuudutetta injektioita mahdollisesti aiheuttaman kivun ehkäisemiseksi tai vähentämiseksi.

Hoito aloitetaan yhdellä Lytenava-injektioilla neljän viikon välein. Ensimmäisten (noin kolmen) hoitokertojen jälkeen lääkäri määrää hoitovälin silmäsi tilanteen, kuten näkösi ja silmäsi terveyden, perusteella.

Lytenava-hoidon kesto

Kyseessä on pitkäaikainen hoito, jota voidaan jatkaa kuukausia tai vuosia. Lääkäri tarkistaa säännöllisten käyntiesi aikana, että hoito tehoaa. Lääkäri voi myös tarkistaa silmäsi injektioiden välillä. Jos sinulla on kysyttävää Lytenava-hoidon kestosta, ota yhteyttä lääkäriisi.

Jos Lytenava-annos jää väliin

Jos annos jää väliin, varaa uusi hoitokerta mahdollisimman pian.

Ennen Lytenava-hoidon lopettamista

Jos harkitset Lytenava-hoidon lopettamista, keskustele asiasta lääkärin kanssa seuraavalla käyntikerralla. Lääkäri neuvoo sinua ja päättää siitä, kuinka kauan Lytenava-hoitoa on syytä jatkaa. Hoidon lopettaminen voi lisätä näön menettämisen riskiä ja nopeuttaa näön heikkenemistä.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Lytenava-injektioita haittavaikutukset aiheutuvat joko itse lääkkeestä tai injektioitoimenpiteestä ja ne vaikuttavat enimmäkseen silmiin.

Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos sinulla on jokin seuraavista vakavista haittavaikutuksista:

- silmänpaineen nousu, joka vaatii välitöntä hoitoa (melko harvinainen, voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä sadasta),
- vakava silmänsisäinen tulehdus, jonka aiheuttaa tyypillisesti infektio nimeltä endoftalmiitti (melko harvinainen, voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta)
- hetkellinen sokeus (melko harvinainen, voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta).

Näiden vakavien haittavaikutusten oireita ovat kipu tai lisääntynyt epämiellyttävä tunne silmässä, paheneva silmän punoitus, näön hämärtyminen tai heikentyminen, näkökentässä näkyvien roskien määrän lisääntyminen tai pahentunut valoherkkyys.

Muut mahdolliset haittavaikutukset:

Yleiset (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä)

- näkökentässä olevat pienet hiukkaset tai täplät (lasiaiskellujat)
- silmäkipu
- verenvuoto silmää silmän pintakerroksessa, jota kutsutaan sidekalvoksi (sidekalvon verenvuoto)
- silmänpaineen nousu.

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta):

- silmän takaosassa olevan kerroksen irtoaminen tai repeäminen (verkkokalvon pigmenttiepiteelin repeämä, lasiaisen irtauma)
- verenvuoto silmässä
- iiriksen, silmän värillisen osan, tulehdus (iriitti)
- sarveiskalvon arpi
- sarveiskalvon, iiristä peittävän kirkkaan kerroksen, tulehdus tai vahingoittuminen (keratopatia, pisteinen sarveiskalvotulehdus)
- näkökentässä näkyvät valonvälähdykset (fotopsia)
- epämiellyttävä tunne silmässä
- sarveiskalvon naarmuuntuminen (sarveiskalvon haavauma)
- silmän ärsytys
- silmän kutina
- kuivasilmäisyys
- punainen silmä (silman hyperemia)
- jodiallergia.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Lytenavan säilyttäminen

Lääkäri, apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitaja vastaa tämän lääkkeen säilyttämisestä ja mahdollisen käyttämättömän tuotteen asianmukaisesta hävittämisestä. Seuraavat tiedot on tarkoitettu terveydenhuollon ammattilaisille.

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja pullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeisen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C). Ei saa jäätyä.

Avaamatonta injektiopulloa voidaan säilyttää jääkaapin ulkopuolella alle 25 °C:n lämpötilassa enintään 12 tuntia.

Säilytä injektiopullo ulkopakkauksessa valolta suojassa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Lytenava sisältää

- Vaikuttava aine on bevasitsumabi gamma. Yksi millilitra sisältää 25 mg bevasitsumabi gammaa. Yksi injektiopullo sisältää 0,3 ml liuosta, jossa on 7,5 mg bevasitsumabi gammaa. Tämä määrä riittää yhteen 1,25 mg bevasitsumabi gammaa sisältävään 0,05 ml:n kerta-annokseen **liuosta**.
- Muita ainesosia ovat natriumdivetyfosfaattimonohydraatti, dinatriumvetyfosfaatti, α,α -trehaloosidihydraatti, polysorbaatti 20 (E432) ja injektioneiteisiin käytettävä vesi.

Lytenavan kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Lytenava 25 mg/ml -injektioneite, liuos on väritön tai hieman ruskehtava.

Pakkaus sisältää yhden lasisen injektiopullon, jossa on butyylikumitulppa. Injektiopullo on tarkoitettu vain kertakäyttöön.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Outlook Therapeutics Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Dublin
Irlanti

Valmistaja

Alcura Health Espana S.A.
Calle Marie Curie 54
Viladecans
Barcelona
08840
Espanja

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Liuos on tarkastettava silmämääräisesti jääkaapista ottamisen yhteydessä ja ennen antoa. Jos valmisteesta näkyy hiukkasia tai sameutta, injektiopulloa ei saa käyttää, ja on ryhdyttävä asianmukaisiin toimiin.

Injektiopullon sisältö on steriili ja tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Älä käytä valmistetta, jos pakkaus tai injektiopullo on vahingoittunut tai sen viimeinen käyttöpäivämäärä on umpeutunut.

Injektiopullo suositeltua 1,25 mg:n annosta suuremman annoksen. Injektiopullon koko sisällön injektioiminen voi johtaa yliannostukseen. Ylimääräinen lääke ja mahdolliset ilmakuplat on poistettava huolellisesti ruiskusta ennen injektiota. Injektioannoksen raja asetetaan 0,05 ml:n annosmerkkiin (1,25 mg bevasitsumabi gammaa).

Jäljitettävyyden

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Antotapa

Lytenava toimitetaan kertakäyttöisessä injektiopullossa, ja sitä on tarkoitus käyttää ainoastaan silmän lasiaiseen. Kutakin injektiopulloa saa käyttää vain yhden silmän hoidossa.

Noudata aseptista tekniikkaa seuraavissa valmistelun vaiheissa:

1. Käytä silmän lasiaiseen annettavan injektion valmistelussa seuraavia kaupallisesti saatavissa olevia ja kertakäyttöön tarkoitettuja lääkinnällisiä laitteita (eivät sisälly pakkaukseen):
 - 5 mikronin steriili suodatinneula, 18G × 1½ tuumaa (mikroakryylikopolymeerisuodatin; polykarbonaatti- / ruostumaton teräs 304 -neula tai vastaava)
 - steriili 1 ml:n silikoniton ruisku, jossa on annosmerkki 0,05 ml:n kohdalla (polypropeeni/polyeteeni tai vastaava)
 - steriili injektioneula, 30G × ½ tuumaa (polypropeeni / ruostumaton teräs tai vastaava)

- alkoholia sisältävä desinfiointilappu.
2. Desinfioi injektiopullon kumitulpan ulkopuoli ennen injektionesteen vetämistä ruiskuun.
 3. Kiinnitä 5 mikronin suodatinneula aseptisesti 1 ml:n ruiskuun.
 4. Paina suodatinneula tulpan keskikohtaan ja varmista, että neulan kärki on koko ajan Lytenava-liuoksessa, jotta ilmakuplia ei pääse muodostumaan.
 5. Vedä Lytenava-injektiopullon täyden annoksen valmistelemiseksi ruiskuun. Pidä injektiopullo pystyasennossa hieman kallistettuna, jotta saat vedetyksi riittävästi lääkettä ruiskuun.
 6. Vedät ruiskun mäntää riittävästi ulos, kun vedät Lytenava-liuosta ruiskuun, jotta saat riittävästi liuosta 0,05 ml:n injektion valmistelemiseksi.
 7. Suodatinneula hävitetään sen jälkeen, kun injektiopullon sisältö on vedetty ruiskuun. Suodatinneulaa ei saa käyttää silmän lasiaiseen annettavaan injektioon.
 8. Kiinnitä 30G × ½ tuuman steriili injektioneula tiiviisti ruiskuun kiertämällä se tiukasti kiinni ruiskun kärkeen. Irrota varovasti neulansuojus vetämällä sitä kohtisuoraan pois päin. Älä pyyhi injektioneulaa missään vaiheessa.
 9. Pitele ruiskua neulan kärki ylöspäin. Jos ruiskussa on ilmakuplia, naputa ruiskua varovasti sormella, kunnes kuplat nousevat ruiskunyläosaan.
 10. Pidä ruiskua silmiesi korkeudella ja paina männän tappia varovasti, kunnes männän kärki on ruiskun 0,05 ml:n merkkiviivan kohdalla.

Lasiaiseen annettava injektio on annettava aseptisissa olosuhteissa. Tähän sisältyy muun muassa kirurginen käsien desinfiointi sekä steriilien käsineiden, steriilin leikkausliinan ja steriilin luomenlevittimen (tai vastaavan) käyttö. Varotoimenpiteenä saatavilla on oltava steriilit parasenteesivälineet. Potilaan esitiedot on tutkittava huolellisesti ennen lasiaiseen suoritettavaa toimenpidettä aiempien yliherkkyysoireiden varalta. Ennen injektiota on annettava riittävä puudutus ja desinfioitava silmää ympäröivä iho, silmäluomi ja silmän pinta laajakirjoisella paikallisesti käytettävällä mikrobisidillä.

Injektioneula pistetään 3,5–4,0 mm limbuksesta posteriorisesti lasiaistilaan, vältetään horisontaalista meridiaania ja tähdätään silmämunan keskikohtaan. Annettava 0,05 ml:n tilavuus injisoidaan hitaasti. Kovakalvon pistoskohtaa vaihdetaan seuraavien injektioiden yhteydessä.

Lasiaiseen annetun injektion jälkeen potilaita on neuvottava ilmoittamaan viipymättä kaikista endoftalmiittiin viittaavista oireista (esimerkiksi silmäkivusta, silmän punoituksesta, valoherkkyydestä, näön sumenemisestä).