

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Solution injectable de Lytenava à 25 mg/ml

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de solution contient 25 mg de bévacizumab gamma*.

Chaque flacon contient 7,5 mg de bévacizumab gamma dans 0,3 ml de solution. Cela permet d'obtenir une quantité utilisable pour délivrer une dose unique de 0,05 ml contenant 1,25 mg de bévacizumab gamma.

* Le bévacizumab gamma est un anticorps monoclonal humanisé produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois par la technique de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection)

Solution incolore à légèrement brune présentant un pH de 6,1 et une osmolalité de 235 à 315 mOsm/kg.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Lytenava est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).

4.2 Posologie et mode d'administration

Ce médicament doit être administré par un ophtalmologue qualifié, expérimenté en injections intravitréennes (IVT).

Posologie

La dose recommandée est de 1,25 mg administrée par injection intravitréenne toutes les quatre semaines (une fois par mois). Cela correspond à un volume d'injection de 0,05 ml.

Le traitement est initié par une injection mensuelle jusqu'à ce que l'acuité visuelle maximale soit atteinte et/ou jusqu'à l'absence de signe d'activité de la maladie, c'est-à-dire qu'il n'y a pas de changement de l'acuité visuelle ni des autres signes et symptômes de la maladie sous traitement continu. La cinétique d'efficacité du bévacizumab gamma (voir rubrique 5.1) montre que trois injections mensuelles consécutives, ou plus, peuvent être nécessaires à l'initiation du traitement.

Les intervalles de surveillance et de traitement doivent ensuite être définis par le médecin, selon l'activité de la maladie, notamment au moyen d'un examen clinique, de tests fonctionnels ou de

techniques d'imagerie (par exemple, la tomographie en cohérence optique ou l'angiographie à la fluorescéine).

Si les résultats visuels et anatomiques ne montrent aucun bénéfice chez le patient au cours du traitement, il convient d'arrêter la prise du médicament. Le traitement doit également être interrompu si cela est cliniquement indiqué (voir rubrique 4.4).

Populations particulières

Patients âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus.

Insuffisance rénale

Le bévacizumab gamma n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale. Les données actuellement disponibles ne suggèrent pas un besoin d'adaptation posologique chez ces patients.

Insuffisance hépatique

Le bévacizumab gamma n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Les données actuellement disponibles ne suggèrent pas un besoin d'adaptation posologique chez ces patients.

Population pédiatrique

Il n'existe pas d'utilisation justifiée de Lytenava dans la population pédiatrique pour le traitement de la DMLA.

Mode d'administration

Flacon à usage unique réservé à la voie intravitréenne. Chaque flacon ne doit être utilisé que pour le traitement d'un seul œil.

Le volume contenu dans le flacon (0,3 ml) étant supérieur à la dose recommandée (0,05 ml), une partie du volume contenu dans le flacon doit être éliminée avant administration.

L'injection doit être effectuée immédiatement après la préparation de la dose.

La procédure d'injection intravitréenne doit être réalisée en conditions d'asepsie, incluant la désinfection chirurgicale des mains, le port de gants stériles, l'utilisation d'un champ stérile et d'un spéculum à paupières stérile (ou équivalent). Par mesure de précaution, un équipement de paracentèse stérile doit être disponible. Les antécédents médicaux du patient relatifs aux réactions d'hypersensibilité doivent être attentivement évalués avant de procéder à l'administration intravitréenne (voir rubrique 4.4). Une anesthésie appropriée et un antibactérien local à large spectre pour désinfecter la zone périoculaire, la paupière et la surface oculaire doivent être administrés avant l'injection.

L'aiguille d'injection doit être insérée entre 3,5-4,0 mm en arrière du limbe, au niveau de la cavité vitréenne, en évitant le méridien horizontal et en visant le centre du globe oculaire. Le volume d'injection de 0,05 ml est ensuite injecté lentement; un point d'injection scléral différent doit être utilisé lors des injections ultérieures.

Pour les instructions concernant la préparation du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Patients présentant une infection oculaire ou périoculaire active ou suspectée.

Patients présentant une inflammation intraoculaire active sévère.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Réactions liées aux injections intravitréennes

Les injections intravitréennes ont été associées à des endophtalmies, des inflammations intraoculaires et à des décollements/déchirures de la rétine (voir section 4.8). Il convient de toujours utiliser des techniques d'injection aseptiques appropriées lors de l'administration du médicament.

Immédiatement après l'injection intravitréenne, les patients doivent être surveillés pour détecter une élévation de la pression intraoculaire. Une surveillance appropriée peut consister en un contrôle de la perfusion de la tête du nerf optique ou une tonométrie. Si nécessaire, un équipement stérile de paracentèse doit être disponible.

De plus, les patients doivent être surveillés après l'injection afin de pouvoir mettre en œuvre un traitement précoce en cas d'infection.

Les patients doivent être informés que tout symptôme évocateur d'une endophtalmie ou de l'un des événements susmentionnés, tel qu'une douleur oculaire, une perte de la vision, une photophobie, une vision trouble, l'apparition de corps flottants dans le champ visuel ou une rougeur, doivent être signalés sans délai afin de permettre une prise en charge rapide et adaptée.

Augmentation de la pression intraoculaire

Des augmentations de la pression intraoculaire ont été observées après l'injection (jusqu'à 60 minutes) lors du traitement par des inhibiteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), y compris le bécacizumab gamma (voir rubrique 4.8). La pression intraoculaire ainsi que la perfusion de la tête du nerf optique doivent être surveillés avant et après l'injection intravitréenne avec Lytenava et pris en charge de manière appropriée.

Des précautions particulières sont nécessaires chez les patients atteints d'un glaucome mal contrôlé (ne pas injecter le médicament si la pression intraoculaire est \geq à 30 mmHg).

Traitement bilatéral

La tolérance et l'efficacité du traitement par bécacizumab gamma administré simultanément dans les deux yeux n'ont pas été étudiées. Si un traitement bilatéral est réalisé de façon simultanée, cela pourrait entraîner une augmentation du risque d'événements indésirables oculaires et systémiques en raison d'une exposition accrue.

Immunogénicité

Le bécacizumab gamma étant une protéine thérapeutique, il peut induire une immunogénicité. Les patients doivent informer leur médecin s'ils développent des symptômes tels qu'une douleur oculaire ou une gêne accrue, une rougeur oculaire aggravée, une vision floue ou diminuée, une augmentation du nombre de petites particules dans leur champ de vision ou une sensibilité accrue à la lumière.

Utilisation concomitante d'autres médicaments anti-VEGF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire)

Il n'y a pas de données disponibles concernant l'utilisation concomitante dans le même œil du bévacizumab gamma avec d'autres médicaments anti-VEGF. Le bévacizumab gamma ne doit pas être administré de façon simultanée avec d'autres médicaments anti-VEGF (systémiques ou oculaires).

Suspension du traitement

La dose doit être suspendue et le traitement ne doit pas être repris avant le traitement suivant prévu dans les cas suivants:

- une diminution de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) de ≥ 30 lettres par rapport à la dernière évaluation de l'acuité visuelle;
- une déchirure rétinienne;
- une hémorragie sous-rétinienne impliquant le centre de la fovéa ou si la taille de l'hémorragie ≥ 50 % de la surface totale de la lésion;
- une pression intraoculaire égale ou supérieure à 30 mmHg;
- une thromboembolie, notamment un infarctus du myocarde (IDM), un syndrome coronarien aigu (SCA), un accident vasculaire cérébral (AVC), une thrombose veineuse profonde (TVP) et une embolie pulmonaire (EP);
- une chirurgie intraoculaire réalisée ou planifiée au cours des 28 jours précédents ou suivants.

Déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien

Les facteurs de risque associés au développement d'une déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien survenant après un traitement par anti-VEGF indiqué en cas de nDMLA peuvent se manifester par un décollement étendu et/ou profond de l'épithélium pigmentaire rétinien. La prudence est nécessaire lors de l'instauration du traitement par bévacizumab gamma, chez les patients présentant ces facteurs de risque de déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien.

Décollement rhégmato-gène de la rétine ou trous maculaires

Le traitement doit être interrompu chez les sujets présentant un décollement rhégmato-gène de la rétine ou des trous maculaires de stade 3 ou 4.

Effets systémiques suite à une utilisation intravitréenne

Des hémorragies non oculaires et des événements thromboemboliques artériels ont été signalés à la suite d'une injection intravitréenne d'inhibiteurs du VEGF (voir rubrique 4.8). Les données concernant la sécurité du traitement sont limitées chez les patients atteints de nDMLA ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral, de crises ischémiques transitoires ou d'infarctus du myocarde dans les 3 derniers mois. La prudence s'impose lors du traitement de ces patients.

Excipients à effet notoire

Ce médicament contient moins de 1 mmole de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement exempt de sodium.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Compte tenu de l'élimination du bévacizumab, aucune interaction n'est attendue. Cependant, le bévacizumab gamma ne doit pas être administré en même temps que d'autres médicaments anti-VEGF par voies systémiques ou oculaires (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par le bévacizumab gamma et pendant au moins trois mois après l'injection de la dernière dose en cas d'arrêt du traitement par bévacizumab gamma.

Grossesse

Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation du bévacizumab gamma chez les femmes enceintes. D'après les études effectuées chez l'animal avec d'autres anti-VEGF, le traitement par bévacizumab gamma peut présenter un risque pour le développement embryonnaire et fœtal humain. Par conséquent, le bévacizumab gamma ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, à moins que le bénéfice attendu pour la mère ne l'emporte sur le risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

Il n'existe pas de données disponibles sur la présence de bévacizumab gamma dans le lait maternel, ni sur les effets du bévacizumab gamma chez le nourrisson allaité ou les effets du médicament sur la production/excrétion du lait maternel. Un risque pour le nouveau-né/nourrisson allaité ne peut pas être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement, soit de ne pas administrer le traitement par Lytenava, en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la mère.

Fertilité

Aucune étude sur la reproduction ou la fertilité n'a été réalisée avec le bévacizumab gamma. Il a été démontré que l'inhibition du VEGF affecte le développement folliculaire, la fonction du corps jaune et la fertilité (voir section 5.3). Les effets sur les ovaires peuvent être dus à une inhibition locale directe du VEGF sur l'angiogenèse qui a une fonction active intense dans l'ovaire.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Lytenava a une faible incidence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, en raison d'éventuels troubles visuels temporaires faisant suite à l'injection intravitréenne et à l'examen oculaire associé. Les patients ne doivent pas conduire de véhicules ni utiliser de machines tant que ces troubles visuels temporaires subsistent.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La plupart des effets indésirables signalés suite à l'administration du bévacizumab gamma sont liés à la procédure d'injection intravitréenne. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient les suivants: hémorragie conjonctivale (5,0 %), corps flottants vitréens (1,5 %), douleur oculaire (1,2 %) et augmentation de la pression intraoculaire (1,2 %). Les effets indésirables moins fréquemment rapportés, mais plus graves, étaient les suivants: augmentation de la pression intraoculaire (0,6 %), cécité transitoire (0,3 %), endophtalmie (0,3 %), inflammation intraoculaire (0,3 %).

Tableau des effets indésirables

Au total, 341 patients issus de deux études cliniques randomisées et d'une étude clinique ouverte ont été traités à la dose recommandée de 1,25 mg. Les effets indésirables rapportés dans les études cliniques portant sur le bévacizumab gamma sont énumérés dans le Tableau 1 ci-dessous.

Les effets indésirables sont répertoriés selon la classe de système ou d'organe MedDRA. Pour chaque classe de système d'organe, les effets indésirables sont classés en fonction de leur fréquence, les plus fréquents apparaissant en premier. Les catégories de fréquence pour chaque effet indésirable sont définies comme suit: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à

< 1/100), rare ($\geq 1/10\ 000$ à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 Fréquences des effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent
Infections et infestations		Endophtalmie
Affections du système immunitaire		Allergie à l'iode
Affections oculaires	Corps flottants vitréens Douleur oculaire Hémorragie conjonctivale	Déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien Hémorragie du vitré Iritis Cicatrice cornéenne Kératopathie Kératite ponctuée Cécité transitoire Détachement du vitré Photopsie Gêne oculaire Abrasion de la cornée Irritation oculaire Prurit oculaire Sécheresse oculaire Hyperhémie conjonctivale
Examens	Augmentation de la pression intraoculaire	

Description de certains effets indésirables

Effets indésirables liés à la classe des médicaments

Il existe un risque théorique d'événements thromboemboliques artériels, notamment d'accident vasculaire cérébral et d'infarctus du myocarde, suite à l'utilisation intravitréenne d'inhibiteurs de VEGF. Un faible taux d'incidence d'événements thromboemboliques artériels a été observé dans les études cliniques portant sur le bévacizumab gamma chez les patients atteints de nDMLA (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration, [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Un surdosage dû à un volume d'injection supérieur à celui recommandé peut augmenter la pression intraoculaire. En cas de surdosage, la pression intraoculaire doit être surveillée et, si cela est jugé nécessaire par le professionnel de santé traitant, un traitement adéquat doit être instauré.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Médicaments ophtalmiques, agents anti-néovascularisation, code ATC: S01LA08

Mécanisme d'action

Le bévacizumab gamma est un anticorps monoclonal (mAb) humanisé recombinant de type IgG1 actif sur le facteur de croissance endothélial vasculaire humain (VEGF).

Le bévacizumab gamma se lie au VEGF et empêche l'interaction du VEGF avec ses récepteurs (Flt-1 et KDR) à la surface des cellules endothéliales. Le bévacizumab gamma est un inhibiteur du VEGF humain qui se lie à toutes les isoformes de VEGF-A, empêchant ainsi l'interaction avec les récepteurs VEGFR-1 et VEGFR-2. En inhibant le VEGF-A, le bévacizumab gamma supprime la prolifération des cellules endothéliales, la néovascularisation et, par conséquent, réduit la perméabilité vasculaire. L'inhibition de l'angiogenèse permet de bloquer la croissance de vaisseaux sanguins anormaux situés à l'arrière de l'œil.

Effets pharmacodynamiques

DMLA néovasculaire

Dans l'étude NORSE TWO, les paramètres anatomiques liés à la fuite de sang et de liquide qui caractérisent la néovascularisation choroïdienne (NVC) faisaient partie des évaluations de l'activité de la maladie. Une diminution moyenne de l'épaisseur de la rétine centrale (CRT) de 119,7 microns au 11^e mois de traitement par rapport à la valeur de référence a été observée chez les patients recevant des injections intravitréennes mensuelles de 1,25 mg de bévacizumab gamma.

Immunogénicité

Aucune preuve de l'incidence des anticorps anti-médicaments (ADA) sur la pharmacocinétique, l'efficacité ou la sécurité n'a été observée, mais les données restent limitées.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité et la sécurité du bévacizumab gamma ont été évaluées dans le cadre de deux études randomisées en phase III, multicentriques, en double aveugle, avec un comparateur actif (NORSE ONE et NORSE TWO) chez des patients atteints de nDMLA. Dans l'étude NORSE ONE, des patients ayant reçu précédemment un traitement et des patients n'ayant jamais reçu de traitement ont été inclus et un total de 61 patients ont été randomisés selon un rapport 1:1 (31 sujets dans le groupe traité par le bévacizumab et 30 sujets dans le groupe ayant reçu du ranibizumab). Les patients étaient âgés de 61 à 97 ans, l'âge moyen étant de 79 ans; 97 % des patients étaient âgés de plus de 65 ans. Dans l'étude NORSE TWO, des patients n'ayant jamais reçu de traitement ont été inclus et un total de 228 patients ont été randomisés selon un rapport 1:1 (113 sujets dans le groupe traité par le bévacizumab gamma et 115 sujets dans le groupe traité par le ranibizumab). Les patients étaient âgés de 54 à 98 ans, l'âge moyen étant de 79 ans; 95 % des patients étaient âgés de plus de 65 ans.

Dans les deux études, les patients répartis au hasard pour recevoir le bévacizumab gamma ont reçu une dose de 1,25 mg par injection intravitréenne dans l'œil étudié, tous les mois pendant 12 mois. Les patients répartis au hasard dans le groupe contrôle avec le ranibizumab ont reçu une dose de 0,5 mg par injection intravitréenne dans l'œil étudié, tous les mois pendant trois mois (c'est-à-dire les jours 0, 30 et 60), puis tous les 90 jours (c'est-à-dire les jours 150 et 240), ce qui correspondait à un schéma posologique étiqueté. Pour l'évaluation du critère principal, au total, 5 injections dans la branche de l'étude avec le ranibizumab ont été comparées à 11 injections dans la branche de l'étude avec le bévacizumab gamma. Le critère d'évaluation principal a été mesuré lors de la visite du onzième mois, soit environ 30 jours après la dernière dose de bévacizumab gamma et 90 jours après la dernière dose de ranibizumab.

Le critère d'évaluation principal dans les deux études correspondait à la proportion de sujets ayant obtenu une augmentation d'au moins 15 lettres de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) entre la valeur de référence et la valeur obtenue le onzième mois, mesurée selon le score ETDRS (étude du traitement précoce de la rétinopathie diabétiques), l'objectif principal étant de démontrer l'efficacité du bévacizumab gamma dans une population atteinte de DMLA. Des critères d'évaluation secondaires

ont mesuré la variation de la MAVC moyenne par rapport à la valeur de référence après 11 mois de traitement et la proportion de sujets ayant perdu moins de 15 lettres dans la MAVC.

Résultats

La proportion de sujets participant à l'étude NORSE ONE qui a connu une augmentation au moins égale ou supérieure à 15 lettres de la MAVC entre la valeur de référence et celle mesurée au 11^e mois était de 7,7 % contre 20,8 %, respectivement, dans les groupes traités par le bévacizumab gamma et par le ranibizumab (différence de risque de 13,14 % [Concentration d'inhibition, IC, à 95 % = -35,50 %, 7,65 %]). Sur la base du critère principal d'évaluation, l'étude NORSE ONE n'a pas démontré de supériorité du bévacizumab gamma sur le ranibizumab.

L'étude NORSE TWO a atteint le critère principal d'efficacité du bévacizumab gamma et a démontré son efficacité. La proportion de sujets ayant obtenu une augmentation supérieure ou égale à 15 lettres de la MAVC entre la valeur de référence et celle mesurée au 11^e mois était respectivement de 41,7 % et 23,1 % dans les groupes traités par le bévacizumab gamma et le ranibizumab (différence de risque de 18,59 % [IC à 95 % = 4,42 %, 30,86 %]). L'analyse de l'efficacité principale était statistiquement significative et en faveur du bévacizumab gamma.

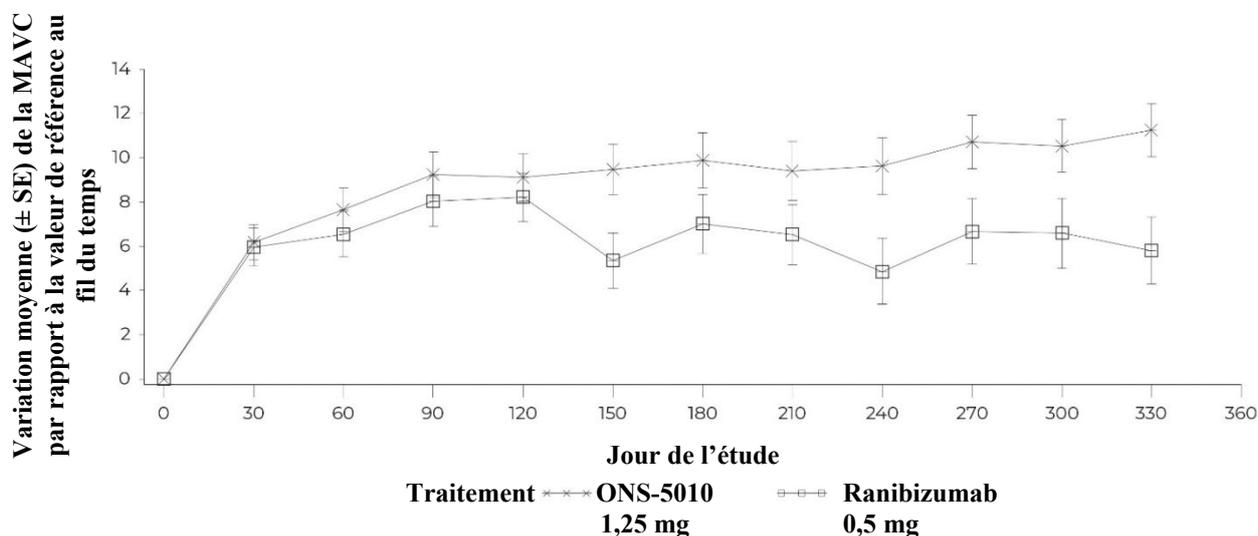
La preuve de l'efficacité du bévacizumab gamma a été renforcée lors de l'évaluation de la variation de la MAVC moyenne entre le début de l'étude et le 11^e mois de traitement. La différence entre les traitements et son IC à 95 % correspondant était de 3,805 (-0,016, 7,626) lettres MAVC.

Tableau 2 Principaux critères primaires et secondaires d'évaluation de l'efficacité dans l'étude NORSE TWO – analyse des répondeurs

	Ranibizumab (N = 115)	Bévacizumab gamma (N = 113)
Critère principal d'évaluation		
Sujets ayant gagné ≥ 15 lettres par rapport à la valeur de référence à 11 mois de traitement, n/N (%)	24/104 (23,1)	45/108 (41,7)
Différence de risque		18,59 %
IC à 95 %		4,42 %; 30,86 %
Critères secondaires d'évaluation		
Variation moyenne de la MAVC entre la valeur de référence et la valeur mesurée au 11 ^e mois, moyenne (SD)	5,8 (14,80)	11,2 (12,19)
Différence de variation moyenne des LS		3,805
IC à 95 %		-0,016, 7,626
Sujets ayant gagné ≥ 10 lettres par rapport à la valeur de référence mesurée au 11 ^e mois, n/N (%)	36/104 (34,6)	61/108 (56,5)
Différence de risque		21,87 %
IC à 95 %		7,26 %, 34,87 %
Sujets ayant gagné ≥ 5 lettres par rapport à la valeur de référence mesurée au 11 ^e mois, n/N (%)	53/104 (51,0)	74/108 (68,5)

	Ranibizumab (N = 115)	Bévacizumab gamma (N = 113)
Différence de risque		17,56 %
IC à 95 %		3,15 %, 30,52 %
Sujets ayant perdu <15 lettres par rapport à la valeur de référence mesurée au 11 ^e mois, n/N (%)	86/104 (82,7)	101/108 (93,5)
Différence de risque		10,83 %
IC à 95 %		1,68 %, 20,44 %

Figure 1 NORSE TWO — variation de l’acuité visuelle la plus corrigée par rapport à la valeur de référence au fil du temps*



*ONS-5010 (bévacizumab gamma) a été administré une fois par mois pendant 12 mois; le ranibizumab a été administré chaque mois pendant 3 mois (c’est-à-dire les jours 0, 30 et 60), puis tous les 90 jours (c’est-à-dire les jours 150 et 240). Au total, 5 injections dans la branche de l’étude sur le ranibizumab ont été comparées à 11 injections dans la branche de l’étude sur l’ONS-5010 afin d’évaluer les critères d’efficacité.

Population pédiatrique

L’Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l’obligation de soumettre les résultats d’études réalisées avec le bévacizumab gamma dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique atteinte de DMLA néovasculaire (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l’usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le bévacizumab gamma est administré par voie intravitréenne pour assurer des effets locaux au niveau de l’œil.

Après une dose unique de 2 mg/kg en perfusion intraveineuse de bévacizumab gamma chez 45 volontaires sains de sexe masculin, la concentration maximale a été atteinte en deux heures. Les valeurs de la moyenne géométrique C_{max} et de l’exposition totale (SSC_{0-t}) s’élevaient respectivement à 40 µg/ml et à 12 148 h•µg/ml.

En général, la pharmacocinétique sérique après administration intravitréenne du bévacizumab gamma était significativement inférieure à celle observée après administration intraveineuse. Aucun paramètre pharmacocinétique n'a pu être déterminé à partir des données cliniques générées.

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans une revue de l'évaluation de la sécurité préclinique du bévacizumab, les singes cynomolgus femelles ayant reçu du bévacizumab par voie intraveineuse, deux fois par semaine pendant 13 semaines, présentaient une diminution du poids des ovaires et une corrélation révélée par microscopie de l'absence de corps jaune à une dose au moins supérieure ou égale à 10 mg/kg, réversible après une période de récupération de quatre semaines. Les effets sur les ovaires peuvent être le résultat direct de l'inhibition locale du VEGF sur l'angiogenèse active qui est intense dans l'ovaire.

Aucune donnée sur la cancérogénicité ou la mutagénicité n'est disponible.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Dihydrogénophosphate de sodium monohydraté
Hydrogénophosphate disodique
 α,α -tréhalose dihydraté
Polysorbate 20 (E432)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

Deux ans

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Conservez le flacon dans l'emballage extérieur de façon à le protéger de la lumière.

Le flacon non ouvert peut être conservé hors du réfrigérateur à une température inférieure à 25 °C, pendant une durée maximale de 12 heures.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

La solution injectable de Lytenava à 25 mg/ml contient une solution de 0,3 ml dans un flacon de 2 ml (verre de type 1) fermé par un bouchon (en caoutchouc butyle), contenant 7,5 mg de bévacizumab gamma.

Boîte de 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

La solution doit être examinée visuellement à la sortie du réfrigérateur et avant administration. Si des particules ou une turbidité sont visibles, le flacon ne doit pas être utilisé et il convient de suivre des procédures de remplacement appropriées.

Le contenu du flacon est stérile et à usage unique uniquement. Ne pas utiliser si l'emballage ou le flacon est endommagé ou périmé.

Le flacon contient plus que la dose recommandée de 1,25 mg. L'injection de la totalité du volume du flacon pourrait entraîner un surdosage. L'excès de médicament et les éventuelles bulles d'air doivent être soigneusement expulsés de la seringue avant l'injection. La dose d'injection doit être fixée à la dose de 0,05 ml (1,25 mg de bévacizumab gamma). Veillez à ce que l'injection soit administrée immédiatement après la préparation de la dose.

Utilisez des techniques d'asepsie lors des étapes de préparation suivantes:

1. préparez une injection intravitréenne avec les dispositifs médicaux à usage unique recommandés suivants (non fournis) commercialisés:
 - aiguille-filtre stérile de 5 microns, gauge de 18 microns × 3,81 cm (micro filtre en copolymère acrylique; aiguille en polycarbonate/acier inoxydable 304 ou équivalent);
 - seringue stérile sans silicone de 1 ml avec marquage pour mesurer 0,05 ml (polypropylène/polyéthylène ou équivalent);
 - aiguille d'injection stérile, gauge de 30 microns × 1,27 cm (polypropylène/acier inoxydable ou équivalent);
 - tampon imbibé d'alcool.
2. Avant d'effectuer le prélèvement, désinfectez la partie extérieure du bouchon en caoutchouc du flacon;
3. fixez l'aiguille-filtre de 5 microns sur la seringue de 1 ml en utilisant des techniques d'asepsie;
4. piquez l'aiguille-filtre au centre du bouchon du flacon et assurez-vous que l'extrémité de l'aiguille reste dans la solution Lytenava pour minimiser la formation de bulles d'air;
5. prélevez le contenu de Lytenava pour assurer qu'une dose complète peut être préparée dans la seringue, en maintenant le flacon en position verticale, légèrement penché pour faciliter un prélèvement suffisant;
6. veillez à ce que la tige du piston soit suffisamment tirée en arrière lors du prélèvement du Lytenava pour assurer, à la préparation, un volume suffisant pour avoir une dose injectable de 0,05 ml.
7. L'aiguille-filtre doit ensuite être éliminée après le prélèvement du contenu du flacon et ne doit pas être utilisée pour l'injection intravitréenne;
8. fixez fermement une aiguille d'injection stérile de gauge 30 microns × 1,27 cm sur la seringue en la vissant étroitement sur son embout; ôtez avec précaution le capuchon de l'aiguille en le tirant dans l'axe; ne jamais essuyer l'aiguille.
9. tenez la seringue avec l'aiguille pointée vers le haut; s'il y a des bulles d'air, tapotez doucement la seringue avec votre doigt jusqu'à ce que les bulles remontent;
10. tenez la seringue au niveau de l'œil et poussez avec précaution la tige du piston jusqu'à ce que l'extrémité du piston soit alignée sur le repère de la seringue indiquant un volume de 0,05 ml.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Outlook Therapeutics Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Irlande

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1798/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation:

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)
D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S)
RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET
D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE
UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

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

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence et des fréquences de soumission des PSURs pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Avant le lancement de Lytenava dans chaque État membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) doit convenir avec l'autorité nationale compétente du contenu et du format du programme pédagogique, y compris des supports de communication, des modalités de distribution et de tout autre aspect du programme.

Le programme pédagogique vise à informer convenablement les patients/soignants concernant les risques de Lytenava, les principaux signes et symptômes de ces risques et les cas où une consultation d'urgence avec leur médecin est nécessaire. L'objectif du programme pédagogique consiste à réduire au minimum les risques et les complications qui en résultent en encourageant une intervention rapide.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché veille à ce que, dans chaque État membre où Lytenava est commercialisé, tous les patients et leurs aidants susceptibles d'être exposés à Lytenava aient accès au dossier pédagogique suivant ou le reçoivent:

- le dossier d'information destiné au patient

le dossier d'information destiné au patient se compose de la notice d'information destinée au patient et d'un guide destiné aux patients/aidants. Le guide destiné au patient est publié au format écrit et audio et comprend les principaux éléments suivants:

- une description de la dégénérescence maculaire néovasculaire liée à l'âge (nDMLA);
- une description de Lytenava, de son mode d'action et de ce qu'il faut attendre d'un traitement par Lytenava;
- une description des principaux signes et symptômes des principaux risques associés à Lytenava, à savoir l'endophtalmie infectieuse;
- une description des cas dans lesquels il convient de consulter d'urgence le prestataire de santé lors l'apparition des signes et symptômes de ces risques;
- des recommandations pour une prise en charge adéquate après l'injection.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Solution injectable de Lytenava à 25 mg/ml
Bévacizumab gamma

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un ml contient 25 mg de bévacizumab gamma. Chaque flacon contient 7,5 mg de bévacizumab gamma dans 0,3 ml de solution.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients: α , α -tréhalose dihydraté, dihydrogénophosphate de sodium monohydraté, hydrogénophosphate disodique, polysorbate 20 (E432), eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

1 flacon de 0,3 ml
7,5 mg/0,3 ml
Dose unique: 1,25 mg/0,05 ml. Volume excédentaire à éliminer.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Utilisation intravitréenne

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
Ne pas congeler.

Conservez le flacon dans l'emballage extérieur de façon à le protéger de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Outlook Therapeutics Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1798/001

13. NUMÉRO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lytenava 25 mg/ml pour injection
Bévacizumab gamma
Utilisation intravitréenne

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

7,5 mg/0,3 ml

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice: Information du patient

Solution injectable de Lytenava à 25 mg/ml Bévacizumab gamma

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice

1. Qu'est-ce que Lytenava et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Lytenava
3. Comment utiliser Lytenava
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Lytenava
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Lytenava et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Lytenava

Lytenava contient le principe actif bévacizumab gamma, qui appartient à un groupe de médicaments appelés agents contre la néovascularisation.

Dans quels cas Lytenava est-il utilisé

Lytenava est indiqué chez l'adulte pour le traitement de la DMLA néovasculaire (dégénérescence maculaire néovasculaire humide).

Cette affection oculaire se caractérise par la formation et la croissance anormales de vaisseaux sanguins sous la macula. La macula constitue la partie centrale de la rétine située à l'arrière de l'œil et elle assure la clarté de la vision. Ces vaisseaux sanguins anormaux peuvent entraîner une fuite de liquide ou de sang dans l'œil et interférer avec la fonction de la macula et conduire à une diminution de la vision.

Comment Lytenava agit-il

Lytenava se lie spécifiquement à une protéine appelée facteur de croissance de l'endothélium vasculaire humain A (VEGF-A), qui est présente dans l'œil. Présent en excès, ce facteur de croissance provoque une croissance anormale de vaisseaux sanguins dans l'œil, ce qui peut réduire la vision. En se liant à ce facteur de croissance, Lytenava peut bloquer son action et empêcher une croissance anormale. Ceci peut contribuer à stabiliser ou à améliorer votre vision.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Lytenava

Vous ne devez pas recevoir Lytenava si vous:

- êtes allergique au bévacizumab gamma ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6);
- présentez une infection active ou suspectée dans ou autour de l'œil ;
- présentez des douleurs ou une rougeur de l'œil (inflammation oculaire).

Informez votre médecin si l'un de ces cas apparaît.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser Lytenava si vous avez:

- un glaucome, une affection oculaire généralement causée par une pression de l'œil élevée;
- présenté les antécédents suivants: vision d'éclairs lumineux ou de corps flottants ou si vous subissez une augmentation brutale de la taille et du nombre de corps flottants (petites formes sombres se déplaçant dans le champ de vision);
- connu une obstruction des vaisseaux sanguins causée par un caillot sanguin, par exemple une crise cardiaque, un accident vasculaire cérébral, des caillots sanguins formés dans les veines profondes des jambes ou des poumons;
- subi une chirurgie oculaire au cours des quatre 4 dernières semaines ou si une chirurgie oculaire est prévue au cours des 4 prochaines semaines;
- déjà eu des maladies oculaires ou des traitements oculaires.

Informez immédiatement votre médecin si vous avez:

- une perte soudaine de la vision;
- des signes d'une infection ou d'une inflammation de l'œil, tels que:
 - une aggravation de la rougeur oculaire ou une augmentation de l'inconfort au niveau de l'œil;
 - une augmentation du nombre de corps flottants dans votre vision ou une sensibilité à la lumière;
 - une douleur au niveau de l'œil;
 - une vision floue ou réduite.

Il est important de savoir que:

- la sécurité et l'efficacité de Lytenava administré dans les deux yeux en même temps n'ont pas été étudiées. Une telle utilisation peut entraîner une augmentation du risque d'effets indésirables.
- Les injections de Lytenava peuvent entraîner une augmentation temporaire de la pression de l'œil dans les 60 minutes après l'injection. Votre médecin surveillera cette situation après chaque injection.
- Votre médecin vérifiera les facteurs augmentant le risque de déchirure ou de décollement de l'une des couches à l'arrière de l'œil.

Lorsque d'autres médicaments avec un mode d'action similaire à celui de Lytenava sont administrés, il existe un risque de formation de caillots sanguins susceptibles de boucher les vaisseaux sanguins, ce qui peut entraîner une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral. Étant donné que de petites quantités du médicament pénètrent dans le sang, il existe un risque théorique de survenue de tels événements suite à l'injection de Lytenava dans l'œil.

Veillez consulter la rubrique 4 («Effets indésirables éventuels») pour des informations plus détaillées concernant les effets indésirables qui pourraient survenir pendant le traitement par Lytenava.

Enfants et adolescents de moins de 18 ans

L'utilisation de Lytenava chez les enfants et les adolescents n'a pas été établie et n'est donc pas recommandée.

Autres médicaments et Lytenava

Informez votre médecin si vous avez pris, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Grossesse et allaitement

- Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins trois mois après la dernière injection de Lytenava.

- Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation du bévacizumab gamma chez les femmes enceintes. Lytenava n'est pas recommandé pendant la grossesse, sauf si le bénéfice potentiel est supérieur au risque potentiel pour l'enfant à naître. Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou si vous planifiez une grossesse, parlez-en avec votre médecin avant de commencer le traitement par Lytenava.
- Lytenava n'est pas recommandé pendant l'allaitement, car on ne sait pas si le bévacizumab gamma passe dans le lait maternel. Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de commencer le traitement par Lytenava.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Après le traitement par Lytenava, votre vision risque d'être floue de façon temporaire. Si tel est le cas, ne conduisez pas de véhicule et n'utilisez pas de machines jusqu'à la disparition de cet effet.

Lytenava contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmole (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement «sans sodium».

3. Comment utiliser Lytenava

Lytenava est administré par votre médecin sous la forme d'une injection unique dans l'œil. La dose habituelle d'une injection est de 0,05 ml (qui contient 1,25 mg de bévacizumab gamma). L'intervalle entre deux doses injectées dans le même œil doit être d'environ quatre semaines.

Avant l'injection, votre médecin lavera soigneusement votre œil afin de prévenir toute infection. Votre médecin vous administrera également un anesthésiant local pour réduire ou prévenir toute douleur que vous pourriez ressentir lors de l'injection.

Le traitement débute par une injection de Lytenava toutes les quatre semaines. Après les premiers traitements (environ trois), votre médecin déterminera la fréquence des injections suivantes en surveillant l'état de votre œil, c.-à-d. votre vision et la bonne santé de votre œil. .

Quelle est la durée du traitement par Lytenava

Il s'agit d'un traitement à long terme, qui peut être poursuivi pendant des mois ou des années. Votre médecin vérifiera lors de vos visites régulières programmées que le traitement fonctionne. Votre médecin pourra également contrôler vos yeux entre deux injections. Si vous avez des questions sur la durée de votre traitement par Lytenava, parlez-en à votre médecin.

Si vous oubliez de prendre une dose de Lytenava

Prenez dès que possible un nouveau rendez-vous avec votre médecin.

Avant d'arrêter le traitement par Lytenava

Si vous envisagez d'arrêter le traitement par Lytenava, veuillez vous rendre à votre prochain rendez-vous et discutez-en avec votre médecin. Votre médecin vous conseillera et décidera de la durée de votre traitement par Lytenava. L'arrêt du traitement peut augmenter le risque de perdre ou d'aggraver votre vision.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, parlez-en à votre médecin.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables observés lors de l'injection de Lytenava résultent soit du médicament lui-même, soit de la procédure d'injection, et affectent principalement l'œil.

Contactez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des effets indésirables graves suivants:

- une augmentation de la pression à l'intérieur de l'œil nécessitant une intervention immédiate (peu fréquent, pouvant toucher jusqu'à une personne sur 100);
- une inflammation grave dans l'œil appelée endophtalmie, souvent causée par des infections (peu fréquent, pouvant toucher jusqu'à une personne sur 100);
- une cécité temporaire (peu fréquent, pouvant toucher jusqu'à une personne sur 100).

Les symptômes de ces effets secondaires graves se manifestent sous forme de douleurs ou d'une gêne accrue dans l'œil, d'une aggravation de la rougeur oculaire, d'une vision floue ou diminuée, d'une augmentation du nombre de petites particules au niveau de votre vue ou d'une sensibilité accrue à la lumière.

Les autres effets indésirables possibles sont:

Fréquents (pouvant concerner jusqu'à une personne sur 10):

- petites particules ou taches dans votre vision (corps flottants vitréens);
- douleur au niveau de l'œil;
- saignement dans la conjonctive, la couche protectrice couvrant l'œil (hémorragie conjonctivale);
- augmentation de la pression intraoculaire.

Peu fréquents (pouvant concerner jusqu'à une personne sur 100):

- détachement ou déchirure d'une des couches à l'arrière de l'œil (déchirure épithéliale du pigment rétinien, détachement vitreux);
- saignement dans l'œil;
- inflammation de l'iris, la partie colorée de l'œil (iritis);
- cicatrice cornéenne;
- inflammation ou lésion de la cornée, la couche transparente recouvrant l'iris (kératopathie, kératite ponctuée);
- perception de flashes lumineux dans le champ de vision (photopsie);
- inconfort oculaire;
- rayure de la cornée (abrasion cornéenne);
- irritation oculaire;
- démangeaisons de l'œil (prurit oculaire);
- sécheresse oculaire;
- yeux rouges (hyperhémie oculaire);
- allergie à l'iode.

Déclaration des effets indésirables

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Lytenava

Votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère est responsable du stockage de ce médicament et de l'élimination correcte de tout produit non utilisé. Les informations suivantes sont destinées aux professionnels de santé.

Tenez ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et sur l'étiquette du flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour du mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.
Le flacon non ouvert peut être conservé hors du réfrigérateur à une température inférieure à 25 °C, pendant une durée maximale de 12 heures.

Conservez le flacon dans l'emballage extérieur de façon à le protéger de la lumière.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Lytenava

- La substance active est le bévacizumab gamma. Chaque ml contient 25 mg de bévacizumab gamma. Chaque flacon contient 7,5 mg de bévacizumab gamma dans 0,3 ml de solution. Cela permet d'obtenir une quantité adaptée pour délivrer une dose unique de 0,05 ml contenant 1,25 mg de bévacizumab gamma.
- Les autres composants sont le dihydrogénophosphate de sodium monohydraté, l'hydrogénophosphate disodique, l' α , α -tréhalose dihydraté, le polysorbate 20 (E432), de l'eau pour préparations injectables.

Comment se présente Lytenava et contenu de l'emballage extérieur

La solution injectable (injection) de Lytenava à 25 mg/ml est incolore à légèrement brun.

Emballage contenant un flacon en verre muni d'un bouchon en caoutchouc butyle. Le flacon est à usage unique seulement.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant

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

Fabricant

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé:

La solution doit être examinée visuellement à la sortie du réfrigérateur et avant administration. Si des particules étrangères ou une turbidité sont visibles, le flacon ne doit pas être utilisé et il convient de suivre des procédures de remplacement appropriées.

Le contenu du flacon est stérile et à usage unique uniquement. Ne pas utiliser si l'emballage ou le flacon est endommagé ou périmé.

Le flacon contient plus que la dose recommandée de 1,25 mg. L'injection de la totalité du volume du flacon pourrait entraîner un surdosage. L'excès de médicament et les éventuelles bulles d'air doivent être soigneusement expulsés de la seringue avant l'injection. La dose d'injection doit être fixée à la dose de 0,05 ml (1,25 mg de bévacizumab gamma).

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement consignés.

Mode d'administration

Lytenava est fourni dans un flacon à usage unique destiné à un usage intravitréen uniquement. Chaque flacon ne doit être utilisé que pour le traitement d'un seul œil.

Les étapes de préparation suivantes doivent être réalisées en condition d'asepsie:

1. Préparer une injection intravitréenne avec les dispositifs médicaux à usage unique recommandés (non fournis) suivants commercialisés:
 - aiguille-filtre stérile de 5 microns, gauge de 18 microns × 3,81 cm (micro filtre en copolymère acrylique; aiguille en polycarbonate/acier inoxydable 304 ou équivalent);
 - seringue stérile sans silicone de 1 ml avec marquage pour mesurer 0,05 ml (polypropylène/polyéthylène ou équivalent);
 - aiguille d'injection stérile, gauge de 30 microns × 1,27 cm (polypropylène/acier inoxydable ou équivalent);
 - tampon imbibé d'alcool.
2. Avant d'effectuer le prélèvement, désinfecter la partie extérieure du bouchon en caoutchouc du flacon.
3. Fixer l'aiguille-filtre de 5 microns sur la seringue de 1 ml en condition d'asepsie.
4. Enfoncer l'aiguille-filtre au centre du bouchon du flacon et veiller à ce que l'aiguille reste constamment plongée dans la solution afin de réduire le risque de formation de bulles d'air.
5. Prélever l'intégralité du contenu de Lytenava de façon à permettre la préparation d'une dose complète dans la seringue, en maintenant le flacon à la verticale et légèrement incliné pour faciliter une aspiration suffisante.
6. Veiller à tirer suffisamment la tige du piston lors du prélèvement du contenu du flacon de Lytenava afin d'obtenir un volume suffisant pour préparer une injection de 0,05 mL.
7. L'aiguille-filtre doit ensuite être éliminée après le prélèvement du contenu du flacon et ne doit pas être utilisée pour l'injection intravitréenne.
8. Fixer fermement une aiguille d'injection stérile de gauge 30 microns × 1,27 cm sur la seringue en la vissant étroitement sur son embout; ôter avec précaution le capuchon de l'aiguille en le tirant dans l'axe; ne jamais essuyer l'aiguille.
9. Tenir la seringue avec l'aiguille pointée vers le haut; s'il y a des bulles d'air, tapotez doucement la seringue avec votre doigt jusqu'à ce que les bulles remontent.
10. Tenir la seringue au niveau de l'œil et poussez avec précaution la tige du piston jusqu'à ce que l'extrémité du piston soit alignée sur le repère de la seringue indiquant un volume de 0,05 ml.

La procédure d'injection intravitréenne doit être réalisée dans des conditions d'asepsie, incluant la désinfection chirurgicale des mains, le port de gants stériles, l'utilisation d'un champ stérile et d'un spéculum à paupières stérile (ou équivalent). Par mesure de précaution, un équipement de paracentèse stérile doit être disponible. Les antécédents médicaux du patient relatifs aux réactions d'hypersensibilité doivent être attentivement évalués avant de procéder à l'administration intravitréenne. Une anesthésie appropriée et un antibactérien local à large spectre pour désinfecter la zone périoculaire, la paupière et la surface oculaire doivent être administrés avant l'injection.

L'aiguille d'injection doit être insérée entre 3,5 et 4,0 mm en arrière du limbe, au niveau de la cavité vitréenne, en évitant le méridien horizontal et en visant le centre du globe oculaire. Le volume d'injection de 0,05 ml est ensuite injecté lentement; un point d'injection scléral différent doit être utilisé lors des injections ultérieures.

À la suite d'une injection intravitréenne, il convient de demander aux patients de signaler sans délai tout symptôme laissant soupçonner l'existence d'une endophtalmie (par exemple, douleur oculaire, rougeur de l'œil, photophobie, vision floue).