

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lytenava 25 mg/ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml oplossing bevat 25 mg bevacizumab gamma*.

Elke injectieflacon bevat 7,5 mg bevacizumab gamma in 0,3 ml oplossing. Dit levert een bruikbare hoeveelheid op voor toediening van een enkelvoudige dosis van 0,05 ml die 1,25 mg bevacizumab gamma bevat.

* Bevacizumab gamma is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam dat via recombinant-DNA-technologie in ovariumcellen van de Chinese hamster wordt geproduceerd.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectie).

Kleurloze tot enigszins bruine oplossing met een pH-waarde van 6,1 en een osmolaliteit van 235-315 mOsm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Lytenava is geïndiceerd voor de behandeling van neovasculaire (natte) leeftijdsgebonden maculadegeneratie (nLMD) bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dit geneesmiddel moet worden toegediend door een gekwalificeerde professionele zorgverlener die ervaring heeft met intravitreale injecties.

Dosering

De aanbevolen dosis is 1,25 mg, om de 4 weken (maandelijks) toegediend via intravitreale injectie. Dit komt overeen met een injectievolume van 0,05 ml.

De behandeling wordt gestart met één injectie per maand totdat de maximale gezichtsscherpte is bereikt en/of er geen tekenen van ziekteactiviteit meer zijn, d.w.z. geen verandering in de gezichtsscherpte of in andere tekenen en symptomen van de ziekte bij voortgezette behandeling. Uit de kinetiek van de werkzaamheid van bevacizumab gamma (zie rubriek 5.1) volgt dat in eerste instantie drie of meer opeenvolgende maandelijkse injecties nodig kunnen zijn. Daarna kan de professionele zorgverlener de behandelintervallen op de persoon afstemmen op basis van de ziekteactiviteit zoals beoordeeld aan de hand van de gezichtsscherpte en/of anatomische parameters.

De toezicht- en behandelingsintervallen moeten vervolgens door de professionele zorgverlener worden bepaald op basis van de ziekteactiviteit, onder meer door klinisch onderzoek, functionele tests of beeldvormingstechnieken (bijv. optische coherentietomografie of fluoresceïneangiografie).

Als de visuele en anatomische uitkomsten erop wijzen dat de patiënt geen baat heeft bij voortzetting van de behandeling, moet de toediening van het geneesmiddel worden stopgezet. Indien klinisch geïndiceerd, dient de behandeling eveneens te worden gestaakt (zie rubriek 4.4).

Bijzondere populaties

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten van 65 jaar en ouder.

Nierinsufficiëntie

Bevacizumab gamma is niet onderzocht bij patiënten met nierinsufficiëntie. De beschikbare gegevens wijzen er niet op dat een dosisaanpassing nodig is bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Leverinsufficiëntie

Bevacizumab gamma is niet onderzocht bij patiënten met leverinsufficiëntie. De beschikbare gegevens wijzen er niet op dat een dosisaanpassing nodig is bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van Lytenava bij pediatrische patiënten voor de indicatie nLMD.

Wijze van toediening

Het geneesmiddel is uitsluitend bestemd voor intravitreaal gebruik. Elke injectieflacon mag alleen worden gebruikt voor de behandeling van één oog.

Aangezien het volume in de injectieflacon (0,3 ml) groter is dan de aanbevolen dosis (0,05 ml), moet een deel van het volume in de injectieflacon vóór toediening worden verwijderd.

Zorg ervoor dat de injectie onmiddellijk na bereiding van de dosis wordt toegediend.

De intravitreale injectieprocedure moet worden uitgevoerd onder aseptische omstandigheden, wat onder meer het gebruik van chirurgische handontsmetting, steriele handschoenen, een steriele afdekdoek en een steriel ooglidspeculum (of gelijkwaardig) inhoudt. Als voorzorgsmaatregel dient steriele apparatuur voor paracentese beschikbaar te zijn. Voordat de intravitreale procedure wordt uitgevoerd, dient de medische voorgeschiedenis van de patiënt met betrekking tot overgevoeligheidsreacties zorgvuldig te worden geëvalueerd (zie rubriek 4.4). Voorafgaand aan de injectie moeten adequate anesthesie en een topisch breedspectrummicrobicide worden toegediend om de perioculaire huid, het ooglid en het oogoppervlak te desinfecteren.

De injectienaald moet 3,5-4,0 mm achter de limbus in de glasvochtholte worden ingebracht, waarbij de horizontale meridiaan wordt gemeden en de naald naar het midden van de oogbol wordt gericht. Het injectievolume van 0,05 ml wordt vervolgens langzaam toegediend; voor daaropvolgende injecties dient een andere sclerale locatie te worden gebruikt.

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

4.3 Contra-indicaties

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

Patiënten met actieve of vermoede oculaire of perioculaire infecties

Actieve intraoculaire ontsteking

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

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

Intravitreale injectiegerelateerde reacties

Intravitreale injecties zijn in verband gebracht met endoftalmitis, intraoculaire ontsteking en netvliesloslatingen/-scheuren (zie rubriek 4.8). Bij toediening van het geneesmiddel moet altijd een deugdelijke aseptische injectietechniek worden gebruikt.

Onmiddellijk na de intravitreale injectie moeten patiënten worden gecontroleerd op verhoging van de intraoculaire druk. Passend toezicht kan bestaan uit een controle op perfusie van de oogzenuwkop of tonometrie. Indien nodig moet steriele apparatuur voor paracentese beschikbaar zijn. Daarnaast moeten patiënten na de injectie worden gemonitord om in geval van een infectie een vroege behandeling mogelijk te maken.

Patiënten moeten worden geïnstrueerd om eventuele symptomen – zoals oogpijn, verlies van gezichtsvermogen, fotofobie, wazig zien, zwevers of roodheid – die wijzen op endoftalmitis of een van de bovengenoemde voorvallen, onmiddellijk te melden om een snelle en passende behandeling mogelijk te maken.

Verhogingen van de intraoculaire druk

Na injectie (tot 60 minuten) zijn verhogingen van de intraoculaire druk waargenomen tijdens behandeling met remmers van de vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF-remmers), inclusief bevacizumab gamma (zie rubriek 4.8). Zowel de intraoculaire druk als de perfusie van de oogzenuwkop moeten vóór en na intravitreale injectie met Lytenava worden gecontroleerd en op passende wijze worden behandeld.

Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij patiënten met glaucoom dat slecht onder controle is (het geneesmiddel niet injecteren zolang de intraoculaire druk ≥ 30 mmHg is).

Bilaterale behandeling

De veiligheid en de werkzaamheid van bevacizumab gamma bij gelijktijdige toediening in beide ogen zijn niet onderzocht. Gelijktijdige bilaterale behandeling kan leiden tot een verhoogde kans op bijwerkingen, zowel oculair als systemisch, door de verhoogde blootstelling.

Immunogeniciteit

Aangezien dit een therapeutisch eiwit is, is er kans op immunogeniciteit met bevacizumab gamma. Patiënten moeten worden geïnstrueerd hun arts te informeren als er symptomen optreden als oogpijn of toegenomen ongemak, verergering van oogroodheid, wazig zien of verminderd gezichtsvermogen, een groter aantal kleine deeltjes in hun gezichtsveld of een verhoogde gevoeligheid voor licht.

Gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen tegen VEGF (vasculaire endotheliale groeifactor)

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gelijktijdige gebruik van bevacizumab gamma met andere anti-VEGF-geneesmiddelen in hetzelfde oog. Bevacizumab gamma mag niet gelijktijdig met andere anti-VEGF-geneesmiddelen (systemisch of oculair) worden toegediend.

Staking van de behandeling

De dosistoediening moet worden gestaakt en de behandeling mag niet eerder dan de volgende geplande behandeling worden hervat in geval van:

- een daling van de best gecorrigeerde gezichtsscherpte (BCVA) van ≥ 30 letters vergeleken met de laatste beoordeling van de gezichtsscherpte;
- een netvliesbreuk;
- een subretinale bloeding waarbij het centrum van de fovea betrokken is of als de grootte van de bloeding ≥ 50 % van het totale laesiegebied bedraagt;
- een intraoculaire druk van ≥ 30 mmHg;
- trombo-embolie, inclusief myocardinfarct (MI), acuut coronair syndroom (ACS), beroerte, diepe veneuze trombose (DVT) en longembolie (PE);
- uitgevoerde of geplande intraoculaire chirurgie in de loop van de voorafgaande of volgende 28 dagen.

Retinale pigmentepitheelscheur

Risicofactoren in verband met de ontwikkeling van een retinale pigmentepitheelscheur na anti-VEGF-therapie voor nLMD omvatten een grote en/of hoge retinale pigmentepitheellosting. Bij aanvang van de behandeling met bevacizumab gamma dient voorzichtigheid te worden betracht bij patiënten met deze risicofactoren voor retinale pigmentepitheelscheuren.

Regmatogene netvliesloslating of maculaire gaten

De behandeling moet worden stopgezet bij personen met regmatogene netvliesloslating of maculaire gaten in stadium 3 of 4.

Systemische effecten na intravitreaal gebruik

Er zijn niet-oculaire bloedingen en arteriële trombo-embolische voorvallen gemeld na intravitreale injectie van VEGF-remmers (zie rubriek 4.8). Er zijn beperkte gegevens over de veiligheid bij de behandeling van patiënten met nLMD met een voorgeschiedenis van beroerte, transiënte ischemische aanvallen of myocardinfarct in de voorgaande 3 maanden. Bij de behandeling van dergelijke patiënten moet voorzichtigheid worden betracht.

Hulpstoffen met bekend effect

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

4.5 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd. Op basis van de eliminatie van bevacizumab worden geen interacties verwacht. Bevacizumab gamma mag echter niet gelijktijdig worden toegediend met andere systemische of oculaire anti-VEGF-geneesmiddelen (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met bevacizumab gamma en gedurende ten minste drie maanden na de laatste dosis wanneer zij de behandeling met bevacizumab gamma stopzetten.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van bevacizumab gamma bij zwangere vrouwen. Op basis van dierstudies met andere anti-VEGF-middelen kan behandeling met bevacizumab gamma een risico vormen voor de menselijke embryofoetale ontwikkeling. Daarom mag bevacizumab gamma niet

worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij het potentiële voordeel groter is dan het potentiële risico voor de foetus.

Borstvoeding

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de aanwezigheid van bevacizumab gamma in moedermelk, de effecten van bevacizumab gamma op de zuigeling of de effecten van bevacizumab gamma op de melkproductie/-excretie. Risico voor met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Lytenava moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen voortplantings- of vruchtbaarheidsonderzoeken uitgevoerd met bevacizumab gamma. Het is aangetoond dat VEGF-remming de follikelontwikkeling, de functie van het corpus luteum en de vruchtbaarheid beïnvloedt (zie rubriek 5.3). Ovariële effecten kunnen worden toegeschreven aan de rechtstreekse impact van de plaatselijke VEGF-remming op de actieve angiogenese, die in de eierstokken intensief is.

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

Lytenava heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen als gevolg van mogelijke tijdelijke visusstoornissen na de intravitale injectie en het bijbehorende oogonderzoek. Patiënten mogen geen voertuigen besturen of machines bedienen totdat deze tijdelijke visusstoornissen verdwijnen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meeste bijwerkingen die na toediening van bevacizumab gamma worden gemeld, hebben betrekking op de intravitale injectieprocedure. De meest gemelde bijwerkingen waren conjunctivahemorragie (5,0 %), glasvochtinsluitels (1,5 %), oogpijn (1,2 %) en verhoogde intraoculaire druk (1,2 %). Minder vaak gemelde, maar ernstigere bijwerkingen waren toename van de intraoculaire druk (0,6%), blindheid (voorbijgaand) (0,3%), endoftalmitis (0,3%), intraoculaire ontsteking (0,3%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

In totaal werden 341 patiënten uit twee gerandomiseerde klinische studies en één klinische studie met open-labelopzet behandeld met de aanbevolen dosis van 1,25 mg. De bijwerkingen die werden gemeld in klinische studies met bevacizumab gamma zijn weergegeven in tabel 1 hieronder.

De bijwerkingen staan in de lijst vermeld volgens de systeem/orgaanklasse van MedDRA. Binnen elk systeem/orgaanklasse worden de bijwerkingen gerangschikt volgens frequentie, met de meest voorkomende reacties eerst. De frequentiecategorieën voor elke bijwerking zijn gebaseerd op de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), zeer zelden ($< 1/10\ 000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1 Frequenties van bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Vaak	Soms
Infecties en parasitaire aandoeningen		Endoftalmitis
Immuunsysteemaandoeningen		Jodiumallergie
Oogaandoeningen	Glasvochtinsluitels Oogpijn Conjunctivahemorragie	Scheur in retinapigmentepitheel Glasvochtbloeding Iritis Cornealitteken Keratopathie Keratitis punctata Blindheid (voorbijgaand) Glasvochtloslating Fotopsie Ongemak in het oog Geschaafde cornea Oogirritatie Oogpruritus Droog oog Oculaire hyperemie
Onderzoeken	Intraoculaire druk verhoogd	

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen*Geneesmiddelklassegerelateerde bijwerkingen*

Er bestaat een theoretisch risico op arteriële trombo-embolische voorvallen, waaronder beroerte en myocardinfarct, na intravitreaal gebruik van VEGF-remmers. Er werd een laag incidentiepercentage van arteriële trombo-embolische voorvallen waargenomen in de klinische studies met bevacizumab gamma bij patiënten met nLMD (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Overdosering met een groter dan aanbevolen injectievolume kan de intraoculaire druk verhogen. In geval van overdosering moet daarom de intraoculaire druk worden gemonitord en moet, indien de behandelende professionele zorgverlener dat nodig acht, een passende behandeling worden gestart.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Middelen voor oogheelkundig gebruik, middelen tegen neovascularisatie, ATC-code: S01LA08

Werkingsmechanisme

Bevacizumab gamma is een recombinant gehumaniseerd monoklonaal IgG1-antilichaam voor de menselijke vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF).

Bevacizumab gamma bindt VEGF en voorkomt de interactie van VEGF met zijn receptoren (Flt-1 en KDR) op het oppervlak van endotheelcellen. Bevacizumab gamma is een humane VEGF-remmer die zich bindt aan alle isovormen van VEGF-A, waardoor interactie met receptoren VEGFR-1 en VEGFR-2 wordt voorkomen. Door VEGF-A te remmen, onderdrukt bevacizumab gamma de proliferatie van endotheelcellen, neovascularisatie en vasculaire permeabiliteit. Remming van angiogenese zorgt ervoor dat de groei van abnormale bloedvaten in de achterkant van het oog wordt geblokkeerd.

Farmacodynamische effecten

Neovasculaire LMD

In de NORSE TWO-studie maakten anatomische parameters in verband met weglekken van bloed en vloeistof die choroïdale neovascularisatie (CNV) kenmerken deel uit van de beoordelingen van de ziekteactiviteit. Er werd een gemiddelde afname in de centrale netvliesdikte (CRT) van 119,7 micron in maand 11 ten opzichte van baseline waargenomen bij patiënten die maandelijks intravitreale injecties met 1,25 mg bevacizumab gamma kregen.

Immunogeniciteit

Er werden geen aanwijzingen gevonden voor de invloed van anti-geneesmiddelantilichamen op de farmacokinetiek, werkzaamheid of veiligheid, maar de gegevens zijn nog beperkt.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van bevacizumab gamma werden beoordeeld in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, actief gecontroleerde fase III-studies met multicenteropzet (NORSE ONE en NORSE TWO) bij patiënten met nLMD. In NORSE ONE werden zowel patiënten met eerder behandelde als behandelingsnaïeve onderzoeksgen opgenomen en werden in totaal 61 patiënten 1:1 gerandomiseerd (31 proefpersonen in de bevacizumab-groep en 30 proefpersonen in de ranibizumab-groep). De leeftijd van de patiënten varieerde van 61 tot 97 jaar, met een gemiddelde leeftijd van 79 jaar; 97 % van de patiënten was ouder dan 65 jaar. In NORSE TWO werden behandelingsnaïeve onderzoeksgen opgenomen en werden in totaal 228 patiënten 1:1 gerandomiseerd (113 proefpersonen in de bevacizumab gamma-groep en 115 proefpersonen in de ranibizumab-groep). De leeftijd van de patiënten varieerde van 54 tot 98 jaar, met een gemiddelde leeftijd van 79 jaar; 95 % van de patiënten was ouder dan 65 jaar.

In beide onderzoeken kregen patiënten die gerandomiseerd in de bevacizumab gamma-groep waren ingedeeld dit middel toegediend in een maandelijks dosis van 1,25 mg via intravitreale injectie in het onderzoeksoog gedurende 12 maanden. Patiënten in de ranibizumab-controlegroep kregen gedurende 3 maanden elke maand (d.w.z. op dag 0, 30 en 60) en vervolgens om de 90 dagen (d.w.z. op dag 150 en 240) een dosis van 0,5 mg via intravitreale injectie in het onderzoeksoog toegediend, wat een lager doseringsschema was dan beschreven op het etiket. In totaal werden 5 injecties in de ranibizumab-arm vergeleken met 11 injecties in de bevacizumab gamma-arm voor de beoordeling van het primaire eindpunt. Het primaire eindpunt werd beoordeeld bij het bezoek in maand 11, ongeveer 30 dagen na de laatste dosis bevacizumab gamma en 90 dagen na de laatste dosis ranibizumab.

Het primaire eindpunt in beide onderzoeken was het percentage proefpersonen dat in de beste gecorrigeerde gezichtsscherpte (BCVA) ≥ 15 letters meer kon lezen ten opzichte van de baseline na maand 11, zoals gemeten aan de hand van de ETDRS-letterscore (*early treatment diabetic retinopathy study*), met als primaire doelstelling het aantonen van de werkzaamheid van bevacizumab gamma in een nLMD-populatie. Als secundaire eindpunten werd de verandering ten opzichte van de baseline in maand 11 geëvalueerd wat betreft gemiddelde BCVA en het percentage proefpersonen dat in BCVA minder dan 15 letters minder kon lezen.

Resultaten

Het percentage proefpersonen in de NORSE ONE-studie dat ≥ 15 letters in BCVA meer kon lezen ten opzichte van de baseline na 11 maanden, bedroeg respectievelijk 7,7 % en 20,8 % in de bevacizumab gamma- en de ranibizumab-groep (risicoverschil van 13,14 % (95 %-BI = -35,50 %),

7,65 %)). Op basis van het primaire eindpunt werd in de NORSE ONE-studie geen superioriteit van bevacizumab gamma ten opzichte van ranibizumab aangetoond.

In de NORSE TWO-studie werd het primaire werkzaamheidseindpunt wel bereikt en werd aangetoond dat bevacizumab gamma werkzaam was. Het percentage proefpersonen dat ≥ 15 letters in BCVA meer kon lezen ten opzichte van de baseline na 11 maanden, bedroeg respectievelijk 41,7 % en 23,1 % in de bevacizumab gamma- en de ranibizumab-groep (risicoverschil van 18,59 % (95 %-BI = 4,42 %, 30,86 %)). De primaire werkzaamheidsanalyse was statistisch significant viel in het voordeel van bevacizumab gamma uit.

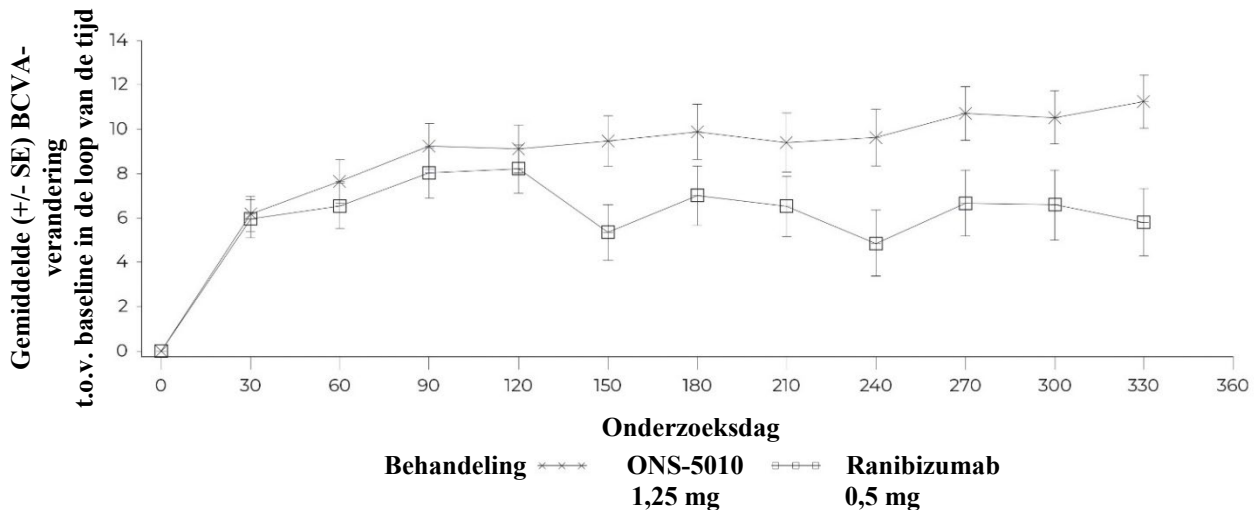
De werkzaamheid van bevacizumab gamma werd verder ondersteund bij evaluatie van de verandering van de baseline tot maand 11 in gemiddelde BCVA. Het verschil tussen de behandelingen en het bijbehorende 95 %-BI bedroeg 3,805 (-0,016; 7,626) BCVA-letters.

Tabel 2 NORSE TWO: primaire en secundaire werkzaamheidseindpunten – responderanalyse

	Ranibizumab (N = 115)	Bevacizumab gamma (N = 113)
Primair eindpunt		
Proefpersonen die na 11 maanden ≥ 15 letters meer lazen t.o.v. baseline, n/N (%)	24/104 (23,1)	45/108 (41,7)
Risicoverschil		18,59 %
95 %-BI		4,42 %, 30,86 %
Secundaire eindpunten		
Verandering tussen baseline en maand 11 in gemiddelde BCVA (SD)	5,8 (14,80)	11,2 (12,19)
Verschil in KK-gemiddelde verandering		3,805
95 %-BI		-0,016 (7,626)
Proefpersonen die na 11 maanden ≥ 10 letters meer lazen t.o.v. baseline, n/N (%)	36/104 (34,6)	61/108 (56,5)
Risicoverschil		21,87 %
95 %-BI		7,26 %, 34,87 %
Proefpersonen die na 11 maanden ≥ 5 letters meer lazen t.o.v. baseline, n/N (%)	53/104 (51,0)	74/108 (68,5)
Risicoverschil		17,56 %
95 %-BI		3,15 %, 30,52 %
Proefpersonen die na 11 maanden < 15 letters minder lazen t.o.v. baseline, n/N (%)	86/104 (82,7)	101/108 (93,5)

	Ranibizumab (N = 115)	Bevacizumab gamma (N = 113)
Risicoverschil		10,83 %
95 %-BI		1,68 %, 20,44 %

Figuur 1 NORSE TWO: BCVA-verandering t.o.v. baseline in de loop van de tijd*



* ONS-5010 (bevacizumab gamma) werd gedurende 12 maanden maandelijks toegediend; ranibizumab werd gedurende 3 maanden maandelijks toegediend (d.w.z. op dag 0, 30 en 60), en daarna om de 90 dagen (d.w.z. op dag 150 en 240). In totaal werden voor de beoordeling van de werkzaamheidseindpunten 5 injecties in de ranibizumab-arm vergeleken met 11 injecties in de ONS-5010-arm.

Pediatriese patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met bevacizumab gamma in alle subgroepen van pediatriese patiënten met neovasculaire LMD (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatriesch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Bevacizumab gamma wordt intravitreaal toegediend voor een lokale werking in het oog.

Na een eenvoudige dosis van 2 mg/kg intraveneuze infusie van bevacizumab gamma bij 45 gezonde mannelijke vrijwilligers werd de piekconcentratie bereikt na 2 uur. De waarden voor geometrisch gemiddelde C_{max} en totale blootstelling (AUC_{0-t}) bedroegen respectievelijk 40 µg/ml en 12 148 uur • µg/ml.

Over het algemeen was de serum-farmacokinetiek na intravitreale toediening van bevacizumab gamma aanzienlijk lager dan die na intraveneuze toediening. Er konden geen farmacokinetische parameters worden gekarakteriseerd op basis van de gegenereerde klinische gegevens.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In een overzicht van de preklinische veiligheidsbeoordeling van bevacizumab hadden vrouwelijke cynomolgusapen die gedurende 13 weken tweemaal per week intraveneus bevacizumab toegediend kregen een verlaagd ovariumgewicht en een microscopisch gecorreleerde afwezigheid van corpora lutea bij ≥ 10 mg/kg, die reversibel was na een herstelperiode van 4 weken. Ovariële effecten

kunnen worden toegeschreven aan de rechtstreekse impact van de plaatselijke VEGF-remming op de actieve angiogenese, die in de eierstokken intensief is.

Er zijn geen carcinogeniteits- of mutageniteitsgegevens beschikbaar.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat
Dinatriumwaterstoffosfaat
 α,α -trehalosedihydraat
Polysorbaat 20 (E432)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 tot 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaar de injectieflacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Een ongeopende injectieflacon mag maximaal 12 uur buiten de koelkast onder 25 °C worden bewaard.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Lytenava 25 mg/ml oplossing voor injectie bevat 0,3 ml oplossing in een 2 ml-injectieflacon (van type 1-glas) met stop (van butylrubber), die 7,5 mg bevacizumab gamma bevat.

Eén injectieflacon per verpakking.

6.5 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Nadat de oplossing uit de koelkast is genomen, dient deze vóór toediening visueel geïnspecteerd te worden. Indien er deeltjes of troebelheid te zien zijn, mag de injectieflacon niet worden gebruikt en moeten passende vervangingsprocedures worden gevolgd.

De inhoud van de injectieflacon is steriel en uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik. Niet gebruiken als de verpakking of injectieflacon beschadigd of over de datum is.

De injectieflacon bevat meer dan de aanbevolen dosis van 1,25 mg. Het injecteren van het volledige volume van de injectieflacon kan leiden tot overdosering. Het overtollige geneesmiddel en eventuele luchtbelletjes moeten vóór injectie zorgvuldig uit de spuit worden verwijderd. De injectiedosis moet worden ingesteld op het doseringsmerkteken voor 0,05 ml (1,25 mg bevacizumab gamma). Zorg ervoor dat de injectie onmiddellijk na bereiding van de dosis wordt toegediend.

Voer de volgende voorbereidende stappen uit met gebruikmaking van een aseptische techniek:

1. Bereid de intravitale injectie voor met de volgende aanbevolen in de handel verkrijgbare medische hulpmiddelen voor eenmalig gebruik (niet meegeleverd):

- steriele filternaald van 5 micron, 18 G × 1½ inch (microacrylcopolymeerfilter; 304-naald van polycarbonaat/roestvrij staal of gelijkwaardig),
 - steriele siliconenvrije spuit van 1 ml met markering voor 0,05 ml (polypropyleen/polyethyleen of gelijkwaardig),
 - steriele injectienaald, 30 G × ½ inch (polypropyleen/roestvrij staal of gelijkwaardig),
 - alcoholdoekje.
2. Desinfecteer vóór het opzuigen het buitenste deel van de rubberen stop van de injectieflacon.
 3. Plaats de filternaald van 5 micron op de spuit van 1 ml met gebruikmaking van een aseptische techniek.
 4. Druk de filternaald in het midden van de stop van de injectieflacon en zorg ervoor dat de punt van de naald in de Lytenava-oplossing blijft om de kans op luchtbelletjes te minimaliseren.
 5. Zuig de inhoud van de Lytenava-injectieflacon op zodat een volledige dosis in de spuit kan worden bereid. Houd de injectieflacon daarbij rechtop, ietwat schuin, om gemakkelijker genoeg oplossing te kunnen opzuigen.
 6. Zorg ervoor dat de zuigerstang voldoende teruggetrokken wordt bij het opzuigen van Lytenava, zodat er voldoende volume is om een injectie van 0,05 ml te bereiden.
 7. De filternaald moet na het opzuigen van de inhoud van de injectieflacon worden weggegooid en mag niet gebruikt worden voor de intravitreale injectie.
 8. Bevestig stevig een steriele injectienaald van 30 G × ½ inch op de spuit door deze krachtig op de spuitnaaf te schroeven. Verwijder voorzichtig de naalddop door deze recht van de naald te trekken. Veeg de naald op geen enkel moment af.
 9. Houd de spuit vast met de naald omhoog gericht. Als er luchtbelletjes in de spuit zitten, tik dan zachtjes met uw vinger tegen de spuit totdat de belletjes naar boven stijgen.
 10. Houd de spuit op oogniveau en duw voorzichtig op de zuigerstang totdat de zuigerpunt is uitgelijnd met de markering voor 0,05 ml op de spuit.

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

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

Outlook Therapeutics Limited
 10 Earlsfort Terrace
 Dublin 2
 D02 T380
 Ierland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/24/1798/001

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF
EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR
VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN
VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE
HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN
WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET
BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND
GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Texas, LLC
3939 Biomedical Way
College Station, Texas (TX) 77845
Verenigde Staten (VS)

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, onder punt 7, van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Vóór de lancering van Lytenava in elke lidstaat moet de houder van de vergunning voor het in de handel brengen met de nationale bevoegde instantie overeenstemming bereiken over de inhoud en de vorm van het voorlichtingsprogramma, met inbegrip van de communicatiemedia, distributiemodaliteiten en eventuele andere aspecten van het programma.

Het voorlichtingsprogramma heeft tot doel patiënten/zorgverleners adequaat te informeren over de risico's van Lytenava, de belangrijkste tekenen en symptomen van die risico's, en gevallen waarin zij met spoed een arts moeten raadplegen. Het doel van het voorlichtingsprogramma is om de risico's en de daaruit voortvloeiende complicaties tot een minimum te beperken door snelle interventie aan te moedigen.

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen zorgt ervoor dat in elke lidstaat waar Lytenava in de handel wordt gebracht, alle patiënten en hun verzorgers die naar verwachting aan Lytenava zullen worden blootgesteld, toegang hebben tot het volgende voorlichtingspakket of dat verstrekt krijgen:

- informatiepakket voor de patiënt.

Het informatiepakket voor de patiënt bestaat uit de bijsluiter voor de patiënt en een gids voor de patiënt/verzorger. De patiëntengids wordt op papier en in audioformaat verstrekt en bevat de volgende belangrijke elementen:

- een beschrijving van neovasculaire leeftijdsgerelateerde maculaire degeneratie (nLMD),
- een beschrijving van Lytenava, hoe het werkt en wat te verwachten is van behandeling met Lytenava,
- een beschrijving van de belangrijkste tekenen en symptomen van de belangrijkste risico's in verband met Lytenava, d.w.z. infectieuze endoftalmitis,
- een beschrijving van gevallen waarin de zorgverlener dringend om hulp moet worden gevraagd wanneer zich tekenen en symptomen van deze risico's voordoen,
- aanbevelingen voor passende zorg na de injectie.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

KARTONNEN DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lytenava 25 mg/ml oplossing voor injectie
bevacizumab gamma

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén ml bevat 25 mg bevacizumab gamma. Elke injectieflacon bevat 7,5 mg bevacizumab gamma in 0,3 ml oplossing.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: α,α -trehalosedihydraat, natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat, dinatriumwaterstoffosfaat, polysorbaat 20 (E432), water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie

1 × injectieflacon van 0,3 ml
7,5 mg/0,3 ml
Enkelvoudige dosis: 1,25 mg/0,05 ml. Overtollige hoeveelheid moet worden verwijderd.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor intravitreaal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast (2 °C-8 °C).
Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Outlook Therapeutics Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Ierland

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

EU/1/24/1798/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Lytenava 25 mg/ml injectie
bevacizumab gamma
Voor intravitreaal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

7,5 mg/0,3 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Lytenava 25 mg/ml oplossing voor injectie bevacizumab gamma

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Lytenava en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Lytenava en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Lytenava?

Lytenava bevat de werkzame stof bevacizumab gamma. Het hoort bij een groep geneesmiddelen die antineovascularisatiemiddelen worden genoemd.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Lytenava wordt bij volwassenen gebruikt voor de behandeling van het oogprobleem ‘neovasculaire (natte) leeftijdsgebonden maculadegeneratie’ (nLMD).

Een kenmerk van dit oogprobleem is abnormale vorming en groei van bloedvaten onder de gele vlek (macula). De gele vlek is het midden van het netvlies aan de achterkant van het oog. Het zorgt ervoor dat u helder kunt zien. Door de abnormale groei en vorming van bloedvaten kan vocht of bloed in het oog lekken. Hierdoor werkt de gele vlek minder goed.

Hoe werkt dit middel?

Lytenava bindt zich specifiek aan het eiwit ‘humane vasculaire endotheliale groeifactor A’ (VEGF-A). Dit eiwit is in het oog aanwezig. Te veel van dit eiwit veroorzaakt abnormale groei van bloedvaten in het oog. Hierdoor kunt u slechter gaan zien. Door zich aan dit eiwit te binden, kan Lytenava de werking ervan blokkeren en abnormale groei voorkomen. Dit kan ervoor zorgen dat u niet slechter of zelfs beter gaat zien.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor bevacizumab gamma of een van de andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een infectie in of rond uw oog.
- U heeft een ontsteking in uw oog.

Vertel het uw arts als een van deze situaties op u van toepassing is.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u Lytenava gebruikt als u:

- glaucoom heeft, een oogprobleem dat meestal door hoge oogdruk komt;
- in het verleden lichtflitsen of zwevers heeft gezien, of als u plotseling grotere en meer zwevers heeft gekregen (kleine, donkere vormen die zich in het zicht bewegen);
- verstopte bloedvaten heeft gehad door een bloedpropje, zoals een hartaanval, beroerte, bloedpropjes in de diepe aders van de benen of longen;
- een oogoperatie heeft gehad in de laatste 4 weken of een oogoperatie krijgt in de komende 4 weken;
- ooit een oogziekte of oogbehandeling heeft gehad.

Vertel het direct aan uw arts als u:

- plotseling slechter ziet;
- kenmerken van een ooginfectie of oogontsteking heeft, zoals
 - erger worden van een rood oog of het ongemak in uw oog,
 - meer zwevers in uw zicht of minder goed tegen licht kunnen,
 - oogpijn,
 - wazig zien of slechter zien.

Let op:

- Het is niet onderzocht hoe veilig Lytenava is en hoe goed het werkt als het tegelijk in beide ogen wordt gebruikt. Het risico op bijwerkingen kan groter zijn als het zo wordt gebruikt.
- De oogdruk kan binnen 60 minuten na de injectie met Lytenava tijdelijk hoger zijn. Uw arts controleert dit na elke injectie.
- Uw arts controleert u op factoren die het risico op scheuren of loslaten van een van de lagen aan de achterkant van het oog verhogen.

Als andere geneesmiddelen die hetzelfde werken als Lytenava worden gegeven, bestaat er een risico op het ontstaan van bloedpropjes. Hierdoor kunnen bloedvaten verstopt raken. Dit kan zorgen voor een hartaanval of beroerte. Er komt een klein beetje van het geneesmiddel in het bloed. Daarom bestaat er na injectie van Lytenava in het oog een mogelijk risico op deze situaties.

Zie rubriek 4 ('Mogelijke bijwerkingen') voor meer gedetailleerde informatie over bijwerkingen die kunnen optreden tijdens de behandeling met Lytenava.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Het gebruik van Lytenava bij kinderen en jongeren is niet vastgesteld en wordt daarom niet aanbevolen.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Lytenava nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Zwangerschap en borstvoeding

- Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten tijdens de behandeling en minimaal 3 maanden lang na de laatste injectie met Lytenava voorbehoedsmiddelen gebruiken die goed werken.
- Er is geen ervaring met het gebruik van dit middel bij zwangere vrouwen. Lytenava wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap, behalve als het mogelijke voordeel groter is dan het mogelijke risico voor het ongeboren kind. Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts voordat u begint met de behandeling met Lytenava.
- Lytenava wordt niet aanbevolen tijdens het geven van borstvoeding. Het is namelijk niet bekend of dit middel in de moedermelk komt. Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u begint met de behandeling met Lytenava.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Na behandeling met Lytenava kunt u tijdelijk wazig zien. In dat geval mag u geen voertuigen besturen of machines gebruiken totdat het weg is.

Lytenava bevat natrium

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

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Lytenava wordt als 1 injectie door uw arts in uw oog gegeven. De normale dosis van een injectie is 0,05 ml (hier zit 1,25 mg bevacizumab gamma in). De tijd tussen 2 doses die in hetzelfde oog worden gespoten, moet ongeveer 4 weken zijn.

Vóór de injectie wast uw arts uw oog goed om ervoor te zorgen dat u geen ontsteking krijgt. Uw arts geeft u ook een plaatselijke verdoving tegen mogelijke pijn bij de injectie of om pijn minder te maken.

De behandeling begint met 1 injectie Lytenava elke 4 weken. Na de eerste behandelingen (ongeveer 3) bepaalt uw arts hoe vaak u verdere behandelingen moet krijgen. Uw arts doet dit door de toestand van uw oog te controleren, zoals hoe goed u kunt zien en hoe gezond uw oog is.

Hoe lang duurt de behandeling met Lytenava?

Dit is een lange behandeling die mogelijk maanden of jaren duurt. Uw arts controleert of de behandeling werkt tijdens uw regelmatige, geplande bezoeken. Uw arts kan uw ogen ook tussen injecties controleren. Neem contact op met uw arts als u vragen heeft over hoelang u Lytenava krijgt.

Heeft u een dosis Lytenava overgeslagen?

Mist u een dosis? Dan moet u zo snel mogelijk een nieuwe afspraak maken met uw arts.

Als u stopt met het gebruik van Lytenava

Denkt u erover na om de behandeling met Lytenava te stoppen? Ga dan naar uw volgende afspraak en bespreek dit met uw arts. Uw arts adviseert u en beslist hoelang u met Lytenava moet worden behandeld. Door te stoppen met de behandeling kan uw risico op slechter zien groter worden.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Bijwerkingen van Lytenava-injecties komen door het geneesmiddel zelf of door de behandeling met de injecties. Meestal is dit van invloed op het oog.

Neem direct contact op met uw arts als u een van de volgende erge bijwerkingen krijgt:

- hoge oogdruk waardoor u direct geholpen moet worden (soms, komt voor bij minder dan 1 op de 100 patiënten);
 - erge ontsteking in het oog die vaak door infecties komt en die endoftalmitis wordt genoemd (soms, komt voor bij minder dan 1 op de 100 patiënten), of
 - tijdelijk blind zijn (soms, komt voor bij minder dan 1 op de 100 patiënten).
- Klachten van deze erge bijwerkingen zijn pijn of meer ongemak in uw oog, erger worden van een rood oog, wazig of minder goed zien, meer kleine deeltjes in uw zicht of minder goed tegen licht kunnen.

Andere mogelijke bijwerkingen zijn:

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 patiënten):

- kleine deeltjes of vlekjes in uw zicht (zwevers in het glasvocht),

- oogpijn,
- bloeding in het bindvlies van het oog (conjunctiva), de beschermende laag die het oog bedekt (conjunctivale bloeding),
- hoge oogdruk.

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 patiënten):

- loslaten of scheuren van een van de lagen in de achterkant van het oog (retinale pigmentepitheelscheur, glasvochtloslating),
- bloeding in het oog,
- ontsteking van de iris (iritis), het gekleurde deel van het oog (regenboogvlies),
- litteken op het hoornvlies,
- ontsteking of beschadiging van het hoornvlies, de doorzichtige laag die de iris bedekt (keratopathie, keratitis punctata),
- waargenomen lichtflitsen in het zicht (fotopsie),
- ongemak aan het oog,
- krassen op het hoornvlies (corneale abrasie),
- oogirritatie,
- jeukend oog (oogpruritus),
- droog oog,
- rood oog (oculaire hyperemie),
- jodiumallergie.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Uw arts, apotheker of verpleegkundige is verantwoordelijk voor het bewaren van dit geneesmiddel en het op de juiste wijze weggooien van ongebruikt middel. De volgende informatie is bedoeld voor professionele zorgverleners.

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het etiket op de injectieflacon na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C-8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

Een ongeopende injectieflacon mag maximaal 12 uur buiten de koelkast beneden 25 °C worden bewaard.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof is bevacizumab gamma. Elke ml bevat 25 mg bevacizumab gamma. Elke injectieflacon bevat 7,5 mg bevacizumab gamma in 0,3 ml oplossing. Dit levert een geschikte hoeveelheid op voor toediening van een enkelvoudige dosis van 0,05 ml die 1,25 mg bevacizumab gamma bevat.

- De andere stoffen zijn natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat, dinatriumwaterstoffosfaat, α,α -trehalosedihydraat, polysorbaat 20 (E432), water voor injecties.

Hoe ziet Lytenava eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Lytenava 25 mg/ml oplossing voor injectie (injectie) is kleurloos tot licht bruin.

De verpakking bevat 1 glazen injectieflacon met butylrubberen stop. De injectieflacon is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Fabrikant

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

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

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Nadat de oplossing uit de koelkast is genomen, dient deze vóór toediening visueel geïnspecteerd te worden. Indien er deeltjes of troebelheid te zien zijn, mag de injectieflacon niet worden gebruikt en moeten passende vervangingsprocedures worden gevolgd.

De inhoud van de injectieflacon is steriel en uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik. Niet gebruiken als de verpakking of injectieflacon beschadigd of over de datum is.

De injectieflacon bevat meer dan de aanbevolen dosis van 1,25 mg. Het injecteren van het volledige volume van de injectieflacon kan leiden tot overdosering. Het overtollige geneesmiddel en eventuele luchtbelletjes moeten vóór injectie zorgvuldig uit de spuit worden verwijderd. De injectiedosis moet worden ingesteld op het doseringsmerkteken voor 0,05 ml (1,25 mg bevacizumab gamma).

Terugvinden herkomst

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

Wijze van toediening

Lytenava wordt geleverd in een injectieflacon voor eenmalig gebruik, en is uitsluitend bestemd voor intravitreaal gebruik. Elke injectieflacon mag alleen worden gebruikt voor de behandeling van één oog.

Voer de volgende voorbereidende stappen uit met gebruikmaking van een aseptische techniek:

1. Bereid de intravitreale injectie voor met de volgende aanbevolen in de handel verkrijgbare medische hulpmiddelen voor eenmalig gebruik (niet meegeleverd):
 - steriele filternaald van 5 micron, 18 G × 1½ inch (microacrylpolymeerfilter; 304-naald van polycarbonaat/roestvrij staal of gelijkwaardig),
 - steriele siliconenvrije spuit van 1 ml met markering voor 0,05 ml (polypropyleen/polyethyleen of gelijkwaardig),
 - steriele injectienaald, 30 G × ½ inch (polypropyleen/roestvrij staal of gelijkwaardig),
 - alcoholdoekje.
2. Desinfecteer vóór het opzuigen het buitenste deel van de rubberen stop van de injectieflacon.
3. Plaats de filternaald van 5 micron op de spuit van 1 ml met gebruikmaking van een aseptische techniek.
4. Druk de filternaald in het midden van de stop van de injectieflacon en zorg ervoor dat de punt van de naald in de Lytenava-oplossing blijft om de kans op luchtbelletjes te minimaliseren.
5. Zuig de hele inhoud van de Lytenava-injectieflacon op zodat een volledige dosis in de spuit kan worden bereid. Houd de injectieflacon daarbij rechtop, ietwat schuin, om gemakkelijker genoeg oplossing te kunnen opzuigen.
6. Zorg ervoor dat de zuigerstang voldoende teruggetrokken wordt bij het opzuigen van Lytenava, zodat er voldoende volume is om een injectie van 0,05 ml te bereiden.
7. De filternaald moet na het opzuigen van de inhoud van de injectieflacon worden weggegooid en mag niet gebruikt worden voor de intravitreale injectie.
8. Bevestig stevig een steriele injectienaald van 30 G × ½ inch op de spuit door deze krachtig op de spuitnaaf te schroeven. Verwijder voorzichtig de naalddop door deze recht van de naald te trekken. Veeg de naald op geen enkel moment af.
9. Houd de spuit vast met de naald omhoog gericht. Als er luchtbelletjes in de spuit zitten, tik dan zachtjes met uw vinger tegen de spuit totdat de belletjes naar boven stijgen.
10. Houd de spuit op oogniveau en duw voorzichtig op de zuigerstang totdat de zuigerpunt is uitgelijnd met de markering voor 0,05 ml op de spuit.

De intravitreale injectieprocedure moet worden uitgevoerd onder aseptische omstandigheden, wat onder meer het gebruik van chirurgische handontsmetting, steriele handschoenen, een steriele afdekdoek en een steriel ooglidspeculum (of gelijkwaardig) inhoudt. Als voorzorgsmaatregel dient steriele apparatuur voor paracentese beschikbaar te zijn. Voordat de intravitreale procedure wordt uitgevoerd, dient de medische voorgeschiedenis van de patiënt met betrekking tot overgevoeligheidsreacties zorgvuldig te worden geëvalueerd. Voorafgaand aan de injectie moeten adequate anesthesie en een topisch breedspectrummicrobicide worden toegediend om de perioculaire huid, het ooglid en het oogoppervlak te desinfecteren.

De injectienaald moet 3,5-4,0 mm achter de limbus in de glasvochtholte worden ingebracht, waarbij de horizontale meridiaan wordt gemedan en de naald naar het midden van de oogbol wordt gericht. Het injectievolume van 0,05 ml wordt vervolgens langzaam toegediend; voor daaropvolgende injecties dient een andere sclerale locatie te worden gebruikt.

Na intravitreale injectie moeten patiënten worden geïnstrueerd om alle symptomen die wijzen op endoftalmitis (bijv. oogpijn, roodheid van het oog, fotofobie, wazig zien) direct te melden.