

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lytenava 25 mg/ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de soluție conține bevacizumab gamma 25 mg*.

Fiecare flacon conține bevacizumab gamma 7,5 mg în 0,3 ml de soluție. Aceasta reprezintă o cantitate utilizabilă pentru a administra o doză unică de 0,05 ml care conține bevacizumab gamma 1,25 mg.

*Bevacizumab gamma este un anticorp monoclonal umanizat produs în celulele ovariene de hamster chinezesc prin tehnologia ADN-ului recombinant.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție).

Soluție incoloră până la ușor maronie, cu un pH de 6,1 și o osmolalitate de 235-315 mOsm/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Lytenava este indicat pentru tratamentul degenerescenței maculare legate de vârstă (DMLV) forma neovasculară (umedă) la adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Acest medicament trebuie administrat de un profesionist din domeniul sănătății calificat, cu experiență în administrarea injecțiilor intravitroase.

Doze

Doza recomandată este de 1,25 mg, administrată prin injecție intravitroasă o dată la 4 săptămâni (lunar). Doza corespunde unui volum de injecție de 0,05 ml.

Tratamentul se inițiază cu o injecție pe lună până când se obține acuitatea vizuală maximă și/sau nu există semne de activitate a bolii, adică nu există nicio modificare a acuității vizuale sau a altor semne și simptome ale bolii care fac obiectul unui tratament continuu. Cinetica eficacității bevacizumab gamma (vezi pct. 5.1) arată că pot fi necesare inițial trei sau mai multe injecții lunare consecutive. Ulterior, profesionistul din domeniul sănătății poate individualiza intervalele de tratament în funcție de activitatea bolii evaluate pe baza acuității vizuale și/sau a parametrilor anatomici.

Intervalele de monitorizare și tratament vor fi stabilite apoi de către profesionistul din domeniul sănătății și se vor baza pe activitatea bolii, inclusiv pe examinarea clinică, testarea funcțională sau tehnici imagistice (de exemplu, tomografie în coerență optică sau angiografie cu fluoresceină).

Dacă rezultatele vizuale și anatomice arată că pacientul nu obține beneficii în urma continuării tratamentului, administrarea medicamentului trebuie întreruptă. De asemenea, tratamentul trebuie întrerupt dacă există indicații clinice în acest sens (vezi pct. 4.4).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste.

Insuficiență renală

Bevacizumab gamma nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență renală. Datele disponibile nu sugerează necesitatea unei ajustări a dozei la pacienții cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică

Bevacizumab gamma nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică. Datele disponibile nu sugerează necesitatea unei ajustări a dozei la pacienții cu insuficiență hepatică.

Copii și adolescenți

Lytenava nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți în tratamentul DMLV.

Mod de administrare

Medicamentul se administrează numai sub formă de injecții intravitroase. Fiecare flacon trebuie utilizat numai pentru tratamentul unui singur ochi.

Deoarece volumul conținut în flacon (0,3 ml) este mai mare decât doza recomandată (0,05 ml), o parte din volumul conținut în flacon trebuie aruncată înainte de administrare.

Asigurați-vă că injecția se administrează imediat după pregătirea dozei.

Procedura de injectare intravitroasă trebuie efectuată în condiții aseptice, care includ utilizarea dezinfectiei chirurgicale manuale, a mănușilor sterile, a unui câmp steril și a unui specul de pleoape steril (sau echivalent). Ca măsură de precauție, trebuie să fie disponibil echipament steril pentru paracenteză. Antecedentele medicale ale pacientului pentru reacții de hipersensibilitate trebuie evaluate cu atenție înainte de efectuarea procedurii intravitroase (vezi pct. 4.4). Înaintea injectării, trebuie administrate o anestezie adecvată și un microbicid topic cu spectru larg pentru dezinfectarea pielii perioculare, a pleoapei și a suprafeței oculare.

Acul pentru injectare trebuie introdus la 3,5-4,0 mm în spatele limbului, în cavitatea vitroasă, evitându-se meridianul orizontal în direcția centrului globului ocular. Apoi se administrează lent volumul injectabil de 0,05 ml; pentru injecțiile ulterioare, trebuie să se utilizeze o zonă sclerală diferită.

Pentru instrucțiuni privind prepararea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Pacienți cu infecții oculare sau perioculare active sau suspectate.

Inflamație intraoculară activă.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Reacții asociate cu injectarea intravitroasă

Injecțiile intravitroase au fost asociate cu endoftalmită, inflamație intraoculară și desprindere de retină/lăcrimare (vezi pct. 4.8). Atunci când se administrează medicamentul, trebuie utilizată întotdeauna o tehnică adecvată de injectare aseptică.

Imediat după injectarea intravitroasă, pacienții trebuie monitorizați pentru creșterea tensiunii intraoculare. Monitorizarea adecvată poate consta în verificarea perfuzării nervului optic sau tonometrie. Dacă este necesar, trebuie să fie disponibil echipament steril pentru paracenteză. În plus, pacienții trebuie monitorizați după injectare pentru a permite tratamentul timpuriu în cazul apariției unei infecții.

Pacienții trebuie instruiți să raporteze fără întârziere eventualele simptome, cum ar fi durere oculară, pierderea vederii, fotofobie, vedere încețoșată, flocoane sau înroșire, care sugerează endoftalmită sau oricare dintre evenimentele menționate mai sus, pentru a permite tratamentul prompt și adecvat.

Creșteri ale tensiunii intraoculare

Au fost observate creșteri ale tensiunii intraoculare după injecție (până la 60 de minute) pe durata tratamentului cu inhibitori ai factorului de creștere a endoteliului vascular (*vascular endothelial growth factor* – VEGF), inclusiv bevacizumab gamma (vezi pct. 4.8). Atât tensiunea intraoculară, cât și perfuzia capului de nerv optic trebuie monitorizate înainte și după injectarea intravitroasă cu Lytenava și trebuie abordate corespunzător.

Se impune o precauție specială la pacienții cu glaucom insuficient controlat (nu injectați medicamentul dacă tensiunea intraoculară este ≥ 30 mmHg).

Tratament bilateral

Siguranța și eficacitatea bevacizumab gamma administrat concomitent la ambii ochi nu au fost studiate. Dacă se efectuează tratamentul bilateral în același timp, poate crește potențialul de apariție a evenimentelor adverse, atât oculare, cât și sistemice, din cauza expunerii crescute.

Imunogenitate

Deoarece este o proteină folosită în scop terapeutic, există potențial de imunogenitate în cazul administrării bevacizumab gamma. Pacienții trebuie instruiți să își informeze medicul dacă dezvoltă simptome precum durere oculară sau disconfort crescut, agravare a înroșirii ochilor, vedere încețoșată sau reducerea acuității vizuale, intensificare a senzației de corp străin în ochi sau sensibilitate accentuată la lumină.

Utilizarea concomitentă a altor medicamente anti-VEGF (factor de creștere a endoteliului vascular)

Nu sunt disponibile date privind utilizarea concomitentă a bevacizumab gamma cu alte medicamente anti-VEGF la același ochi. Bevacizumab gamma nu trebuie administrat concomitent cu alte medicamente anti-VEGF (sistemice sau oculare).

Întreruperea tratamentului

Tratamentul trebuie întrerupt și nu trebuie reluat mai devreme de momentul în care este programată administrarea următoarei doze, în cazul:

- scăderii celei mai bune acuități vizuale corectate (BCVA) cu minimum 30 de litere comparativ cu ultima evaluare a acuității vizuale;
- rupturii de retină;
- unei hemoragii subretiniene care a inclus centrul foveei sau dacă suprafața hemoragiei este ≥ 50 % din toată aria lezată;
- unei tensiuni intraoculare ≥ 30 mmHg;
- evenimentelor tromboembolice, inclusiv infarct miocardic acut, sindrom coronarian acut, accident vascular cerebral, tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară;
- intervenției chirurgicale intraoculare efectuate sau programate în intervalul de 28 de zile anterior sau ulterior.

Ruptură la nivelul epiteliului pigmentar al retinei

Factorii de risc asociați cu o ruptură la nivelul epiteliului pigmentar al retinei după terapia anti-VEGF pentru DMLV includ o detașare mare și/sau profundă a epiteliului pigmentar al retinei. Atunci când se inițiază terapia cu bevacizumab gamma, trebuie luate măsuri de precauție la pacienții cu acești factori de risc pentru rupturi la nivelul epiteliului pigmentar al retinei.

Dezlipire regmatogenă de retină sau perforații maculare

Tratamentul trebuie întrerupt la pacienții cu dezlipire regmatogenă de retină sau cu perforații maculare în stadiul 3 sau 4.

Efecte sistemice în urma utilizării intravitroase

Au fost raportate hemoragii altele decât cele oculare și evenimente tromboembolice arteriale în urma injectării intravitroase cu inhibitori de VEGF (vezi pct. 4.8). Există date limitate privind siguranța în tratamentul pacienților cu DMLV cu antecedente de accident vascular cerebral, atacuri ischemice tranzitorii sau infarct miocardic în ultimele 3 luni. Trebuie exercitată precauție la tratarea acestor pacienți.

Excipienți cu efect cunoscut

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per doză, ceea ce înseamnă că, practic, nu conține sodiu.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile. Nu sunt preconizate interacțiuni pe baza eliminării bevacizumabului. Cu toate acestea, bevacizumab gamma nu trebuie administrat concomitent cu alte medicamente anti-VEGF sistemice sau oculare (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate în perioada fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu bevacizumab gamma și timp de cel puțin trei luni după ultima doză când opresc tratamentul cu bevacizumab gamma.

Sarcina

Nu există date privind utilizarea bevacizumab gamma la femeile gravide. Pe baza studiilor efectuate pe animale cu alte medicamente anti-VEGF, tratamentul cu bevacizumab gamma poate prezenta un risc pentru dezvoltarea embrionilor umani. Prin urmare, bevacizumab gamma nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care beneficiul potențial depășește riscul potențial pentru făt.

Alăptarea

Nu sunt disponibile date privind prezența bevacizumab gamma în laptele uman, efectele bevacizumab gamma asupra sugarului sau efectele bevacizumab gamma asupra producției/excreției de lapte. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari alăptați. Trebuie luată decizia de a întrerupe alăptarea sau de a nu efectua tratamentul cu Lytenava, ținând seama de beneficiul alăptării pentru copil și de beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu au fost efectuate studii de reproducere sau de fertilitate cu bevacizumab gamma. S-a demonstrat că inhibarea VEGF afectează dezvoltarea foliculară, funcția corpului luteal și fertilitatea (vezi pct. 5.3). Efectele la nivel ovarian pot fi atribuite unui rezultat direct al inhibării locale a VEGF asupra angiogenezei active, regăsită în profunzimea ovarului.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Lytenava are o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje din cauza tulburărilor vizuale temporare asociate cu administrarea injecțiilor intravitroase sau cu examinarea oculară. Pacienții nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje până când funcția lor vizuală nu s-a restabilit suficient.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Majoritatea reacțiilor adverse raportate în urma administrării de bevacizumab gamma sunt legate de procedura de injecție intravitroasă. Cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost hemoragie conjunctivală (5,0 %), flocoane intravitroase (1,5 %), durere oculară (1,2 %) și creșterea tensiunii intraoculare (1,2 %). Reacțiile adverse raportate mai puțin frecvent, dar mai grave au fost creșteri ale tensiunii intraoculare (0,6 %), orbire tranzitorie (0,3 %), endoftalmită (0,3 %), inflamație intraoculară (0,3 %).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

În total, 341 de pacienți din două studii clinice randomizate și un studiu clinic deschis au fost tratați cu doza de 1,25 mg recomandată. Reacțiile adverse raportate în studiile clinice pentru bevacizumab gamma sunt enumerate în tabelul 1 de mai jos.

Reacțiile adverse sunt prezentate în funcție de clasa de aparate, sisteme și organe MedDRA. În cadrul fiecărei clase de aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt enumerate în funcție de frecvență, cu menționarea în primul rând a celor mai frecvente reacții. Categoriile de frecvență pentru fiecare reacție adversă se bazează pe următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1 Frecvența reacțiilor adverse

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente
Infecții și infestări		Endoftalmită
Tulburări ale sistemului imunitar		Alergie la iod
Tulburări oculare	Flocoane intravitroase Durere oculară Hemoragie conjunctivală	Ruptură la nivelul epiteliului pigmentar al retinei Hemoragie vitroasă Irită Cicatrice corneeană Keratopatie Keratită punctiformă Orbire tranzitorie Dezlipire vitroasă Fotopsie Disconfort ocular Abraziune corneeană Iritație oculară Prurit ocular Uscăciune oculară Hiperemie oculară
Investigații	Creșterea tensiunii intraoculare	

Descrierea reacțiilor adverse selectate*Reacții adverse legate de clasa de produs*

Există un risc teoretic de evenimente tromboembolice arteriale, inclusiv accident vascular cerebral și infarct miocardic, în urma utilizării intravitroase a inhibitorilor de VEGF. În studii clinice cu bevacizumab gamma s-a observat o rată scăzută de incidență a evenimentelor tromboembolice arteriale la pacienții cu DMLV (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Supradozajul cu un volum de soluție injectabilă peste cel recomandat poate mări tensiunea intraoculară. Prin urmare, în cazul supradozajului trebuie monitorizată tensiunea intraoculară și trebuie inițiat tratamentul adecvat de către medicul curant, dacă acest lucru este considerat necesar.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: medicamente oftalmologice, medicamente antineovascularizație, codul ATC: S01LA08

Mecanism de acțiune

Bevacizumab gamma este un anticorp monoclonal IgG1 umanizat recombinant (mAb) pentru factorul de creștere a endoteliului vascular (VEGF) uman.

Bevacizumab gamma se leagă de VEGF și previne interacțiunea VEGF cu receptorii săi (FLT-1 și KDR) pe suprafața celulelor endoteliale. Bevacizumab gamma este un inhibitor de VEGF uman care se leagă de toate izoformele VEGF-A, prevenind astfel interacțiunea cu receptorii VEGFR-1 și VEGFR-2. Prin inhibarea VEGF-A, bevacizumab gamma suprimă proliferarea celulelor endoteliale, neovascularizația și permeabilitatea vasculară. Inhibarea angiogenezei acționează pentru a bloca dezvoltarea vaselor de sânge anormale în spatele ochiului.

Efecte farmacodinamice

DMS neovasculară

În studiul NORSE TWO, parametrii anatomici legați de scurgerile de sânge și lichid care caracterizează neovascularizația coroidală (CNV) au fost incluși în evaluările activității bolii. A fost observată o scădere medie a grosimii retinei centrale (CNV) de 119,7 microni în luna 11, comparativ cu valoarea inițială la pacienții care au primit lunar injecții intravitroase cu bevacizumab gamma 1,25 mg.

Imunogenitate

Nu s-au identificat dovezi ale impactului anticorpilor la medicament (ADA) asupra farmacocineticii, eficacității sau siguranței, însă datele sunt încă limitate.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța bevacizumab gamma au fost evaluate în două studii de fază III, randomizate, multicentrice, dublu-oarbe, controlate activ (NORSE ONE și NORSE TWO) la pacienți cu DMLV. În studiul NORSE ONE au fost înscriși atât pacienți tratați anterior, cât și pacienți care nu au primit tratament ocular anterior. În total, 61 de pacienți au fost randomizați în raport 1:1 (31 de subiecți din grupul tratat cu bevacizumab și 30 de subiecți din grupul tratat cu ranibizumab). Vârstele pacienților au variat între 61 și 97 de ani, cu o vârstă medie de 79 de ani; 97 % din pacienți aveau peste 65 de ani. În NORSE TWO, au fost înscriși pacienți care nu au primit tratament ocular anterior; în total, 228 de pacienți au fost randomizați 1: 1 (113 subiecți din grupul tratat cu bevacizumab gamma și 115 subiecți din grupul tratat cu ranibizumab). Vârstele pacienților au variat între 54 și 98 de ani, cu o vârstă medie de 79 de ani; 95 % din pacienți aveau peste 65 de ani.

În ambele studii, pacienților randomizați pentru a primi bevacizumab gamma li s-a administrat o doză de 1,25 mg sub formă de injecție intravitroasă în ochiul studiat, o dată pe lună, timp de 12 luni. Pacienților randomizați pentru a primi ranibizumab de control li s-a administrat o doză de 0,5 mg prin injecție intravitroasă în ochiul studiat, o dată pe lună, timp de 3 luni (adică în zilele 0, 30 și 60), apoi o doză la 90 de zile (adică în zilele 150 și 240), reprezentând un regim de dozare mai mic decât cel indicat. În total, 5 injecții administrate pe brațul tratat cu ranibizumab au fost comparate cu 11 injecții administrate pe brațul tratat cu bevacizumab gamma pentru evaluarea criteriului de evaluare final principal. Criteriul de evaluare final principal a fost evaluat la vizita din luna 11, adică la aproximativ 30 de zile de la ultima doză de bevacizumab gamma și la 90 de zile după ultima doză de ranibizumab.

Criteriul de evaluare final principal în ambele studii a fost procentul de subiecți care au câștigat minimum 15 litere la acuitatea vizuală optim corectată (BCVA) de la momentul inițial până în luna 11, astfel cum a fost măsurat prin scorul literelor din Studiul retinopatiei diabetice cu tratament precoce (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study – ETDRS*), obiectivul principal fiind acela de a demonstra eficacitatea bevacizumab gamma la o populație cu DMLV. Criteriile de evaluare finale secundare au evaluat modificarea BCVA medie în luna 11 față de momentul inițial și procentul subiecților care au pierdut mai puțin de 15 litere în BCVA.

Rezultate

Procentul subiecților din studiul NORSE ONE care au obținut o creștere de minimum 15 litere în BCVA de la momentul inițial la 11 luni a fost de 7,7 % și, respectiv, 20,8 % în grupurile tratate cu bevacizumab gamma și, respectiv, ranibizumab [diferență de risc de 13,14 % [Î 95 % = - 35,50 %, 7,65 %]. Pe baza criteriului de evaluare final principal, studiul NORSE ONE nu a reușit să demonstreze superioritatea bevacizumab gamma față de ranibizumab.

Studiul NORSE TWO a îndeplinit criteriul final principal de evaluare a eficacității, iar bevacizumab gamma și-a demonstrat eficacitatea. Procentul subiecților care au obținut o creștere de minimum 15 litere în BCVA de la momentul inițial la 11 luni a fost de 41,7 % și, respectiv, 23,1 % în grupurile tratate cu bevacizumab gamma și, respectiv, ranibizumab [diferență de risc de 18,59 % [Î 95 % = 4,42 %, 30,86 %]. Analiza principală de eficacitate a fost semnificativă din punct de vedere statistic, în favoarea bevacizumab gamma.

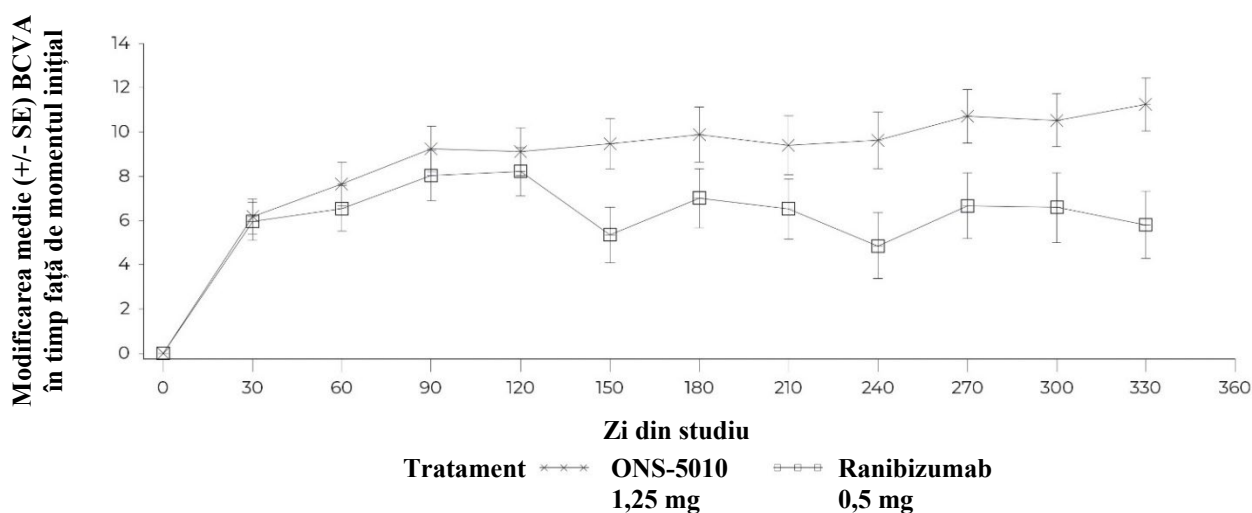
Eficacitatea bevacizumab gamma a fost susținută și atunci când s-a evaluat modificarea mediei valorilor BCVA în luna 11 față de momentul inițial. Diferența dintre tratamente și Î 95 % corespunzător a fost de 3,805 (-0,016, 7,626) litere BCVA.

Tabelul 2 Criterii finale principale și secundare de evaluare a eficacității în NORSE TWO – analiza pacienților care au răspuns la tratament

	Ranibizumab (N = 115)	Bevacizumab gamma (N = 113)
Criteriu de evaluare final principal		
Subiecții care au câștigat minimum 15 litere față de valoarea inițială la 11 luni, n/N (%)	24/104 (23,1)	45/108 (41,7)
Diferența de risc		18,59 %
Î 95 %		4,42 %; 30,86 %
Criterii de evaluare finale secundare		
Modificarea medie a BCVA la 11 luni față de momentul inițial, medie (SD)	5,8 (14,80)	11,2 (12,19)
Diferența medie a modificării LS		3,805
Î 95 %		-0,016, 7,626
Subiecții care au câștigat minimum 10 litere față de momentul inițial la 11 luni, n/N (%)	36/104 (34,6)	61/108 (56,5)
Diferența de risc		21,87 %
Î 95 %		7,26 %; 34,87 %
Subiecții care au câștigat minimum 5 litere față de momentul inițial la 11 luni, n/N (%)	53/104 (51,0)	74/108 (68,5)
Diferența de risc		17,56 %
Î 95 %		3,15 %; 30,52 %

	Ranibizumab (N = 115)	Bevacizumab gamma (N = 113)
Subiecții care au pierdut mai puțin de 15 litere la 11 luni față de momentul inițial, n/N (%)	86/104 (82,7)	101/108 (93,5)
Diferența de risc		10,83 %
ÎI 95 %		1,68 %; 20,44 %

Figura 1 NORSE TWO - Modificarea celei mai bune acuități vizuale corectate în timp față de momentul inițial*



*ONS-5010 (bevacizumab gamma) a fost administrat lunar timp de 12 luni; ranibizumab a fost administrat lunar timp de 3 luni (adică în zilele 0, 30 și 60), apoi o dată la 90 de zile (adică în zilele 150 și 240). În total, 5 injecții administrate pe brațul tratat cu ranibizumab au fost comparate cu 11 injecții administrate pe brațul tratat cu ONS-5010 pentru evaluarea criteriilor finale de evaluare a eficacității.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu bevacizumab gamma la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul DMS neovasculare (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Bevacizumab gamma se administrează intravitros pentru a avea efecte locale la nivelul ochiului.

După administrarea unei doze unice de 2 mg/kg perfuzie intravenoasă cu bevacizumab gamma la 45 de voluntari sănătoși de sex masculin, concentrația maximă a fost atinsă la 2 ore. Media geometrică a valorilor C_{max} și expunerea totală (AUC_{0-t}) au fost de 40 $\mu\text{g/ml}$ și, respectiv, de 12 148 $\text{h}\cdot\mu\text{g/ml}$.

În general, farmacocinetica serică în urma administrării intravitroase de bevacizumab gamma a fost semnificativ mai scăzută decât cea observată în urma administrării intravenoase. Nu au putut fi caracterizați parametrii farmacocinetici pe baza datelor clinice generate.

5.3 Date preclinice de siguranță

Într-o analiză a evaluării preclinice de siguranță a bevacizumabului, femelele maimuță cynomolgus cărora li s-a administrat bevacizumab intravenos de două ori pe săptămână timp de 13 săptămâni au prezentat o scădere a masei ovariene și o corelație microscopică a absenței corpurilor luteali la ≥ 10 mg/kg, care a fost reversibilă după o perioadă de recuperare de 4 săptămâni. Efectele la nivel ovarian pot fi atribuite unui rezultat direct al inhibării locale a VEGF asupra angiogenezei active, regăsită în profunzimea ovarului.

Nu sunt disponibile date privind carcinogenitatea sau mutagenitatea.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Dihidrogen fosfat de sodiu monohidrat
Hidrogenofosfat de sodiu
 α, α -trehaloză dihidrat
Polisorbat 20 (E432)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În lipsa studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

Nu congelați.

A se păstra flaconul în cutia de carton, pentru a fi protejat de lumină.

Flaconul nedeschis poate fi depozitat în afara frigiderului la temperaturi mai mici de 25 °C timp de până la 12 ore.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Lytenava 25 mg/ml soluție injectabilă conține 0,3 ml soluție într-un flacon de 2 ml (sticlă de tip 1) cu dop (cauciuc butilic) care conține 7,5 mg de bevacizumab gamma.

Ambalajul conține 1 flacon.

6.5 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Soluția trebuie inspectată vizual la scoaterea din frigider și înainte de administrare. Dacă sunt vizibile particule sau aspect tulbure, flaconul nu trebuie utilizat și trebuie respectate procedurile de înlocuire adecvate.

Conținutul flaconului este steril și destinat unei singure utilizări. Nu utilizați acest medicament dacă ambalajul sau flaconul este deteriorat sau expirat.

Conținutul flaconului este mai mare decât doza de 1,25 mg recomandată. Injectarea întregului volum al flaconului ar putea duce la supradozaj. Medicamentul în exces și bulele de aer trebuie eliminate cu atenție din seringă înainte de injectare. Doza injectabilă trebuie stabilită la nivelul marcajului de doză

de 0,05 ml (bevacizumab gamma 1,25 mg). Asigurați-vă că injecția se administrează imediat după pregătirea dozei.

Utilizați o tehnică aseptică pentru a efectua următorii pași de pregătire:

1. Pregătiți-vă pentru administrarea injecției intravitrinoase cu următoarele dispozitive medicale recomandate, disponibile pe piață, de unică folosință (nu sunt incluse):
 - ac cu filtru steril de 5 microni, calibru $18 \times 1\frac{1}{2}$ inch (filtru de copolimer microacrilic; ac policarbonat/oțel inoxidabil 304 sau echivalent);
 - seringă sterilă de 1 ml, fără silicon, cu marcaj pentru a măsura 0,05 ml (polipropilenă/polietilenă sau echivalent);
 - ac steril pentru injecție, calibru $30 \times \frac{1}{2}$ inch (polipropilenă/oțel inoxidabil sau echivalent);
 - tampon cu alcool.
2. Înainte de extragerea soluției, dezinfectați partea exterioară a dopului din cauciuc al flaconului.
3. Poziționați acul cu filtru de 5 microni pe seringă de 1 ml utilizând o tehnică aseptică.
4. Împingeți acul cu filtru în centrul dopului flaconului și asigurați-vă că vârful acului rămâne în soluția Lytenava pentru a reduce la minimum potențialul de formare a bulelor de aer.
5. Extrageți conținutul de Lytenava necesar pentru pregătirea unei doze complete în seringă, păstrând flaconul în poziție verticală, ușor înclinat pentru a facilita extragerea unui volum suficient.
6. Asigurați-vă că tija pistonului este trasă suficient de mult în momentul extragerii soluției de Lytenava, astfel încât să se asigure un volum suficient pentru a prepara o injecție de 0,05 ml.
7. Acul cu filtru trebuie eliminat după extragerea conținutului din flacon și nu trebuie utilizat pentru injectarea intravitrinoasă.
8. Atașați la seringă un ac pentru injecție steril cu calibru $30 \times \frac{1}{2}$ inch, răsucindu-l pe vârful seringii. Scoateți cu grijă capacul acului, trăgându-l drept. Nu ștergeți acul.
9. Țineți seringă cu acul îndreptat în sus. Dacă există bule de aer, loviți ușor seringă cu degetul, până când bulele se ridică în partea de sus.
10. Țineți seringă la nivelul ochilor și împingeți cu grijă pistonul până când vârful pistonului este aliniat cu linia care marchează 0,05 ml pe seringă.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Outlook Therapeutics Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Irlanda

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1798/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Texas, LLC
3939 Biomedical Way
College Station, Texas (TX) 77845
Statele Unite ale Americii (SUA)

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicate pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de lansarea Lytenava în fiecare stat membru, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să se pună de acord cu autoritatea națională competentă asupra conținutului și formatului programului educațional, inclusiv canale de comunicare, modalități de distribuție și orice alte aspecte ale programului.

Scopul programului educațional este de a informa în mod adecvat pacienții/aparținătorii cu privire la riscurile asociate cu Lytenava, la semnele și simptomele esențiale ale acestor riscuri, precum și la momentul în care să solicite urgent sfatul medicului. Obiectivul programului educațional este de a reduce la minimum riscurile și eventualele complicații rezultate, prin încurajarea unei intervenții prompte.

DAPP se va asigura că, în fiecare stat membru în care este comercializat Lytenava, toți pacienții și aparținătorii care urmează să fie expuși la Lytenava au acces la/primesc următoarele pachete educaționale:

- Pachet cu informații pentru pacienți

Pachetul cu informații pentru pacienți este format din prospectul cu informații pentru pacient și un ghid pentru pacient/aparținător. Ghidul pentru pacienți este disponibil în format scris și audio și va cuprinde următoarele elemente-cheie:

- descrierea degenerescentei maculare legate de vârstă (DMLV) forma neovasculară;
- descrierea Lytenava, a modului în care funcționează și a așteptărilor de la tratamentul cu Lytenava;
- descrierea principalelor semne și simptome ale riscurilor principale asociate cu Lytenava, și anume endoftalmită infecțioasă;
- descrierea situațiilor în care se poate solicita asistență urgentă din partea furnizorului de servicii medicale în cazul în care se manifestă semne și simptome ale acestor riscuri;
- recomandări pentru o îngrijire adecvată după injectare.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Lytenava 25 mg/ml soluție injectabilă
bevacizumab gamma

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un ml conține bevacizumab gamma 25 mg. Fiecare flacon conține bevacizumab gamma 7,5 mg în 0,3 ml de soluție.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: α , α -trehaloză dihidrat, dihidrogen fosfat de sodiu monohidrat, hidrogenofosfat de sodiu, polisorbit 20 (E432), apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

1 flacon de 0,3 ml
7,5 mg/0,3 ml
Doză unică: 1,25 mg/0,05 ml. Volumul în exces trebuie eliminat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Utilizare intravitroasă

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).
A nu se congela.

A se păstra flaconul în cutia de carton, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Outlook Therapeutics Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1798/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Lytenava 25 mg/ml soluție injectabilă
bevacizumab gamma
Utilizare intravitrtoasă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

7,5 mg/0,3 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Lytenava 25 mg/ml soluție injectabilă bevacizumab gamma

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Lytenava și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Lytenava
3. Cum să utilizați Lytenava
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Lytenava
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Lytenava și pentru ce se utilizează

Ce este Lytenava

Lytenava conține substanța activă bevacizumab gamma, care aparține unei grupe de medicamente numite agenți de antineovascularizație.

Pentru ce se utilizează Lytenava

Lytenava se utilizează la adulți pentru tratarea unei afecțiuni oculare numite degenerescență maculară legată de vârstă (DMLV) forma neovasculară (umedă).

Această afecțiune a ochiului se caracterizează prin formarea și dezvoltarea anormală a vaselor de sânge sub maculă. Macula este partea centrală a retinei din spatele ochiului, care este responsabilă pentru vedere clară. Creșterea și formarea anormală a vaselor de sânge pot produce scurgeri de lichid sau sânge în ochi și pot interfera cu funcția maculei.

Cum acționează Lytenava

Lytenava se leagă în mod specific de o proteină numită factor A de creștere a endoteliului vascular uman (VEGF-A), care este prezentă în ochi. În exces, acest factor de creștere cauzează creșterea anormală a vaselor de sânge din ochi, ceea ce poate reduce vederea. Legându-se de acest factor de creștere, Lytenava îi poate bloca acțiunile și poate preveni creșterea anormală. Acest lucru vă poate ajuta să vă stabiliți vederea sau să o îmbunătățiți.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Lytenava

Nu trebuie să primiți Lytenava dacă:

- sunteți alergic la bevacizumab gamma sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6);
- aveți o infecție la ochi sau în jurul acestuia;
- aveți o inflamație a ochiului.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă se aplică oricare din acestea în cazul dumneavoastră.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Lytenava, adresați-vă medicului dumneavoastră dacă:

- aveți glaucom, o afecțiune oculară cauzată de obicei de o tensiune oculară ridicată;
- ați avut anterior tulburări de vedere cum sunt apariția de lumini fulgerătoare sau flocoane și dacă mărimea și numărul acestora au crescut brusc (forme mici, întunecate, care se mișcă în câmpul vizual);
- ați avut vase de sânge blocate, cauzate de un cheag de sânge, de exemplu infarct miocardic, accident vascular cerebral, cheaguri de sânge formate în venele profunde ale picioarelor sau plămânilor;
- ați avut o intervenție chirurgicală la ochi în ultimele 4 săptămâni sau o intervenție chirurgicală la ochi este planificată în următoarele 4 săptămâni;
- ați avut vreodată boli oculare sau ați urmat tratamente oftalmologice.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă:

- aveți o pierdere bruscă a vederii;
- aveți semne ale unei infecții sau ale unei inflamații oculare, cum ar fi:
 - agravarea roșeții oculare sau creșterea disconfortului ocular;
 - creșterea numărului de flocoane în câmpul vizual sau a sensibilității la lumină;
 - durere oculară;
 - vedere încețoșată sau redusă.

Este important de știut:

- nu s-au studiat siguranța și eficacitatea Lytenava la administrarea concomitentă în ambii ochi. O astfel de utilizare poate crește riscul de reacții adverse;
- injecțiile cu Lytenava pot cauza o creștere temporară a tensiunii oculare în decurs de 60 de minute de la injectare. Medicul dumneavoastră va monitoriza acest lucru după fiecare injecție;
- medicul dumneavoastră va verifica factorii care sporesc riscul de rupere sau de desprindere a unuia dintre straturile din spațele ochiului.

Atunci când se administrează alte medicamente care acționează în mod similar cu Lytenava, există riscul formării de cheaguri care pot bloca vasele de sânge. Acest lucru poate duce la infarct miocardic sau accident vascular cerebral. Deoarece în sânge intră cantități mici de medicament, există un risc teoretic de producere a unor astfel de evenimente după injectarea Lytenava în ochi.

Vezi punctul 4 („Reacții adverse posibile”) pentru informații mai detaliate cu privire la reacțiile adverse care ar putea apărea în timpul terapiei cu Lytenava.

Copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani

Utilizarea Lytenava la copii și adolescenți nu a fost studiată și, prin urmare, nu este recomandată.

Lytenava împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați alte medicamente.

Sarcina și alăptarea

- Femeile care pot rămâne gravide trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și cel puțin trei luni după ultima injecție cu Lytenava.
- Nu există experiență privind utilizarea bevacizumab gamma la femeile gravide. Lytenava nu este recomandat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care beneficiul potențial depășește riscul potențial pentru făt. Dacă sunteți gravidă, credeți că puteți fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, discutați acest lucru cu medicul dumneavoastră înainte de a începe tratamentul cu Lytenava.
- Lytenava nu este recomandat în timpul alăptării deoarece nu se știe dacă bevacizumab gamma trece în laptele matern. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de tratamentul cu Lytenava.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

După tratamentul cu Lytenava, este posibil să prezentați o închețoare temporară a vederii. Dacă se întâmplă acest lucru, nu trebuie să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje până la remiterea problemei.

Lytenava conține sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol (23 mg) de sodiu pe doză, ceea ce înseamnă că practic nu conține sodiu.

3. Cum să utilizați Lytenava

Lytenava se administrează de către medicul dumneavoastră sub formă de injecție unică în ochi. Doza obișnuită de injecție este de 0,05 ml (care conține bevacizumab gamma 1,25 mg). Intervalul dintre două doze injectate în același ochi trebuie să fie de aproximativ patru săptămâni.

Înainte de injectare, medicul dumneavoastră vă va spăla cu atenție ochiul pentru a preveni infecția. De asemenea, medicul dumneavoastră vă va administra un anestezic local pentru a reduce sau preveni durerea pe care o puteți resimți în timpul injectării.

Tratamentul începe cu o injecție de Lytenava o dată la 4 săptămâni. După primele câteva tratamente (aproximativ 3), medicul dumneavoastră va determina frecvența tratamentelor suplimentare prin monitorizarea stării ochiului, cum ar fi vederea și sănătatea ochiului. .

Cât timp durează tratamentul cu Lytenava

Acesta este un tratament de lungă durată, care poate continua timp de câteva luni sau ani. Cu ocazia vizitelor de rutină programate, medicul dumneavoastră va evalua dacă tratamentul funcționează. De asemenea, medicul dumneavoastră vă poate examina ochii între injecții. Dacă aveți întrebări despre cât timp vi se va administra Lytenava, discutați cu medicul dumneavoastră.

Dacă omiteți o doză de Lytenava

Dacă omiteți o doză, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru a stabili o nouă programare cât mai curând posibil.

Înainte de oprirea tratamentului cu Lytenava

Dacă vă gândiți să încetați tratamentul cu Lytenava, vă rugăm să mergeți la următoarea programare și să discutați cu medicul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă va sfătui și va decide care este durata tratamentului cu Lytenava în cazul dumneavoastră. Încetarea tratamentului poate mări riscul de pierdere a vederii, iar vederea se poate înrăutăți.

Dacă aveți întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacțiile adverse la injecția cu Lytenava sunt cauzate fie de medicamentul în sine, fie de procedura de injecție și afectează majoritar ochiul.

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre următoarele reacții adverse grave:

- tensiune oculară crescută care necesită intervenție imediată (mai puțin frecventă, poate afecta până la 1 persoană din 100);

- inflamație gravă în interiorul ochiului, cauzată adesea de infecții, numită endoftalmită sau (mai puțin frecventă, poate afecta până la 1 persoană din 100);
- orbire temporară (mai puțin frecventă, poate afecta până la 1 persoană din 100).

Simptomele acestor reacții adverse grave sunt durere oculară sau disconfort ocular crescut, agravare a înroșirii ochilor, vedere încețoșată sau reducerea acuității vizuale, intensificare a senzației de corp străin în ochi sau sensibilitate accentuată la lumină.

Alte reacții adverse posibile sunt:

Frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10)

- mici particule sau pete în câmpul vizual (flocoane intravitroase);
- durere oculară;
- sângerare în stratul protector care acoperă ochiul numit conjunctivă (hemoragie conjunctivală);
- tensiune oculară crescută.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 100)

- desprinderea sau ruperea unuia dintre straturile din spatele ochiului (ruptură la nivelul epitelului pigmentar al retinei, dezlipire vitroasă);
- sângerare la nivelul ochiului;
- inflamația irisului, partea colorată a ochiului (irită);
- cicatrice corneeană;
- inflamație sau leziune a corneei, stratul limpede care acoperă irisul (keratopatie, keratită punctiformă);
- lumini fulgerătoare percepute în câmpul vizual (fotopsie);
- disconfort ocular;
- zgârierea corneei (abraziune corneeană);
- iritație oculară;
- mâncărime la nivelul ochilor (prurit ocular);
- uscăciune oculară;
- înroșirea ochilor (hiperemie oculară);
- alergii la iod.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Lytenava

Medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistentul medical este responsabil pentru depozitarea acestui medicament și eliminarea corectă a produsului neutilizat. Următoarele informații sunt destinate profesioniștilor din domeniul sănătății.

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta flaconului după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C). A nu se congela.

Flaconul nedeschis poate fi depozitat în afara frigiderului la temperaturi mai mici de 25 °C timp de până la 12 ore.

A se păstra flaconul în cutia de carton, pentru a fi protejat de lumină.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Lytenava

- Substanța activă este bevacizumab gamma. Fiecare ml conține bevacizumab gamma 25 mg. Fiecare flacon conține bevacizumab gamma 7,5 mg în 0,3 ml de soluție. Aceasta reprezintă o cantitate suficientă pentru a administra o doză unică de 0,05 ml care conține bevacizumab gamma 1,25 mg.
- Celelalte ingrediente sunt dihidrogen fosfat de sodiu monohidrat, hidrogenofosfat de sodiu, α , α -trehaloză dihidrat, polisorbit 20 (E432), apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Lytenava și conținutul ambalajului

Lytenava 25 mg/ml soluție injectabilă (injecție) este incoloră până la ușor maronie.

Ambalaj care conține un flacon de sticlă cu dop din cauciuc butilic. Flaconul este de unică folosință.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

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

Fabricantul

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Soluția trebuie inspectată vizual la scoaterea din frigider și înainte de administrare. Dacă sunt vizibile particule sau aspect tulbure, flaconul nu trebuie utilizat și trebuie respectate procedurile de înlocuire adecvate.

Conținutul flaconului este steril și destinat unei singure utilizări. Nu utilizați acest medicament dacă ambalajul sau flaconul este deteriorat sau expirat.

Conținutul flaconului este mai mare decât doza de 1,25 mg recomandată. Injectarea întregului volum al flaconului ar putea duce la supradozaj. Medicamentul în exces și bulele de aer trebuie eliminate cu atenție din seringă înainte de injectare. Doza injectabilă trebuie stabilită la nivelul marcajului de doză de 0,05 ml (bevacizumab gamma 1,25 mg).

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Mod de administrare

Lytenava este furnizat într-un flacon de unică folosință, numai pentru utilizare intravitroasă. Fiecare flacon trebuie utilizat numai pentru tratamentul unui singur ochi.

Utilizați o tehnică aseptică pentru a efectua următorii pași de pregătire:

1. Pregătiți-vă pentru administrarea injecției intravitroase cu următoarele dispozitive medicale recomandate, disponibile pe piață, de unică folosință (nu sunt incluse):
 - ac cu filtru steril de 5 microni, calibru $18 \times 1\frac{1}{2}$ inch (filtru de copolimer microacrilic; ac policarbonat/oțel inoxidabil 304 sau echivalent);
 - seringă sterilă de 1 ml, fără silicon, cu marcaj pentru a măsura 0,05 ml (polipropilenă/polietilenă sau echivalent);
 - ac steril pentru injecție, calibru $30 \times \frac{1}{2}$ inch (polipropilenă/oțel inoxidabil sau echivalent);
 - tampon cu alcool.
2. Înainte de extragerea soluției, dezinfectați partea exterioară a dopului din cauciuc al flaconului.
3. Poziționați acul cu filtru de 5 microni pe seringă de 1 ml utilizând o tehnică aseptică.
4. Împingeți acul cu filtru în centrul dopului flaconului și asigurați-vă că vârful acului rămâne în soluția Lytenava pentru a reduce la minimum potențialul de formare a bulelor de aer.
5. Extrageți tot conținutul de Lytenava necesar pentru pregătirea unei doze complete în seringă, păstrând flaconul în poziție verticală, ușor înclinat pentru a facilita extragerea unui volum suficient.
6. Asigurați-vă că tija pistonului este trasă suficient de mult în momentul extragerii soluției de Lytenava, astfel încât să se asigure un volum suficient pentru a prepara o injecție de 0,05 ml.
7. Acul cu filtru trebuie eliminat după extragerea conținutului din flacon și nu trebuie utilizat pentru injectarea intravitroasă.
8. Atașați la seringă un ac pentru injecție steril cu calibru $30 \times \frac{1}{2}$ inch, răsucindu-l pe vârful seringii. Scoateți cu grijă capacul acului, trăgându-l drept. Nu ștergeți acul.
9. Țineți seringă cu acul îndreptat în sus. Dacă există bule de aer, loviți ușor seringă cu degetul, până când bulele se ridică în partea de sus.
10. Țineți seringă la nivelul ochilor și împingeți cu grijă pistonul până când vârful pistonului este aliniat cu linia care marchează 0,05 ml pe seringă.

Procedura de injectare intravitroasă trebuie efectuată în condiții aseptice, care includ utilizarea dezinfecției chirurgicale manuale, a mănușilor sterile, a unui câmp steril și a unui specul de pleoape steril (sau echivalent). Ca măsură de precauție, trebuie să fie disponibil echipament steril pentru paracenteză. Antecedentele medicale ale pacientului pentru reacții de hipersensibilitate trebuie evaluate cu atenție înainte de efectuarea procedurii intravitroase. Înaintea injectării, trebuie administrate o anestezie adecvată și un microbicide topic cu spectru larg pentru dezinfectarea pielii perioculare, a pleoapei și a suprafeței oculare.

Acul pentru injectare trebuie introdus la 3,5-4,0 mm în spatele limbului, în cavitatea vitroasă, evitându-se meridianul orizontal în direcția centrului globului ocular. Apoi se administrează lent volumul injectabil de 0,05 ml; pentru injecțiile ulterioare, trebuie să se utilizeze o zonă sclerală diferită.

După injectarea intravitroasă, pacienții trebuie instruiți să raporteze fără întârziere orice simptome care sugerează endoftalmită (de exemplu, durere oculară, înroșirea ochiului, fotofobie, încețoșarea vederii).