

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Lytenava 25 mg/ml raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml raztopine vsebuje 25 mg bevacizumaba gama*.

Ena viala vsebuje 7,5 mg bevacizumaba gama v 0,3 ml raztopine. To zagotavlja uporabno količino za dajanje enkratnega odmerka 0,05 ml, ki vsebuje 1,25 mg bevacizumaba gama.

*Bevacizumab gama je humanizirano monoklonsko protitelo, proizvedeno v jajčnih celicah kitajskega hrčka s tehnologijo rekombinantne DNK.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)

brezbarvna do rahlo rjava raztopina s pH 6,1 in osmolalnostjo 235–315 mOsm/kg;

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Lytenava je indicirano pri odraslih bolnikih za zdravljenje neovaskularne (vlažne) starostne degeneracije makule (nSDM).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

To zdravilo mora dajati usposobljen zdravstveni delavec, ki ima izkušnje z dajanjem intravitrealnih injekcij.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 1,25 mg, ki se daje z intravitrealno injekcijo vsake 4 tedne (enkrat na mesec). To ustreza volumnu injiciranja 0,05 ml.

Zdravljenje se začne z eno injekcijo na mesec, dokler ni dosežena največja ostrina vida in/ali ni znakov aktivnosti bolezni, tj. brez spremembe ostrine vida ali drugih znakov in simptomov bolezni med nadaljevanjem zdravljenja. Kinetika učinkovitosti bevacizumaba gama (glejte poglavje 5.1) kaže, da so na začetku morda potrebne tri ali več zaporednih mesečnih injekcij. Nato lahko zdravstveni delavec individualizira intervale zdravljenja glede na aktivnost bolezni, ocenjeno z ostrino vida in/ali anatomskimi parametri.

Intervale spremljanja in zdravljenja mora nato določiti zdravstveni delavec, temeljiti pa morajo na aktivnosti bolezni, vključno s kliničnim pregledom, funkcionalnim testiranjem ali tehnikami slikanja (npr. optična koherentna tomografija ali fluoresceinska angiografija).

Če vizualni in anatomske izidi kažejo, da bolniku nadaljnje zdravljenje ne koristi, je treba zdravljenje z zdravilom prekiniti. Zdravljenje je treba prekiniti tudi, če je to klinično indicirano (glejte poglavje 4.4).

Posebne populacije

Starejši bolniki

Pri bolnikih, starih 65 let in več, prilagajanje odmerka ni potrebno.

Okvara ledvic

Bevacizumab gama pri bolnikih z okvaro ledvic ni bil raziskan. Razpoložljivi podatki ne kažejo, da bi bilo treba pri bolnikih z okvaro ledvic prilagoditi odmerek.

Okvara jeter

Bevacizumab gama pri bolnikih z okvaro jeter ni bil raziskan. Razpoložljivi podatki ne kažejo, da bi bilo treba pri bolnikih z okvaro jeter prilagoditi odmerek..

Pediatrična populacija

Zdravilo Lytenava ni namenjeno za uporabo pri pediatrični populaciji za zdravljenje nSDM.

Način uporabe

Zdravilo je namenjeno samo intravitrealni uporabi. Vsako vialo je treba uporabiti za zdravljenje samo enega očesa.

Ker je volumen v viali (0,3 ml) večji od priporočenega odmerka (0,05 ml), je treba pred uporabo del volumna v viali zavreči.

Zagotovite, da boste injekcijo dali takoj po pripravi odmerka.

Postopek intravitrealnega injiciranja je treba izvajati v aseptičnih pogojih, ki vključujejo uporabo kirurškega razkuževanja rok, sterilnih rokavic, sterilne prevleke in sterilnega spekulum za veke (ali enakovrednega instrumenta). Kot previdnostni ukrep mora biti na voljo sterilna oprema za paracentezo. Pred izvedbo postopka intravitrealnega injiciranja je treba skrbno oceniti bolnikovo zdravstveno anamnezo o preobčutljivostnih reakcijah (glejte poglavje 4.4). Pred injiciranjem je treba dati ustrezno anestezijo in širokospektralni lokalni mikrocid za razkuževanje periokularne kože, očesne veke in površine očesa.

Iglo za injiciranje je treba uvesti 3,5–4,0 mm posteriorno od limbusa v steklovinski prostor, usmeriti jo je treba proti središču zrkla, pri tem pa se je treba izogniti horizontalnemu meridianu. Volumen injiciranja 0,05 ml se nato počasi dovaja; za nadaljnje injekcije je treba uporabiti drugo mesto na beločnici.

Za navodila glede priprave zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Bolniki z aktivno ali domnevno okužbo očesa ali periokularnimi okužbami.

Aktivno intraokularno vnetje.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Reakcije, povezane z intravitrealnim injiciranjem

Intravitrealne injekcije so bile povezane z endoftalmitisom, intraokularnim vnetjem in odstopom/raztrganinami mrežnice (glejte poglavje 4.8). Pri dajanju zdravila je treba vedno uporabljati ustrezno aseptično tehniko injiciranja.

Takoj po intravitrealnem injiciranju je treba bolnike spremljati glede zvišanja intraokularnega tlaka. Ustrezno spremljanje lahko vključuje preverjanje perfuzije glave optičnega živca ali tonometrijo. Po potrebi mora biti na voljo sterilna oprema za paracentezo. Poleg tega je treba bolnike po injiciranju spremljati, da omogočite zgodnje zdravljenje, če pride do okužbe.

Bolnikom je treba naročiti, naj nemudoma poročajo o kakršnih koli simptomih, kot so bolečine v očesu, izguba vida, fotofobija, zamegljen vid, motnjave ali pordelost, ki kažejo na endoftalmitis, ali katerega koli od zgoraj omenjenih dogodkov, da se omogoči hitro in ustrezno zdravljenje.

Zvišanje intraokularnega tlaka

Med zdravljenjem z zaviralci žilnega endotelijskega rastnega faktorja (VEGF - vascular endothelial growth factor), vključno z bevacizumabom gama, so opazili zvišanje intraokularnega tlaka po injiciranju (do 60 minut) (glejte poglavje 4.8). Pred in po intravitrealnem injiciranju zdravila Lytenava je treba spremljati intraokularni tlak in perfuzijo glave optičnega živca ter z njima ustrezno upravljati.

Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih s slabo nadzorovanim glavkomom (ne injicirajte zdravila, če je intraokularni tlak ≥ 30 mmHg).

Obojestransko zdravljenje

Varnosti in učinkovitosti bevacizumaba gama, injiciranega v obe očesi sočasno, niso preučevali. Izvajanje obojestranskega zdravljenja bi lahko privedlo do povečanih možnosti za pojav neželenih učinkov, tako očesnih kot sistemskih, zaradi povečane izpostavljenosti.

Imunogenost

Ker je to terapevtska beljakovina, obstaja možnost imunogenosti z bevacizumabom gama. Bolnike je treba poučiti, naj svojega zdravnika obvestijo, če se pri njih pojavijo simptomi, kot so bolečine v očesu ali povečano nelagodje, poslabšanje pordelosti očesa, zamegljen ali poslabšan vid, povečano število majhnih delcev v vidnem polju ali povečana občutljivost na svetlobo.

Sočasna uporaba drugih zdravil z učinkovinami proti VEGF (žilni endotelijski rastni faktor)

Podatki o sočasni uporabi bevacizumaba gama z drugimi zdravili proti VEGF v istem očesu niso na voljo. Bevacizumab gama se ne sme uporabljati sočasno z drugimi zdravili proti VEGF (sistemskimi ali očesnimi).

Prekinitev zdravljenja

Odmerjanje je treba prekiniti, zdravljenje pa se ne sme nadaljevati pred naslednjim načrtovanim zdravljenjem v primeru:

- zmanjšanja najboljše vidne ostrine s korekcijo (BCVA) za ≥ 30 črk v primerjavi z zadnjo oceno ostrine vida;
- raztrganja mrežnice;
- subretinalne krvavitve, ki vključuje središče fovee, ali če je velikost krvavitve ≥ 50 % celotne površine lezije;
- intraokularnega tlaka ≥ 30 mmHg;
- tromboembolije, vključno z miokardnim infarktom (MI), akutnim koronarnim sindromom (AKS), možgansko kapjo, globoko vensko trombozo (GVT) in pljučno embolijo (PE);
- izvedenega ali načrtovanega intraokularnega kirurškega posega v predhodnih ali naslednjih 28 dneh.

Raztrganina pigmentnega epitelija mrežnice

Dejavniki tveganja, povezani z razvojem raztrganine pigmentnega epitelija mrežnice po zdravljenju z zdravili proti VEGF pri nSDM, vključujejo obsežno in/ali močno odstopanje pigmentnega epitelija mrežnice. Pri uvedbi zdravljenja z bevacizumabom gama je potrebna previdnost pri bolnikih s temi dejavniki tveganja za raztrganino pigmentnega epitelija mrežnice.

Regmatogeni odstop mrežnice ali makularne odprtine

Zdravljenje je treba prekiniti pri osebah z regmatogenim odstopom mrežnice ali makularnimi odprtinami 3. ali 4. stopnje.

Sistemiški učinki po intravitrealni uporabi

Po intravitrealnem injiciranju zaviralcev VEGF so poročali o neočesnih krvavitvah in arterijskih trombemboličnih dogodkih (glejte poglavje 4.8). Podatki o varnosti pri zdravljenju bolnikov z nSDM z anamnezo možganske kapi, prehodnih ishemičnih napadov ali miokardnega infarkta v zadnjih 3 mesecih so omejeni. Pri zdravljenju takih bolnikov je potrebna previdnost.

Pomožne snovi z znanim učinkom

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Glede na izločanje bevacizumaba ni pričakovati medsebojnega delovanja. Vendar se bevacizumab gama ne sme dajati sočasno z drugimi sistemskimi ali očesnimi zdravili proti VEGF (glejte 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z bevacizumabom gama in še najmanj tri mesece po zadnjem odmerku, ko prenehajo zdravljenje z bevacizumabom gama, uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Nosečnost

Podatkov o uporabi bevacizumaba gama pri nosečnicah ni. Na podlagi študij na živalih z drugimi zdravili proti VEGF lahko zdravljenje z bevacizumabom gama predstavlja tveganje za razvoj zarodka in ploda pri ljudeh. Zato se bevacizumab gama med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če možne koristi odtehtajo morebitno tveganje za plod.

Dojenje

Ni podatkov o prisotnosti bevacizumaba gama v človeškem mleku, učinkih bevacizumab gama na dojenega otroka ali učinkih bevacizumab gama na nastajanje/izločanje mleka. Tveganja za dojenega novorojenčka/dojenčka ni mogoče izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Lytenava, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Študij vpliva na razmnoževanje ali plodnost z bevacizumabom gama niso izvedli. Pokazalo se je, da zaviranje VEGF vpliva na razvoj foliklov, delovanje rumenega telesca in plodnost (glejte poglavje 5.3). Učinke na jajčnike je mogoče pripisati neposrednemu vplivu lokalnega zaviranja VEGF na aktivno angiogenezo, ki je v jajčnikih izrazita.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Lytenava ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanje strojev zaradi morebitnih začasnih motenj vida po intravitrealni injekciji in povezanem pregledu oči. Bolniki ne smejo voziti ali uporabljati strojev, dokler te začasne motnje vida ne izzvenijo.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Večina neželenih učinkov, o katerih so poročali po uporabi bevacizumaba gama, je povezana s postopkom intravitrealnega injiciranja. Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, so bili krvavitev veznice (5,0 %), motnjave v steklovini (1,5 %), bolečine v očesu (1,2 %) in zvišan intraokularni tlak (1,2 %). Manj pogosto poročani, vendar resnejši neželeni učinki so bili zvišanje intraokularnega tlaka (0,6 %), prehodna slepota (0,3 %), endoftalmitis (0,3 %), intraokularno vnetje (0,3 %).

Preglednica neželenih učinkov

S priporočenim odmerkom 1,25 mg je bilo zdravljenih skupaj 341 bolnikov v dveh randomiziranih in eni odprti klinični študiji. Neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih študijah bevacizumaba gama, so navedeni v preglednici 1 v nadaljevanju.

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih MedDRA. V vsakem organskem sistemu so negativni učinki razvrščeni po pogostnosti, pri čemer so najpogostejši učinki navedeni prvi. Kategorije pogostnosti za vsak neželeni učinek temeljijo na naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\ 000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1: Pogostnost neželenih učinkov

Organski sistem	Pogosti	Občasni
Infekcijske in parazitske bolezni		Endoftalmitis
Bolezni imunskega sistema		Alergija na jod
Očesne bolezni	Motnjave v steklovini Bolečina v očesu Krvavitev veznice	Raztrganina pigmentnega epitelija mrežnice Krvavitev v steklovino Iritis Brazgotina na roženici Keratopatija Točkasti keratitis Prehodna slepota Odstop steklovine Fotopsija Nelagodje v očesu Abrazija roženice Draženje očesa Očesni pruritus Suho oko Očesna hiperemija
Preiskave	Povečan intraokularni tlak	

Opis izbranih neželenih učinkov

Neželeni učinki, povezani s skupino zdravila

Po intravitrealni uporabi zaviralcev VEGF obstaja teoretično tveganje za arterijske tromboembolične dogodke, vključno z možgansko kapjo in miokardnim infarktom. V kliničnih študijah zdravljenja z bevacizumabom gama pri bolnikih z nSDM so opazili nizko stopnjo incidence arterijskih tromboemboličnih dogodkov (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliko odmerjanje, pri katerem je volumen injiciranja večji od priporočenega, lahko zviša intraokularni tlak. Ob prevelikem odmerjanju je zato treba spremljati intraokularni tlak in uvesti ustrezno zdravljenje, če lečeči zdravstveni delavec meni, da je potrebno.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za očesne bolezni, učinkovine za preprečevanje neovaskularizacije, oznaka ATC: S01LA08

Mehanizem delovanja

Bevacizumab gama je rekombinantno humanizirano monoklonsko protitelo IgG1 za humani žilni endotelijski rastni faktor (VEGF).

Bevacizumab gama veže VEGF in preprečuje njegovo interakcijo z receptorji (Flt-1 in KDR) na površini endotelijskih celic. Bevacizumab gama je humani zaviralec VEGF, ki se veže na vse izooblike VEGF-A in tako prepreči interakcijo z receptorjema VEGFR-1 in VEGFR-2. Z zaviranjem beljakovine VEGF-A bevacizumab gama zavira proliferacijo endotelijskih celic, neovaskularizacijo in žilno permeabilnost. Zaviranje angiogeneze deluje tako, da zavira rast nenormalnih krvnih žil v zadnjem delu očesa.

Farmakodinamični učinki

Neovaskularna oblika starostne degeneracije makule

V študiji NORSE TWO so bili anatomske parametri, povezani z uhajanjem krvi in tekočine, ki sta značilna za horoidno neovaskularizacijo (CNV - choroidal neovascularisation), del ocen aktivnosti bolezni. Pri bolnikih, ki so prejeli 1,25 mg bevacizumaba gama z intravitrealnim injiciranjem, so v 11. mesecu opazili povprečno zmanjšanje centralne debeline mrežnice (CRT - central retinal thickness) za 119,7 mikrometra v primerjavi z izhodiščem.

Imunogenost

Dokazov o vplivu protiteles proti zdravilu (ADA - anti-drug antibodies) na farmakokinetiko, učinkovitost ali varnost niso opazili, vendar pa so podatki še vedno omejeni.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost bevacizumaba gama sta bili ocenjeni v dveh randomiziranih, multicentričnih, dvojno slepih, aktivno nadzorovanih študijah III. faze (NORSE ONE in NORSE TWO) pri bolnikih z nSDM. V študijo NORSE ONE so bili vključeni tako bolniki s predhodno zdravljenimi očmi in tisti, ki še niso bili zdravljeni, pri čemer je bilo skupaj randomiziranih 61 bolnikov v razmerju 1 : 1 (31 preiskovancev v skupini z bevacizumabom in 30 preiskovancev v skupini z ranibizumabom). Bolniki so bili stari od 61 do 97 let, povprečna starost je bila 79 let; 97 % bolnikov je bilo starejših od 65 let. V študijo NORSE TWO so vključili bolnike, ki še niso bili zdravljeni, skupaj pa je bilo randomiziranih 228 bolnikov v razmerju 1 : 1 (113 preiskovancev v skupini z bevacizumabom gama in 115 preiskovancev v skupini z ranibizumabom). Bolniki so bili stari od 54 do 98 let, povprečna starost je bila 79 let; 95 % bolnikov je bilo starejših od 65 let.

V obeh študijah so bolniki, randomizirani za zdravljenje z bevacizumabom gama, prejeli odmerek 1,25 mg z intravitrealnim injiciranjem v preiskovano oko vsak mesec 12 mesecev. Bolniki, randomizirani v kontrolno skupino z ranibizumabom, so prejeli odmerek 0,5 mg z intravitrealnim injiciranjem v preiskovano oko vsak mesec 3 mesece (tj. 0., 30. in 60. dan), nato pa vsakih 90 dni (tj. 150. in 240. dan), kar je bil režim odmerjanja, uporabljen v ključni študiji z ranibizumabom. Za oceno primarnega opazovanega dogodka so skupno primerjali 5 injekcij v skupini, ki je prejela ranibizumab, in 11 injekcij v skupini, ki je prejela bevacizumab gama. Primarni opazovani dogodek so ocenili med obiskom v 11. mesecu, ki je bil približno 30 dni po zadnjem odmerku bevacizumaba gama in 90 dni po zadnjem odmerku ranibizumaba.

Primarni opazovani dogodek v obeh študijah je bil delež udeležencev, ki so pridobili ≥ 15 črk pri najboljši popravljeni ostrini vida (BCVA - best corrected visual acuity) od izhodišnega do najstega meseca, merjeno z oceno črk po ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study), pri čemer je bil glavni cilj dokazati učinkovitost bevacizumaba gama pri populaciji z nSDM. S sekundarnimi opazovani dogodki so ocenili spremembo povprečne vrednosti BCVA v 11. mesecu od izhodišča in delež preiskovancev, ki so izgubili manj kot 15 črk BCVA.

Rezultati

Delež preiskovancev v študiji NORSE ONE, ki so dosegli povečanje vrednosti BCVA za ≥ 15 črk od izhodišča do 11 mesecev, je bil 7,7 % v skupini z bevacizumabom gama, v primerjavi z 20,8 % v skupini z ranibizumabom (razlika v tveganju 13,14 % [95-% IZ = 35,50 %; 7,65 %]). Na podlagi primarnega opazovanega dogodka študija NORSE ONE ni dokazala superiornosti bevacizumaba gama v primerjavi z ranibizumabom.

Študija NORSE TWO je dosegla svoj primarni opazovani dogodek učinkovitosti, bevacizumab gama pa je dokazal učinkovitost. Delež preiskovancev, ki je v skupini z bevacizumabom gama dosegel povečanje vrednosti BCVA za ≥ 15 črk od izhodišča do 11 mesecev, je bil 41,7 %, v skupini z ranibizumabom pa 23,1 % (razlika v tveganju 18,59 % [95-% IZ = 4,42 %; 30,86 %]). Primarna analiza učinkovitosti je bila statistično značilna, v korist bevacizumaba gama.

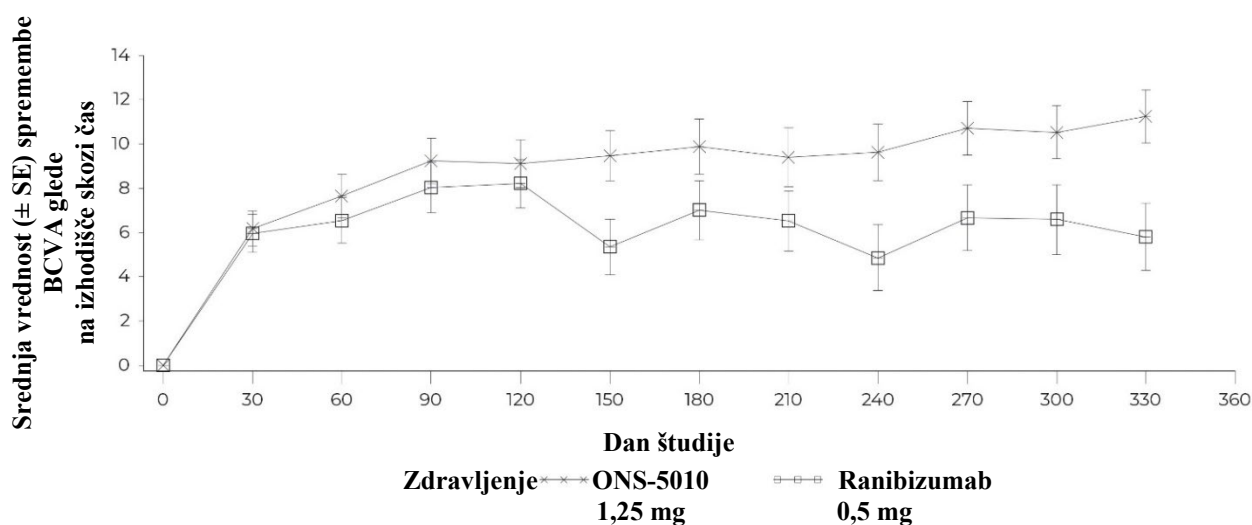
Učinkovitost bevacizumaba gama je bila dodatno podprta z oceno spremembe povprečne vrednosti BCVA od izhodišča do 11. meseca. Razlika med zdravljenji in ustreznim 95-odstotnim IZ je bila 3,805 (-0,016; 7,626) črk BCVA.

Preglednica 2: Primarni in sekundarni opazovani dogodki učinkovitosti v študiji NORSE TWO – analiza odziva

	Ranibizumab (N = 115)	Bevacizumab gama (N = 113)
Primarni opazovani dogodek		
Osebe, ki so po 11 mesecih pridobile ≥ 15 črk od izhodišča, n/N (%)	24/104 (23,1)	45/108 (41,7)
Razlika v tveganju		18,59 %
95-% IZ		4,42 %; 30,86 %
Sekundarni opazovani dogodki		
Povprečna sprememba BCVA od izhodišča do 11 mesecev, povprečje (SD)	5,8 (14,80)	11,2 (12,19)
Povprečna razlika med spremembama po metodi najmanjših kvadratov		3,805
95-% IZ		-0,016; 7,626
Osebe, ki so po 11 mesecih pridobile ≥ 10 črk od izhodišča, n/N (%)	36/104 (34,6)	61/108 (56,5)
Razlika v tveganju		21,87%
95-% IZ		7,26 %; 34,87 %
Osebe, ki so po 11 mesecih pridobile ≥ 5 črk od izhodišča, n/N (%)	53/104 (51,0)	74/108 (68,5)
Razlika v tveganju		17,56%
95-% IZ		3,15%; 30,52%

	Ranibizumab (N = 115)	Bevacizumab gama (N = 113)
Osebe, ki so po 11 mesecih izgubile < 15 črk od izhodišča, n/N (%)	86/104 (82,7)	101/108 (93,5)
Razlika v tveganju		10,83%
95-% IZ		1,68%, 20,44%

Slika 1 NORSE TWO – Najboljša popravljena sprememba ostrine vida glede na izhodišče v odvisnosti od časa*



*ONS-5010 (bevacizumab gama) je bil odmerjen enkrat na mesec 12 mesecev; ranibizumab so 3 mesece dajali vsak mesec (tj. 0., 30. in 60. dan), nato pa vsakih 90 dni (tj. 150. in 240. dan). Skupno so 5 injekcij v skupini, ki je prejela ranibizumab, primerjali z 11 injekcijami v skupini ONS-5010 za oceno opazovanih dogodkov učinkovitosti.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z bevacizumabom gama za vse podskupine pediatrične populacije pri neovaskularni obliki SDM (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Bevacizumab gama se daje intravitrealno, da učinkuje lokalno v očesu.

Po enkratnem odmerku 2 mg/kg intravenske infuzije bevacizumaba gama pri 45 zdravih moških prostovoljcev je bila najvišja koncentracija dosežena po dveh urah. Geometrijske srednje vrednosti C_{max} in skupne izpostavljenosti (AUC_{0-t}) so bile 40 $\mu\text{g/ml}$ oziroma 12 148 $\text{h}\cdot\mu\text{g/ml}$.

Na splošno je bila farmakokinetika v serumu po intravitrealni uporabi bevacizumaba gama pomembno nižja kot po intravenski uporabi. Iz pridobljenih kliničnih podatkov ni bilo mogoče opredeliti farmakokinetičnih parametrov.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V pregledu predklinične ocene varnosti bevacizumaba se je pri samicah opic cynomolgus, ki so prejemale intravenski bevacizumab dvakrat na teden 13 tednov, zmanjšala masa jajčnikov in mikroskopska korelacija odsotnosti rumenega telesca pri ≥ 10 mg/kg, kar pa je bilo reverzibilno po 4-tedenskem obdobju okrevanja. Učinke na jajčnike je mogoče pripisati neposrednemu vplivu lokalnega zaviranja VEGF na aktivno angiogenezo, ki je v jajčnikih izrazita.

Podatki o kancerogenosti ali mutagenosti niso na voljo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev dihidrogenfosfat monohidrat
dinatrijev hidrogenfosfat
 α,α -trehaloza dihidrat
polisorbat 20 (E432)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Neodprto vialo lahko shranjujete zunaj hladilnika pri temperaturi do 25 °C do 12 ur.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Zdravilo Lytenava 25 mg/ml raztopina za injiciranje vsebuje 0,3 ml raztopine v 2-ml viali (steklo tipa 1) z zamaškom (butilna guma), ki vsebuje 7,5 mg bevacizumaba gama.

Velikost pakiranja: 1 viala.

6.5 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Raztopino je treba vizualno pregledati po jemanju iz hladilnika in pred uporabo. Če so vidni delci ali je prisotna motnost, se vialo ne sme uporabiti in je treba upoštevati ustrezne postopke za njeno nadomestitev.

Vsebina vialo je sterilna in namenjena samo za enkratno uporabo. Ne uporabljajte, če je embalaža ali viala poškodovana ali ji je potekel rok uporabnosti.

Viala vsebuje več kot priporočeni odmerek 1,25 mg. Injiciranje celotnega volumna vialo lahko privede do prevelikega odmerjanja. Odvečno zdravilo in morebitne zračne mehurčke je treba pred injiciranjem previdno odstraniti iz brizge. Odmerek za injiciranje je treba nastaviti na oznako odmerka 0,05 ml (1,25 mg bevacizumaba gama). Zagotovite, da boste injekcijo dali takoj po pripravi odmerka.

Za izvedbo naslednjih korakov priprave uporabite aseptično tehniko:

1. Pripravite se na intravitrealno injiciranje z naslednjimi priporočenimi medicinskimi pripomočki za enkratno uporabo, ki so na voljo na trgu (niso priloženi):
 - igla s sterilnim filtrom 5 mikronov, 18 G x 1½ palca (filter iz mikroakrilnega kopolimera; igla iz polikarbonata/nerjavnega jekla 304 ali enakovredna),
 - 1-ml sterilne injekcijske brizge brez silikona z oznako za merjenje 0,05 ml (polipropilen/polietilen ali enakovredno),
 - sterilna injekcijska igla, 30 G x ½ palca (polipropilen/nerjavno jeklo ali enakovredno),
 - alkoholni zloženec.
2. Pred odvzemom razkužite zunanji del gumijastega zamaška viala.
3. Z aseptično tehniko namestite 5-mikronsko iglo s filtrom na 1-ml brizgo.
4. Iglo s filtrom potisnite v sredino zamaška viala in pazite, da konica igle ostane v raztopini zdravila Lytenava, da se zmanjša možnost nastanka zračnih mehurčkov.
5. Vsebino zdravila Lytenava izvlecite, da zagotovite pripravo celotnega odmerka v injekcijski brizgi, pri čemer držite vialo v pokončnem položaju, nekoliko nagnjeno, da olajšate zadosten odvzem.
6. Prepričajte se, da je bat potisnjen dovolj nazaj, ko vlečete zdravilo Lytenava v brizgo, da zagotovite zadostno količino za pripravo 0,05-ml injekcije.
7. Iglo s filtrom je treba po odstranitvi vsebine viala zavreči in je ne smete uporabiti za intravitrealno injiciranje.
8. Na brizgo čvrsto pritrdite sterilno injekcijsko iglo velikosti 30 G × 0,5 palca, tako da jo tesno privijete na pesto brizge. Previdno odstranite pokrovček igle tako, da ga povlečete naravnost dol. Igle nikoli ne obrišite.
9. Brizgo držite tako, da je igla obrnjena navzgor. Če so prisotni zračni mehurčki, s prstom nežno potrkajte po brizgi, da se mehurčki dvignejo na vrh.
10. Držite injekcijsko brizgo na višini oči in previdno potiskajte bat, dokler vrh bata ni poravnana s črto, ki na injekcijski brizgi označuje 0,05 ml.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Outlook Therapeutics Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Irski

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/24/1798/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve pridobitve:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Texas, LLC
3939 Biomedical Way
College Station, Texas (TX) 77845
Združene države Amerike (ZDA)

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilancijske aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilancijski ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred začetkom uporabe zdravila Lytenava v posamezni državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti o vsebini in obliki izobraževalnega programa, vključno s komunikacijskim medijem, načini distribucije in vsemi drugimi vidiki programa.

Izobraževalni program je namenjen ustreznemu obveščanju bolnikov/skrbnikov o tveganjih, povezanih z zdravilom Lytenava, ključnih znakih in simptomih teh tveganj, ter o tem, kdaj poiskati nujno pomoč pri svojem zdravniku. Cilj izobraževalnega programa je zmanjšati tveganja in morebitne posledične zaplete s spodbujanjem hitrega posredovanja.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom zagotovi, da imajo v vsaki državi članici, v kateri se zdravilo Lytenava trži, vsi bolniki in njihovi skrbniki, za katere se pričakuje, da bodo izpostavljeni zdravilu Lytenava, dostop do naslednjega paketa izobraževalnega gradiva ali da se jim zagotovi:

- paket izobraževalnih gradiv za bolnika.

Paket izobraževalnega gradiva za bolnika je sestavljeno iz navodila za uporabo in vodnika za bolnika/skrbnika. Vodnik za bolnike so je voljo v pisni in zvočni obliki ter vključuje naslednje ključne elemente:

- opis neovaskularne starostne degeneracije makule (nSDM);
- opis zdravila Lytenava, kako deluje in kaj se lahko pričakuje od zdravljenja z zdravilom Lytenava;
- opis ključnih znakov in simptomov ključnih tveganj, povezanih z zdravilom Lytenava, tj. infekcijskega endoftalmitisa;
- opis, kdaj poiskati nujno medicinsko pomoč, če se pojavijo znaki in simptomi teh tveganj;
- priporočila za ustrezno oskrbo po injiciranju.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Lytenava 25 mg/ml raztopina za injiciranje
bevacizumab gama

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En ml vsebuje 25 mg bevaziumaba gama. Ena viala vsebuje 7,5 mg bevacizumaba gama v 0,3 ml raztopine.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: α , α -trehaloza dihidrat, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, dinatrijev hidrogenfosfat, polisorbat 20 (E432), voda za injiciranje

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

1 x 0,3-ml viala

7,5 mg/0,3 ml

Enkratni odmerek: 1,25 mg/0,05 ml. Presežno količino je treba odstraniti.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo!
intravitrealna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).
Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Outlook Therapeutics Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Irska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1798/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT(-I) UPORABE

Lytenava 25 mg/ml injekcija
bevacizumab gama
intravitrealna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

7,5 mg/0,3 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Lytenava 25 mg/ml raztopina za injiciranje bevacizumab gama

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Lytenava in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Lytenava
3. Kako uporabljati zdravilo Lytenava
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Lytenava
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Lytenava in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Lytenava

Zdravilo Lytenava vsebuje učinkovino bevacizumab gama, ki spada v skupino zdravil, imenovanih zdravila za preprečevanje neovaskularizacije.

Za kaj uporabljamo zdravilo Lytenava

Zdravilo Lytenava se uporablja pri odraslih za zdravljenje očesne bolezni, imenovane neovaskularna (vlažna) starostna degeneracija makule (nSDM).

Za to očesno stanje je značilno nenormalno nastajanje in rast krvnih žil pod makulo. Makula (rumena pega) je osrednji del mrežnice v zadnjem delu očesa in je odgovorna za jasen vid. Nenormalna rast in tvorba krvnih žil lahko povzročita uhajanje tekočine ali krvi v oko in vplivata na delovanje makule.

Kako zdravilo Lytenava deluje

Zdravilo Lytenava se specifično veže na beljakovino, imenovano humani žilni endotelijski rastni faktor A (VEGF-A - vascular endothelial growth factor A), ki je prisotna v očesu. Ta rastni faktor ob pretirani izraženosti povzroči nenormalno rast krvnih žil v očesu, kar lahko zmanjša vid. Zdravilo Lytenava lahko z vezavo na ta rastni faktor zavre njegovo delovanje in prepreči nenormalno rast. To lahko pomaga stabilizirati ali izboljšati vaš vid.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Lytenava

Zdravila Lytenava ne smete prejeti, če

- ste alergični na bevacizumab gama ali katero koli drugo sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- imate okužbo v očesu ali okoli njega;
- imate vnetje v očesu.

Obvestite zdravnika, če kar koli od navedenega velja za vas.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Lytenava se posvetujte z zdravnikom, če imate:

- glavkom, očesno bolezen, ki jo običajno povzroča visok očesni tlak;
- zdravstveno zgodovino videnja svetlobnih bliskov ali motnjav ali nenadno povečanje velikosti in števila motnjav (majhne, temne lise, ki se premikajo v vidnem polju);
- zamašene krvne žile, ki jih je povzročil krvni strdek, kot so srčni infarkt, možganska kap, krvni strdki, ki so nastali v globokih venah nog ali pljuč;
- če ste v zadnjih štirih tednih imeli kirurški poseg na očesu ali če imate kirurški poseg na očesu načrtovan v naslednjih štirih tednih;
- če ste imeli katero koli očesno bolezen ali prejemali zdravilo za zdravljenje oči.

Takoj obvestite zdravnika, če opazite kar koli od naslednjega:

- nenadna izguba vida;
- znaki okužbe oči ali vnetja, kot so:
 - poslabšanje pordelosti očesa ali povečano nelagodje v očesu;
 - večje število motnjav v vašem vidnem polju ali občutljivost na svetlobo;
 - bolečina v očesu,
 - zamegljen ali poslabšan vid.

Pomembno je vedeti:

- Varnost in učinkovitost zdravila Lytenava pri sočasni uporabi na obeh očesih nista bili proučeni. Takšna uporaba lahko poveča tveganje za neželene učinke.
- Injekcije zdravila Lytenava lahko povzročijo začasno zvišanje očesnega tlaka v 60 minutah po injiciranju. Zdravnik bo to spremljal po vsakem injiciranju.
- Zdravnik bo preveril, ali obstajajo dejavniki, ki povečujejo tveganje za raztrganje ali odstop ene od plasti v zadnjem delu očesa.

Pri dajanju nekaterih drugih zdravil, ki delujejo podobno kot zdravilo Lytenava, obstaja tveganje za nastanek krvnih strdkov, ki lahko zamašijo krvne žile. To lahko povzroči srčni infarkt ali možgansko kap. Ker majhne količine zdravila prehajajo v kri, obstaja teoretično tveganje za take dogodke po injiciranju zdravila Lytenava v oko.

Za podrobnejše informacije o neželenih učinkih, ki se lahko pojavijo med zdravljenjem z zdravilom Lytenava, glejte poglavje 4 („Možni neželeni učinki“).

Otroci in mladostniki, mlajši od 18 let

Uporaba zdravila Lytenava pri otrocih in mladostnikih ni bila preučena, zato ni priporočljiva.

Druga zdravila in zdravilo Lytenava

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

- Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in najmanj tri mesece po zadnjem injiciranju zdravila Lytenava uporabljati učinkovito kontracepcijo.
- Izkušenj z uporabo bevacizumaba gama pri nosečnicah ni. Uporaba zdravila Lytenava med nosečnostjo ni priporočljiva, razen če je pričakovana korist večja od morebitnega tveganja za nerojenega otroka. Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden začnete zdravljenje z zdravilom Lytenava.
- Uporaba zdravila Lytenava med dojenjem ni priporočljiva, saj ni znano, ali bevacizumab gama prehaja v materino mleko. Pred zdravljenjem z zdravilom Lytenava se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Po zdravljenju z zdravilom Lytenava se lahko pojavi začasna zamegljenost vida. Če se to zgodi, ne vozite ali upravljajte strojev, dokler ne izzveni.

Zdravilo Lytenava vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

3. Kako uporabljati zdravilo Lytenava

Zdravilo Lytenava daje zdravnik v obliki enkratne injekcije v oko. Običajni odmerek injekcije je 0,05 ml (ki vsebuje 1,25 mg bevacizumaba gama). Razmik med dvema odmerkoma, ki se injicirata v isto oko, mora biti približno štiri tedne.

Pred injiciranjem vam bo zdravnik skrbno izpral oko, da prepreči okužbo. Zdravnik vam bo dal tudi lokalni anestetik za zmanjšanje ali preprečevanje bolečine, ki bi jo lahko imeli pri injiciranju.

Zdravljenje se začne z eno injekcijo zdravila Lytenava vsake štiri tedne. Po prvih nekaj zdravljenjih (približno treh) bo zdravnik s spremljanjem stanja vašega očesa, kot sta vid in zdravje, določil pogostnost nadaljnjih zdravljenj.

Kako dolgo traja zdravljenje z zdravilom Lytenava?

To je dolgotrajno zdravljenje, ki lahko traja več mesecev ali let. Zdravnik bo med rednimi načrtovanimi obiski preveril, ali zdravljenje deluje. Zdravnik lahko vaše oči preveri tudi med injekcijami. Če imate vprašanja o tem, kako dolgo boste prejeli zdravilo Lytenava, se posvetujte z zdravnikom.

Če niste prejeli odmerka zdravila Lytenava

Če izpustite odmerek, se z zdravnikom čim prej dogovorite za nov obisk.

Pred prenehanjem zdravljenja z zdravilom Lytenava

Če razmišljate o prenehanju zdravljenja z zdravilom Lytenava, pojdite na naslednji pregled in se o tem pogovorite z zdravnikom. Zdravnik vam bo svetoval in določil, koliko časa naj traja zdravljenje z zdravilom Lytenava. Prenehanje zdravljenja lahko poveča tveganje za izgubo vida, vaš vid pa se lahko poslabša.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Neželeni učinki injiciranja zdravila Lytenava so povezani bodisi s samim zdravilom ali s postopkom injiciranja ter večinoma prizadenejo oko.

Nemudoma obvestite zdravnika, če opazite katerega od naslednjih resnih neželenih učinkov:

- zvišan očesni tlak, ki zahteva takojšnje ukrepanje (občasen, pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov);
- resno vnetje v očesu, imenovano endoftalmitis, ki ga pogosto povzročijo okužbe (občasno, pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov); ali
- začasna slepota (občasna, pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).

Simptomi teh resnih neželenih učinkov so bolečina ali povečano nelagodje v očesu, napredujoča pordelost očesa, zamegljen ali poslabšan vid, povečano število majhnih delcev v vašem vidu ali povečana občutljivost na svetlobo.

Drugi možni neželeni učinki so:

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- majhni delci ali pike v vidnem polju (motnjave v steklovini),
- bolečina v očesu,

- krvavitev v zaščitni plasti, ki prekriva oko, imenovani veznica (krvavitev veznice),
- zvišan očesni tlak.

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- odstop ali raztrganje ene od plasti v zadnjem delu očesa (raztrganina pigmentnega epitelija mrežnice, odstop steklovine),
- krvavitev v očesu,
- vnetje šarenice, tj. obarvanega dela očesa (iritis),
- brazgotina na roženici,
- vnetje ali poškodbe roženice, tj. prozorne plasti, ki prekriva šarenico (keratopatija, luknjičast keratitis),
- zaznani bliski svetlobe v vidnem polju (fotopsija),
- nelagodje v očeh,
- opraskanost roženice (abrazija roženice),
- draženje očesa,
- srbenje očesa (očesni pruritus),
- suho oko,
- rdeče oko (okularna hiperemija),
- alergija na jod.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Lytenava

Vaš zdravnik, farmacevt ali medicinska sestra je odgovoren za shranjevanje tega zdravila in pravilno odstranjevanje neuporabljenega zdravila. Naslednje informacije so namenjene zdravstvenim delavcem.

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki viala poleg oznake EXP. Rok uporabnosti se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C). Ne zamrzujte.

Neodprto vialo lahko shranjujete zunaj hladilnika pri temperaturi do 25 °C do 12 ur.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Lytenava

- Učinkovina je bevacizumab gama. En ml vsebuje 25 mg bevacizumab gama. Ena viala vsebuje 7,5 mg bevacizumaba gama v 0,3 ml raztopine. To zagotavlja ustrezno količino za odmerjanje enkratnega odmerka 0,05 ml, ki vsebuje 1,25 mg bevacizumaba gama.
- Druge sestavine zdravila so natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, dinatrijev hidrogenfosfat, α,α -trehaloza dihidrat, polisorbat 20 (E432), voda za injiciranje.

Izgled zdravila Lytenava in vsebina pakiranja

Zdravilo Lytenava 25 mg/ml raztopina za injiciranje (injekcija) je brezbarvno do rahlo rjavo.

Pakiranje vsebuje eno stekleno vialo z zamaškom iz butilne gume. Viala je namenjena le za enkratno uporabo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

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

Proizvajalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Raztopino je treba vizualno pregledati po jemanju iz hladilnika in pred uporabo. Če so vidni delci ali je prisotna motnost, se vialo ne sme uporabiti in je treba upoštevati ustrezne postopke za njeno nadomestitev.

Vsebina vialo je sterilna in namenjena samo za enkratno uporabo. Ne uporabljajte, če je embalaža ali viala poškodovana ali ji je potekel rok uporabnosti.

Viala vsebuje več kot priporočeni odmerek 1,25 mg. Injiciranje celotnega volumna vialo lahko privede do prevelikega odmerjanja. Odvečno zdravilo in morebitne zračne mehurčke je treba pred injiciranjem previdno odstraniti iz brizge. Odmerek za injiciranje je treba nastaviti na oznako odmerka 0,05 ml (1,25 mg bevacizumaba gama).

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Način uporabe

Zdravilo Lytenava je na voljo v viali za enkratno uporabo samo za intravitrealno uporabo. Eno vialo je treba uporabiti za zdravljenje samo enega očesa.

Za izvedbo naslednjih korakov priprave uporabite aseptično tehniko:

1. Pripravite se na intravitrealno injiciranje z naslednjimi priporočenimi medicinskimi pripomočki za enkratno uporabo, ki so na voljo na trgu (niso priloženi):
 - igla s sterilnim filtrom 5 mikronov, 18 G x 1½ palec (filter iz mikroakrilnega kopolimera; igla iz polikarbonata/nerjavnega jekla 304 ali enakovredna),
 - 1-ml sterilna injekcijska brizga brez silikona z oznako za merjenje 0,05 ml (polipropilen/polietilen ali enakovredno),
 - sterilna injekcijska igla, 30 G x ½ palca (polipropilen/nerjavno jeklo ali enakovredno),

- alkoholni zloženec.
2. Pred odvzemom razkužite zunanji del gumijastega zamaška viala.
 3. Z aseptično tehniko namestite 5-mikronsko iglo s filtrom na 1-ml brizgo.
 4. Iglo s filtrom potisnite v sredino zamaška viala in pazite, da konica igle ostane v raztopini zdravila Lytenava, da se zmanjša možnost nastanka zračnih mehurčkov.
 5. Povlecite celotno vsebino zdravila Lytenava, da zagotovite pripravo celotnega odmerka v brizgi, tako da je viala v pokončnem položaju in nekoliko nagnjena, da olajšate zadosten odvzem.
 6. Prepričajte se, da je bat potisnjen dovolj nazaj, ko vlečete zdravilo Lytenava v brizgo, da zagotovite zadostno količino za pripravo 0,05-ml injekcije.
 7. Iglo s filtrom je treba po odvzemu vsebine viala zavreči in je ne smete uporabiti za intravitrealno injiciranje.
 8. Na brizgo čvrsto pritrdite sterilno injekcijsko iglo velikosti 30 G × 0,5 palca, tako da jo tesno privijete na pesto brizge. Previdno odstranite pokrovček igle tako, da ga povlečete naravnost. Igle nikoli ne obrišite.
 9. Brizgo držite tako, da je igla obrnjena navzgor. Če so prisotni zračni mehurčki, s prstom nežno potrkajte po brizgi, da se mehurčki dvignejo na vrh.
 10. Držite injekcijsko brizgo na višini oči in previdno potiskajte bat, dokler vrh bata ni poravnan s črto, ki na injekcijski brizgi označuje 0,05 ml.

Postopek intravitrealnega injiciranja je treba izvajati v aseptičnih pogojih, ki vključujejo uporabo kirurškega razkuževanja rok, sterilnih rokavic, sterilne prevleke in sterilnega spekuluma za veke (ali enakovrednega instrumenta). Kot previdnostni ukrep mora biti na voljo sterilna oprema za paracentezo. Pred izvedbo intravitrealnega postopka je treba skrbno oceniti bolnikovo zdravstveno anamnezo o preobčutljivostnih reakcijah. Pred injiciranjem je treba dati ustrezno anestezijo in širokospektralni topikalni mikrocid za razkuževanje periokularne kože, očesne veke in površine očesa.

Iglo za injiciranje je treba uvesti 3,5–4,0 mm posteriorno od limbusa v steklovinski prostor, usmeriti jo je treba proti središču zrkla, pri tem pa se je treba izogniti horizontalnemu meridianu. Volumen injiciranja 0,05 ml se nato dovaja počasi; za nadaljnje injekcije je treba uporabiti drugo mesto na beločnici.

Po intravitrealni injekciji je treba bolnikom naročiti, naj nemudoma poročajo o kakršnih koli simptomih, ki kažejo na endoftalmitis (npr. bolečina v očesu, pordelost očesa, fotofobija, zamegljen vid).