PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Lytenava 25 mg/ml otopina za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml otopine sadrži 25 mg bevacizumaba gama*.

Jedna bočica sadrži 7,5 mg bevacizumaba gama u 0,3 ml otopine. Time se osigurava iskoristiva količina za davanje jednokratne doze od 0,05 ml koja sadrži 1,25 mg bevacizumaba gama.

*Bevacizumab gama je humanizirano monoklonsko protutijelo proizvedeno u stanicama jajnika kineskog hrčka tehnologijom rekombinantne DNA.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).

Bezbojna do smećkasta otopina s pH vrijednošću 6,1 i osmolalnošću 235 – 315 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek Lytenava indiciran je u odraslih za liječenje neovaskularne (vlažne) senilne makularne degeneracije (engl. *neovascular age-related macular degeneration*, nAMD).

4.2 Doziranje i način primjene

Ovaj lijek mora primijeniti kvalificirani zdravstveni radnik koji ima iskustva s intravitrealnim injekcijama.

Doziranje

Preporučena doza je 1,25 mg, a primjenjuje se intravitrealnom injekcijom svaka 4 tjedna (jedanput mjesečno). To odgovara injekcijskom volumenu od 0,05 ml.

Liječenje se započinje primjenom jedne injekcije mjesečno sve dok se ne postigne maksimalna oštrina vida i/ili nema znakova aktivnosti bolesti, tj. nema promjene u oštrini vida ili promjene drugih znakova i simptoma bolesti tijekom nastavka liječenja. Kinetika djelotvornosti bevacizumaba gama (vidjeti dio 5.1.) upućuje na to da bi u početku mogle biti potrebne tri ili više uzastopnih mjesečnih injekcija. Nakon toga zdravstveni radnik može svakom bolesniku zasebno prilagoditi intervale primjene lijeka na temelju aktivnosti bolesti procijenjene s obzirom na oštrinu vida i/ili anatomske parametre.

Zdravstveni radnik zatim treba odrediti intervale praćenja i primjene lijeka, koji se trebaju temeljiti na aktivnosti bolesti, uključujući klinički pregled, ispitivanje funkcije ili tehnike slikovne dijagnostike (npr. optička koherentna tomografija ili fluoresceinska angiografija).

Ako vidni i anatomski ishodi upućuju na to da bolesnik nema koristi od nastavka liječenja, potrebno je prekinuti primjenu lijeka. Liječenje također treba prekinuti ako je to klinički indicirano (vidjeti dio 4.4).

Posebne populacije

Starije osobe
Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih.

Oštećenje funkcije bubrega
Bevacizumab gama nije ispitivan u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Dostupni podaci ne upućuju na potrebu za prilagodbom doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije jetre
Bevacizumab gama nije ispitivan u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Dostupni podaci ne ukazuju na potrebu za prilagodbom doze u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

Pedijatrijska populacija
Ne postoji relevantna primjena lijeka Lytenava u pedijatrijskoj populaciji za liječenje nAMD-a.

Način primjene

Lijek je namijenjen samo za intravitrealnu primjenu. Jedna bočica smije se koristiti samo za liječenje jednog oka.

Budući da je volumen koji sadrži bočica (0,3 ml) veći od preporučene doze (0,05 ml), dio volumena koji se nalazi u bočici mora se baciti prije primjene.

Pobrinite se da se injekcija daje odmah nakon pripreme doze.

Postupak davanja intravitrealne injekcije potrebno je provesti u aseptičnim uvjetima, koji uključuju kiruršku dezinfekciju ruku, sterilne rukavice, sterilni prekrivač i sterilni spekulum za očni kapak ((ili ekvivalentni instrument). Kao mjera opreza trebala bi biti dostupna oprema za sterilnu paracentezu. Prije provođenja intravitrealnog postupka treba pažljivo provjeriti bolesnikovu anamnezu s obzirom na reakcije preosjetljivosti (vidjeti dio 4.4). Prije davanja injekcije potrebno je primijeniti odgovarajuću anesteziju i topikalni mikrobicid širokog spektra za dezinfekciju kože oko oka, očnog kapka i površine oka.

Iglu za injekciju treba uvesti 3,5-4,0 mm posteriorno od limbusa u vitrealnu šupljinu, u smjeru središta očne jabučice, pri čemu treba izbjegavati horizontalni meridijan. Zatim se polako injicira volumen injekcije od 0,05 ml; za svaku sljedeću injekciju treba upotrijebiti drugo mjesto na bjeloočnici.

Za upute o rukovanju lijekom prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Bolesnici s aktivnim ili suspektnim infekcijama oka ili periokularnog područja.

Aktivna intraokularna upala.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Reakcije povezane s intravitrealnim injekcijama

Primjena intravitrealnih injekcija povezana je s pojavom endoftalmitisa, intraokularne upale i ablacije mrežnice/puknuća mrežnice (vidjeti dio 4.8). Prilikom primjene lijeka treba uvijek koristiti odgovarajuću tehniku aseptične primjene injekcije.

Neposredno nakon intravitrealne injekcije bolesnike je potrebno pratiti radi mogućeg povišenja intraokularnog tlaka. Odgovarajuće praćenje može se sastojati od provjere perfuzije glave optičkog živca ili tonometrije. Sterilna oprema za paracentezu treba biti dostupna za slučaj potrebe.
Osim toga, bolesnike treba pratiti nakon injekcije kako bi se moglo započeti rano liječenje ako se pojavi infekcija.

Bolesnike je potrebno uputiti da bez odgode prijave sve simptome, kao što su bol u oku, gubitak vida, fotofobija, zamućen vid, leteće mutnine ili crvenilo, koji upućuju na endoftalmitis ili bilo koji od prethodno navedenih događaja, kako bi se omogućilo brzo i odgovarajuće liječenje.

Porast intraokularnog tlaka

Primijećena su povećanja intraokularnog tlaka nakon injekcije (unutar 60 minuta) tijekom liječenja inhibitorima vaskularnog endotelnog čimbenika rasta (engl. *vascular endothelial growth factor*, VEGF), uključujući bevacizumab gamu (vidjeti dio 4.8). Intraokularni tlak i perfuzija glave optičkog živca moraju se pratiti prije i nakon intravitrealne injekcije lijeka Lytenava te ako je potrebno, odgovarajuće liječiti.

Potrebne su posebne mjere opreza u bolesnika sa slabo kontroliranim glaukomom (nemojte injicirati lijek dok je intraokularni tlak ≥30 mmHg).

Bilateralno liječenje

Sigurnost i djelotvornost primjene bevacizumaba gama istodobno u oba oka nije ispitana. Ako se bilateralno liječenje provodi istodobno, to bi zbog povećane izloženosti moglo dovesti do veće mogućnosti pojave nuspojava, i okularnih i sistemskih.

Imunogenost

Budući da je ovo terapijski protein, kod bevacizumaba gama postoji potencijal za imunogenost. Bolesnike je potrebno uputiti da obavijeste svog liječnika ako se pojave simptomi kao što su bol u oku ili povećana nelagoda, pogoršanje crvenila oka, zamućen ili smanjen vid, povećan broj malih čestica u vidnom polju ili povećana osjetljivost na svjetlost.

Istodobna primjena s drugim anti-VEGF lijekovima

Nema dostupnih podataka o istodobnoj primjeni bevacizumaba gama s drugim anti-VEGF lijekovima na istom oku. Bevacizumab gama ne smije se primjenjivati istodobno s drugim anti-VEGF lijekovima (sistemskim ili okularnim).

Obustava liječenja

Dozu ne treba dati, a liječenje se ne smije dalje nastaviti prije sljedećeg planiranog termina primjene u slučaju:

- smanjenja najbolje korigirane oštrine vida (engl. *best-corrected visual acuity*, BCVA) za ≥30 slova u odnosu na zadnju kontrolu oštrine vida
- puknuća mrežnice
- subretinalnog krvarenja koje zahvaća središte fovee, ili ako krvarenje zahvaća ≥50% ukupne površine lezije
- da je intraokularni tlak ≥30 mmHg
- tromboembolije, uključujući infarkt miokarda (MI), akutni koronarni sindrom (ACS), moždani udar, duboku vensku trombozu (DVT) i plućnu emboliju (PE)
- intraokularnog kirurškog zahvata obavljenog unutar prethodnih 28 dana ili planiranog u idućih 28 dana.

Puknuće pigmentnog epitela mrežnice

Čimbenici rizika povezani s puknućem pigmentnog epitela mrežnice nastalom nakon primjene anti-VEGF lijekova u svrhu liječenja nAMD-a uključuju opsežnu i/ili visoku ablaciju pigmentnog epitela mrežnice. U bolesnika u kojih postoje spomenuti čimbenici rizika za nastanak puknuća pigmentnog epitela mrežnice, terapiju bevacizumabom gama treba započeti uz mjere opreza.

Regmatogena ablacija mrežnice ili makularne rupe

U osoba s regmatogenom ablacijom mrežnice ili sa 3. ili 4. stupnjem makularnih rupa liječenje treba prekinuti.

Sistemski učinci nakon intravitrealne primjene

Nakon intravitrealne injekcije VEGF inhibitora zabilježeni su događaji krvarenja koja nisu povezana s okom te arterijski tromboembolijski događaji (vidjeti dio 4.8). Postoje ograničeni podaci o sigurnosti primjene liječenja u bolesnika s nAMD-om koji u anamnezi za posljednja tri mjeseca imaju moždani udar, prolazne ishemijske napadaje ili infarkt miokarda. Potreban je oprez pri liječenju takvih bolesnika.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija. Na temelju eliminacije bevacizumaba ne očekuju se interakcije. Međutim, bevacizumab gama ne smije se primjenjivati istodobno s drugim sistemskim ili okularnim anti-VEGF lijekovima (vidjeti dio 4.4.).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi

Žene u reproduktivnoj dobi trebaju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja bevacizumabom gama i još najmanje tri mjeseca nakon posljednje doze prilikom prestanka liječenja bevacizumabom gama.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni bevacizumaba gama u trudnica. Na temelju ispitivanja drugih anti-VEGF lijekova provedenih u životinja, liječenje bevacizumabom gama može predstavljati rizik za ljudski embrio-fetalni razvoj. Stoga se bevacizumab gama ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako potencijalna korist nadmašuje mogući rizik za fetus.

Dojenje

Nema dostupnih podataka o prisutnosti bevacizumaba gama u majčinom mlijeku, učincima bevacizumaba gama na dojenče ili učincima bevacizumaba gama na stvaranje/izlučivanje mlijeka. Ne može se isključiti rizik za dojeno novorođenče/dojenče. Potrebno je donijeti odluku o tome da li prekinuti dojenje ili se suzdržati od liječenja lijekom Lytenava, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja utjecaja bevacizumaba gama na reprodukciju i plodnosti. Dokazano je da VEGF inhibicija utječe na razvoj folikula, funkciju žutog tijela i plodnost (vidjeti dio 5.3.). Učinci na jajnike mogu se smatrati izravnom posljedicom djelovanja lokalne VEGF inhibicije na aktivnu angiogenezu, koja je izražena u jajniku.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Lytenava malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima zbog mogućih privremenih poremećaja vida nakon intravitrealne injekcije i s time povezanog pregleda očiju. Bolesnici ne smiju upravljati vozilima ni rukovati strojevima dok se ti privremeni poremećaji vida ne povuku.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Većina nuspojava prijavljenih nakon primjene bevacizumaba gama povezana je s postupkom primjene intravitrealne injekcije. Najčešće zabilježene nuspojave bile su krvarenje konjunktive (5,0 %), plutajući opaciteti u staklovini (1,5 %), bol u oku (1,2 %) i povišen intraokularni tlak (1,2 %). Rjeđe zabilježene, ali ozbiljnije nuspojave bile su porast intraokularnog tlaka (0,6 %), prolazna sljepoća (0,3 %), endoftalmitis (0,3 %), intraokularna upala (0,3 %).

Tablični prikaz nuspojava

Ukupno 341 bolesnik iz dvaju randomiziranih i jednog otvorenog kliničkog ispitivanja liječen je preporučenom dozom od 1,25 mg. Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima bevacizumaba gama navedene su u tablici 1. u nastavku.

Nuspojave su navedene sukladno klasifikaciji organskih sustava prema MedDRA-i. Za svaki su organski sustav nuspojave razvrstane po učestalosti, pri čemu su najučestalije nuspojave navedene prve. Kategorije učestalosti za svaku nuspojavu definirane su na sljedeći način: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1 000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1 000), vrlo rijetko (< 1/10 000), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane od ozbiljnijih prema manje ozbiljnima.

Tablica 1. Učestalost nuspojava

Klasifikacija organskih sustava	**često**	**manje često**
Infekcije i infestacije		endoftalmitis
Poremećaji imunosnog sustava		alergija na jod
Poremećaji oka	plutajući opaciteti u staklovini, bol u oku, krvarenje konjunktive	puknuće pigmentnog epitela mrežnice, vitrealno krvarenje, iritis, ožiljak rožnice, keratopatija, punktiformni keratitis, prolazna sljepoća, ablacija staklovine, fotopsija, nelagoda u oku, abrazija rožnice, iritacija oka, očni pruritus, suhoća oka, hiperemija oka
Pretrage	povišen intraokularni tlak	

Opis odabranih nuspojava

Nuspojave vezane uz terapijsku skupinu kojoj lijek pripada
Postoji teoretski rizik od arterijskih tromboembolijskih događaja, uključujući moždani udar i infarkt miokarda, nakon intravitrealne primjene VEGF inhibitora. Zapažena je niska stopa incidencije arterijskih tromboembolijskih događaja u kliničkim ispitivanjima bevacizumaba game u bolesnika s nAMD-om (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Predoziranje injekcijskim volumenom većim od onog preporučenoga može povećati intraokularni tlak. U slučaju predoziranja treba pratiti intraokularni tlak te ako nadležni zdravstveni radnik procijeni da je to potrebno, započeti odgovarajuće liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Oftalmici, lijekovi za liječenje neovaskularizacije, ATK oznaka: S01LA08

Mehanizam djelovanja

Bevacizumab gama je rekombinantno humanizirano IgG1 monoklonsko protutijelo (mAb) na ljudski vaskularni endotelni čimbenik rasta (VEGF).

Bevacizumab gama veže VEGF i sprječava interakciju VEGF-a s njegovim receptorima (Flt-1 i KDR) na površini endotelnih stanica. Bevacizumab gama je inhibitor ljudskog VEGF-a koji se veže na sve izoforme VEGF-A, čime se sprječava interakcija s receptorima VEGFR-1 i VEGFR-2. Inhibiranjem VEGF-A bevacizumab gama suprimira proliferaciju endotelnih stanica, neovaskularizaciju i vaskularnu propusnost. Inhibicija angiogeneze djeluje tako da blokira rast abnormalnih krvnih žila u stražnjem dijelu oka.

Farmakodinamički učinci

Neovaskularni AMD
U ispitivanju NORSE TWO anatomski parametri povezani s curenjem krvi i tekućine koji karakteriziraju koroidnu neovaskularizaciju (engl. *choroidal neovascularisation*, CNV) bili su dio ocjena aktivnosti bolesti. U bolesnika koji su primali intravitrealne injekcije bevacizumaba gama u dozi od 1,25 mg mjesečno, opažena srednja vrijednost smanjenja centralne debljine mrežnice (engl. *central retinal thickness*, CRT) iznosila je 119,7 mikrometara u 11. mjesecu u usporedbi s početnom vrijednošću.

Imunogenost
Nisu zabilježeni dokazi o utjecaju protutijela na lijek (engl. *anti-drug antibodies*, ADA) na farmakokinetiku, djelotvornost ili sigurnost primjene, no podaci su i dalje ograničeni.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost primjene bevacizumaba gama procijenjene su u dvama randomiziranim, multicentričnim, dvostruko maskiranim, aktivnim lijekom kontroliranim ispitivanjima faze III. (NORSE ONE i NORSE TWO) u bolesnika s nAMD-om. U ispitivanju NORSE ONE uključeni su i bolesnici s prethodno liječenim očima i bolesnici s prethodno neliječenim očima te je ukupno 61 bolesnik randomiziran u omjeru 1:1 (31 ispitanik u skupini koja je primala bevacizumab i 30 ispitanika u skupini koja je primala ranibizumab). Dob bolesnika bila je u rasponu od 61 do 97 godina, s prosječnom dobi od 79 godina; 97 % bolesnika bilo je starije od 65 godina. U ispitivanje NORSE TWO uključeni su bolesnici s prethodno neliječenim očima te je ukupno 228 bolesnika randomizirano u omjeru 1:1 (113 ispitanika u skupini koja je primala bevacizumab gama i 115 ispitanika u skupini koja je primala ranibizumab). Dob bolesnika bila je u rasponu od 54 do 98 godina, s prosječnom dobi od 79 godina; 95 % bolesnika bilo je starije od 65 godina.

U oba ispitivanja bolesnici randomizirani za primanje bevacizumaba gama primali su svaki mjesec tijekom 12 mjeseci dozu od 1,25 mg intravitrealnom injekcijom u ispitivano oko. Bolesnici randomizirani u kontrolnu skupinu liječenu ranibizumabom primali su svaki mjesec tijekom tri mjeseca dozu od 0,5 mg intravitrealnom injekcijom u ispitivano oko (tj. na 0., 30. i 60. dan), a nakon toga svakih 90 dana (tj. 150. i 240. dan), što je bio rjeđi režim doziranja od onog odobrenog za ranibizumab. Ukupno je pet injekcija u skupini koja je primala ranibizumab uspoređeno s 11 injekcija u skupini koja je primala bevacizumab gama za ocjenu primarne mjere ishoda. Primarna mjera ishoda procijenjena je tijekom pregleda u 11. mjesecu, što je bilo otprilike 30 dana nakon posljednje doze bevacizumaba gama i 90 dana nakon posljednje doze ranibizumaba.

Primarna mjera ishoda u oba ispitivanja bila je udio ispitanika kod kojih se do 11. mjeseca ispitivanja najbolja korigirana oštrina vida (BCVA) poboljšala za ≥ 15 slova u odnosu na početnu vrijednost, što je mjereno brojem slova na ljestvici iz ispitivanja ranog liječenja dijabetičke retinopatije (engl. *early treatment diabetic retinopathy study*, ETDRS), pri čemu je primarni cilj bio dokazati djelotvornost bevacizumaba gama u populaciji bolesnika s nAMD-om. Sekundarne mjere ishoda ocjenjivale su promjene u 11. mjesecu u odnosu na početnu vrijednost za srednju vrijednost BCVA i udio ispitanika koji su izgubili manje od 15 slova u BCVA-u.

Rezultati
Udio ispitanika u ispitivanju NORSE ONE kod kojih se početni BCVA rezultat do 11. mjeseca povećao za ≥15 slova iznosio je 7,7 % u skupini koja je primala bevacizumab gamu, odnosno 20,8 % u skupini koja je primala ranibizumab, (razlika u riziku od 13,14 % [95 % CI = −35.50 %, 7,65 %]). Na temelju primarne mjere ishoda, ispitivanje NORSE ONE nije uspjelo dokazati superiornost bevacizumaba gama u odnosu na ranibizumab.

U ispitivanju NORSE TWO dosegnuta je njegova primarna mjera ishoda djelotvornosti, a za bevacizumab gama je dokazana djelotvornost. Udio ispitanika koji su do 11. mjeseca postigli poboljšanje početnog BCVA rezultata za ≥ 15 slova iznosio je 41,7 %, u skupini koja je primala bevacizumab gamu, odnosno 23,1 % u skupini koja je primala ranibizumab (razlika u riziku od 18,59 % [95 % CI = 4,42 %, 30,86 %]). Primarna analiza djelotvornosti bila je statistički značajna u korist bevacizumaba gama.

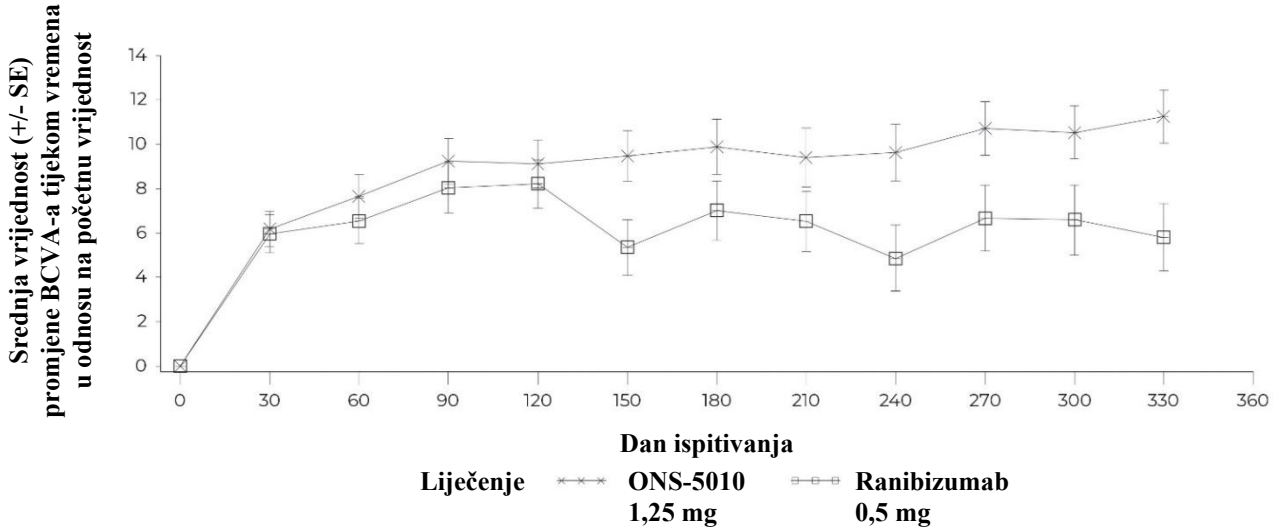
U prilog djelotvornosti bevacizumaba gama dodatno govori i ocjena promjene početne srednje vrijednosti BCVA-a do 11. mjeseca. Razlika u BCVA slovima između ova dva liječenja i odgovarajući 95 % CI iznose 3,805 (-0,016; 7,626).

Tablica 2. NORSE TWO primarne i sekundarne mjere ishoda djelotvornosti – analiza odgovora

	Ranibizumab (N = 115)	**Bevacizumab gama (N = 113)**
Primarna mjera ishoda		
Ispitanici s poboljšanjem početne vrijednosti za ≥ 15 slova nakon 11 mjeseci, n/N (%)	24/104 (23,1)	45/108 (41,7)
Razlika u riziku		18,59 %
(95 % CI)		4,42 %; 30,86 %
Sekundarne mjere ishoda		
Srednja vrijednost promjene BCVA-a od početne vrijednosti do 11. mjeseca, srednja vrijednost (SD)	5,8 (14,80)	11,2 (12,19)
LS srednja vrijednost razlike u promjeni		3,805
(95 % CI)		-0,016; 7,626
Ispitanici s poboljšanjem početne vrijednosti za ≥ 10 slova nakon 11 mjeseci, n/N (%)	36/104 (34,6)	61/108 (56,5)
Razlika u riziku		21,87 %
(95 % CI)		7,26 %; 34,87 %
Ispitanici s poboljšanjem početne vrijednosti za ≥ 5 slova nakon 11 mjeseci, n/N (%)	53/104 (51,0)	74/108 (68,5)
Razlika u riziku		17,56 %
(95 % CI)		3,15 %; 30,52 %

	Ranibizumab (N = 115)	Bevacizumab gama (N = 113)
Ispitanici s pogoršanjem početne vrijednosti za < 15 slova nakon 11 mjeseci, n/N (%)	86/104 (82,7)	101/108 (93,5)
Razlika u riziku		10,83 %
(95 % CI)		1,68 %; 20,44 %

Slika 1. NORSE TWO – promjena najbolje korigirane oštrine vida tijekom vremena u odnosu na početnu vrijednost*



*ONS-5010 (bevacizumab gama) primjenjivan je jedanput mjesečno tijekom 12 mjeseci; ranibizumab je primjenjivan jedanput mjesečno tijekom 3 mjeseca (tj. na 0., 30. i 60. dan), a nakon toga svakih 90 dana (tj. 150. i 240. dan). Ukupno je pet injekcija u skupini koja je primala ranibizumab uspoređeno s 11 injekcija u skupini koja je primala ONS-5010 za procjenu mjera ishoda djelotvornosti.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja bevacizumaba gama u svim podskupinama pedijatrijske populacije kod neovaskularnog AMD-a (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Bevacizumab gama primjenjuje se intravitrealno kako bi se postigli lokalni učinci u oku.

Nakon jednokratne doze od 2 mg/kg intravenske infuzije bevacizumaba gama u 45 zdravih muških dobrovoljaca, vršna koncentracija postignuta je za 2 sata. Geometrijske srednje vrijednosti C_{max} i ukupne izloženosti (AUC_{0-t}) iznosile su 40 µg/ml, odnosno 12 148 h•µg/ml.

Općenito, farmakokinetički parametri bevacizumaba gama u serumu nakon intravitrealne primjene bili su znatno niži od onih uočenih nakon intravenske primjene. Na temelju dobivenih kliničkih podataka farmakokinetički parametri se nisu mogli odrediti.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ocjeni nekliničke procjene sigurnosti primjene bevacizumaba, ženke cinomolgus majmuna koje su intravenski primale bevacizumab dva puta tjedno tijekom 13 tjedana imale su smanjenu težinu jajnika i mikroskopski korelat odsutnosti žutog tijela pri dozi od ≥10 mg/kg, što je bilo reverzibilno nakon četverotjednog razdoblja oporavka. Učinci na jajnike mogu se smatrati izravnom posljedicom djelovanja lokalne VEGF inhibicije na aktivnu angiogenezu, koja je izražena u jajniku.

Nisu dostupni podaci o karcinogenosti ili mutagenosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

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

6.2 Inkompatibilnosti

U nedostatku ispitivanja kompatibilnosti ovaj lijek ne smije se miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).
Ne zamrzavati.
Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Neotvorena bočica može se čuvati izvan hladnjaka na temperaturi ispod 25 °C tijekom najviše 12 sati.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Lytenava 25 mg/ml otopina za injekciju sadrži 0,3 ml otopine u bočici od 2 ml (staklo tip 1) s čepom (butilna guma) koji sadrži 7,5 mg bevacizumaba gama.

Veličina pakiranja: 1 bočica.

6.5 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Otopinu je potrebno vizualno pregledati nakon vađenja iz hladnjaka i prije primjene. Ako su prisutne vidljive čestice ili zamućenost, bočica se ne smije upotrebljavati i potrebno je slijediti odgovarajuće postupke zamjene.

Sadržaj bočice je sterilan i namijenjen samo za jednokratnu uporabu. Ne primjenjivati ako su pakiranje ili bočica oštećeni ili im je istekao rok valjanosti.

Bočica sadrži više od preporučene doze od 1,25 mg. Ubrizgavanje cijelog volumena bočice može dovesti do predoziranja. Višak lijeka i svi mjehurići zraka moraju se pažljivo istisnuti iz štrcaljke prije injiciranja. Doza za injiciranje mora se postaviti na oznaku doze od 0,05 ml (1,25 mg bevacizumaba gama). Pobrinite se da se injekcija daje odmah nakon pripreme doze.

Koristite aseptičnu tehniku za provođenje sljedećih koraka pripreme:

1. Pripremite se za intravitrealnu injekciju s pomoću sljedećih preporučenih komercijalno dostupnih medicinskih proizvoda za jednokratnu uporabu (nisu priloženi u pakiranju):
   - sterilna igla s filtrom od 5 mikrometara, veličine 18 G × 1½ inča (mikroakrilni kopolimerni filtar; igla od polikarbonata/nehrđajućeg čelika 304 ili ekvivalent)
   - sterilna štrcaljka bez silikona volumena 1 ml i s mjernom oznakom od 0,05 ml (polipropilen/polietilen ili ekvivalent)
   - sterilna injekcijska igla, 30 G × ½ inča (polipropilen/nehrđajući čelik ili ekvivant)
   - alkoholni tupfer
2. Prije izvlačenja dezinficirajte vanjski dio gumenog čepa bočice.
3. Iglu s filtrom od 5 mikrometara pričvrstite na štrcaljku od 1 ml koristeći aseptičku tehniku.
4. Iglu s filtrom gurajte kroz sredinu čepa bočice i osigurajte da vrh igle ostane unutar otopine lijeka Lytenava kako bi se minimizirala mogućnost stvaranja mjehurića zraka.
5. Izvucite sadržaj lijeka Lytenava kako biste osigurali da se u štrcaljki može pripremiti puna doza, držeći bočicu u uspravnom položaju, blago nagnutu kako bi se lakše izvukla dovoljna količina.
6. Osigurajte da se klip štrcaljke povuče dovoljno unatrag prilikom izvlačenja lijeka Lytenava kako bi se osigurao dovoljan volumen za pripremu injekcije od 0,05 ml.
7. Iglu s filtrom treba baciti nakon izvlačenja sadržaja iz bočice i ne smije se koristiti za primjenu intravitrealne injekcije.
8. Pričvrstite sterilnu iglu za injekciju veličine 30 G x ½ inča na štrcaljku navijajući je čvrsto na vrh štrcaljke. Pažljivo uklonite poklopac igle povlačeći ga ravno prema gore. Iglu nemojte nikada brisati.
9. Držite štrcaljku s iglom u smjeru prema gore. Ako ima mjehurića zraka, prstom nježno tapkajte po štrcaljki dok se mjehurići zraka ne podignu na vrh štrcaljke.
10. Držite štrcaljku u razini očiju i pažljivo potisnite klip dok vrh klipa ne bude poravnan s linijom koja označava 0,05 ml na štrcaljki.

Sav neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Outlook Therapeutics NL B.V.
Strawinskylaan 569
1077XX Amsterdam
Nizozemska

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1798/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27. svibnja 2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKI DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Texas, LLC
3939 Biomedical Way
College Station, Texas (TX) 77845
Sjedinjene Američke Države (SAD)

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

MIAS Pharma Limited
Suite 1, Stafford House, Strand Road
Portmarnock
Dublin
D13 WC83
Irska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom, koji se nalazi u modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:
- na zahtjev Europske agencije za lijekove
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera koristi i rizika, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja lijeka Lytenava u promet u svakoj državi članici, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora s nacionalnim nadležnim tijelom dogovoriti sadržaj i oblik edukacijskog programa, uključujući komunikacijske medije, plan distribucije i sve druge aspekte programa. Cilj je edukacijskog programa da na odgovarajući način informira bolesnike/njegovatelje o rizicima lijeka Lytenava, ključnim znakovima i simptomima tih rizika i o tome kada trebaju potražiti hitnu liječničku pomoć. Cilj je edukacijskog programa minimizirati rizike i sve moguće komplikacije koje iz njih proizlaze poticanjem brze intervencije.
Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet osigurat će da u svakoj državi članici u kojoj se lijek Lytenava stavlja u promet, svi bolesnici i njihovi njegovatelji, za koje se očekuje da će biti izloženi lijeku Lytenava, imaju pristup/dobiju sljedeći edukacijski paket:

- paket s informacijama za bolesnike

Paket s informacijama za bolesnike sastoji se od upute o lijeku i vodiča za bolesnika/njegovatelja. Vodič za bolesnike isporučuje se u pisanom i zvučnom formatu i sadržava sljedeće ključne elemente:

- opis neovaskularne senilne makularne degeneracije (nAMD)
- opis lijeka Lytenava, njegova djelovanja i što očekivati od terapije lijekom Lytenava
- opis glavnih znakova i simptoma ključnih rizika povezanih s lijekom Lytenava, tj. infektivnog endoftalmitisa
- uputu kada treba potražiti hitnu liječničku pomoć ako se pojave znakovi i simptomi tih rizika
- preporuke za odgovarajuću njegu nakon injekcije.

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Lytenava 25 mg/ml otopina za injekciju
bevacizumab gama

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml sadrži 25 mg bevacizumaba gama. Jedna bočica sadrži 7,5 mg bevacizumaba gama u 0,3 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: α, α-trehaloza dihidrat, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat, polisorbat 20 (E432), voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

1 × 0,3 ml bočica
7,5 mg/0,3 ml
Jednokratna doza: 1,25 mg/0,05 ml. Višak volumena treba izbaciti.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Intravitrealna primjena

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).
Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Outlook Therapeutics NL B.V.
Strawinskylaan 569
1077XX Amsterdam
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1798/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

BOČICA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Lytenava 25 mg/ml injekcija
bevacizumab gama
Intravitrealno

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

7,5 mg/0,3 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Lytenava 25 mg/ml otopina za injekciju
bevacizumab gama

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Lytenava i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Lytenava
3. Kako primjenjivati lijek Lytenava
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Lytenava
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Lytenava i za što se koristi

Što je Lytenava
Lytenava sadrži djelatnu tvar bevacizumab gama koja pripada skupini lijekova koji se zovu lijekovi za liječenje neovaskularizacije.

Za što se Lytenava koristi
Lytenava se koristi u odraslih osoba za liječenje očne bolesti koja se naziva neovaskularna (vlažna) senilna makularna degeneracija (nAMD).
Ovu očnu bolest karakterizira abnormalno stvaranje i rast krvnih žila ispod makule (žute pjege). Makula je središnji dio mrežnice u stražnjem dijelu oka koji omogućuje oštar vid. Zbog abnormalnog rasta i stvaranja krvnih žila može doći do propuštanja tekućine ili krvi u oko i ometanja funkcije makule.

Kako djeluje Lytenava
Lijek Lytenava specifično se veže na protein koji se zove ljudski vaskularni endotelni čimbenik rasta A (VEGF-A) koji se nalazi u oku. Usto, taj čimbenik rasta uzrokuje abnormalan rast krvnih žila u oku, što može pogoršati vid. Vezivanjem na taj čimbenik rasta Lytenava može blokirati njegovo djelovanje i spriječiti abnormalan rast. To može pomoći u stabilizaciji ili poboljšanju vida.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Lytenava

Ne smijete primiti lijek Lytenava
- ako ste alergični na bevacizumab gama ili bilo koji drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako imate infekciju u oku ili u području oko oka
- ako imate upalu oka

Obavijestite svojeg liječnika ako se bilo što od navedenog odnosi na vas.

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svojem liječniku prije primjene lijeka Lytenava ako:
- imate glaukom, očnu bolest koju obično uzrokuje visok očni tlak
- u anamnezi imate pojave bljeskova svjetla ili letećih mutnina ili iznenadno povećanje veličine i broja letećih mutnina (mali, tamni oblici koji se kreću u vidnom polju)
- ako ste imali začepljenje krvnih žila, uzrokovano krvnim ugruškom, kao što su srčani udar, moždani udar, krvni ugrušci koji se stvaraju u dubokim venama nogu ili u plućima
- ako ste bili podvrgnuti kirurškom zahvatu na oku u posljednja četiri tjedna ili je planiran kirurški zahvat na oku u sljedeća četiri tjedna
- ako ste ikada imali bilo kakve očne bolesti ili liječenje oka.

Odmah obavijestite svojeg liječnika ako imate:
- iznenadni gubitak vida
- znakove infekcije oka ili upale, kao što su
  - pogoršanje crvenila oka ili povećana nelagoda u oku
  - povećan broj letećih mutnina u vidnom polju ili osjetljivost na svjetlost
  - bol u oku
  - zamućen ili smanjen vid

Važno je znati:
- sigurnost i djelotvornost primjene lijeka Lytenava istodobno u oba oka nije ispitana. Takva primjena može povećati rizik od nuspojava.
- Injekcije lijeka Lytenava mogu prouzročiti privremeno povećanje očnog tlaka u roku od 60 minuta nakon injiciranja. Liječnik će to pratiti nakon svake injekcije.
- Vaš će liječnik provjeriti postoje li čimbenici koji povećavaju rizik od pucanja ili odvajanja jednog od slojeva u stražnjem dijelu oka

Kada se daju neki drugi lijekovi koji djeluju na sličan način kao Lytenava, postoji rizik od stvaranja krvnih ugrušaka koji mogu začepiti krvne žile. To može dovesti do srčanog ili moždanog udara. Budući da male količine lijeka ulaze u krv, postoji teoretski rizik od takvih događaja nakon injekcije lijeka Lytenava u oko.

Za detaljnije informacije o nuspojavama koje bi se mogle pojaviti tijekom terapije lijekom Lytenava pogledajte dio 4. („Moguće nuspojave”).

Djeca i adolescenti mlađi od 18 godina
Primjena lijeka Lytenava u djece i adolescenata nije utvrđena i stoga se ne preporučuje.

Drugi lijekovi i Lytenava
Obavijestite svog liječnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje
- Žene reproduktivne dobi moraju upotrebljavati učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još najmanje tri mjeseca nakon posljednje injekcije lijeka Lytenava.
- Nema iskustva s primjenom bevacizumaba gama u trudnica. Ne preporučuje se primjena lijeka Lytenava tijekom trudnoće, osim ako potencijalna korist nadmašuje mogući rizik za nerođeno dijete. Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate zatrudnjeti, razgovarajte o tome sa svojim liječnikom prije početka terapije lijekom Lytenava.
- Lijek Lytenava ne preporučuje se tijekom dojenja jer nije poznato izlučuje li se bevacizumab gama u majčino mlijeko. Obratite se svojem liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego što primite lijek Lytenava.

Upravljanje vozilima i strojevima
Nakon terapije lijekom Lytenava vid Vam se može privremeno zamutiti. Ako se to dogodi, nemojte upravljati vozilima ili rukovati strojevima dok to ne prođe.

Lytenava sadrži natrij
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati lijek Lytenava

Lijek Lytenava primjenjuje se kao jedna injekcije u oko, koju će Vam primijeniti liječnik. Uobičajena doza injekcije je 0,05 ml (koja sadrži 1,25 mg bevacizumaba gama). Interval između dviju doza primijenjenih u isto oko treba biti otprilike četiri tjedna.

Prije injekcije liječnik će Vam pažljivo oprati oči kako bi se spriječila infekcija. Liječnik će vam dati i lokalni anestetik kako bi se smanjila ili spriječila moguća bol uzrokovana injekcijom.

Liječenje započinje primjenom jedne injekcije lijeka Lytenava svaka 4 tjedna. Nakon prvih nekoliko injekcija (otprilike tri), liječnik će odrediti učestalost daljnjih injekcija praćenjem stanja oka, kao što su vid i zdravlje oka.

Koliko dugo traje liječenje lijekom Lytenava
Riječ je o dugoročnom liječenju koje se može nastaviti mjesecima ili godinama. Tijekom Vaših redovitih posjeta liječnik će provjerit kako djeluje Vaše liječenje. Liječnik također može pregledati Vaše oči i između termina kada primate injekciju. Ako imate pitanja o tome koliko dugo ćete primati lijek Lytenava, obratite se svojem liječniku.

Ako propustite dozu lijeka Lytenava
Ako propustite dozu, što prije dogovorite novi pregled sa svojim liječnikom.

Prije prekida liječenja lijekom Lytenava
Ako razmišljate o prekidu liječenja lijekom Lytenava, idite na sljedeći pregled i o tome razgovarajte sa svojim liječnikom. Liječnik će Vas savjetovati i odlučiti koliko dugo trebate primati lijek Lytenava. Prekid liječenja može povećati rizik od gubitka vida i Vaš se vid može pogoršati.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Nuspojave injiciranja lijeka Lytenava proizlaze iz samog lijeka ili postupka davanja injekcije i uglavnom zahvaćaju oko.

Odmah se obratite svojem liječniku ako primijetite bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava:
- povišen očni tlak koji zahtijeva hitnu intervenciju (manje često, može se javiti u manje od 1 na 100 osoba)
- ozbiljna upala unutar oka koja je često uzrokovana infekcijama, a koja se zove endoftalmitis (manje često, može se javiti u manje od 1 na 100 osoba), ili
- privremena sljepoća (manje često, može se javiti u manje od 1 na 100 osoba).

Simptomi tih ozbiljnih nuspojava su bol ili povećana nelagoda u oku, pogoršanje crvenila oka, zamućen ili smanjen vid, povećan broj sitnih čestica u vidnom polju ili povećana osjetljivost na svjetlost.

Ostale moguće nuspojave su:
Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)
- male čestice ili mrlje u Vašem vidnom polju (plutajući opaciteti u staklovini)
- bol u oku
- krvarenje u spojnici, zaštitnom sloju koji prekriva oko (krvarenje konjunktive)
- povišen očni tlak

Manje često (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba)
- odvajanje ili puknuće jednog od slojeva u stražnjem dijelu oka (puknuće pigmentnog epitela mrežnice, ablacija staklovine)
- krvarenje u oku
- upala šarenice, obojenog dijela oka (iritis)
- ožiljak rožnice
- upala ili oštećenje rožnice, prozirnog sloja koji prekriva šarenicu (keratopatija, punktiformni keratitis)
- pojava bljeskova svjetla u vidnom polju (fotopsija)
- nelagoda u oku
- ogrebotine rožnice (abrazija rožnice)
- iritacija oka
- svrbež oka (očni pruritus)
- suhoća oka
- crvenilo oka (okularna hiperemija)
- alergija na jod

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Lytenava

Vaš liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra odgovorni su za čuvanje ovog lijeka i ispravno zbrinjavanje bilo kojeg neiskorištenog lijeka. Sljedeće informacije namijenjene su zdravstvenim radnicima.

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Nemojte primjenjivati ovaj lijek nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici bočice iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.
Neotvorena bočica može se čuvati izvan hladnjaka na temperaturi ispod 25 °C tijekom najviše 12 sati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Lytenava sadrži
- Djelatna tvar je bevacizumab gama. Jedan ml sadrži 25 mg bevacizumaba gama. Jedna bočica sadrži 7,5 mg bevacizumaba gama u 0,3 ml otopine. Time se osigurava odgovarajuća količina za isporuku jednokratne doze od 0,05 ml koja sadrži 1,25 mg bevacizumaba gama.
- Drugi sastojci su natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat, α,α-trehaloza dihidrat, polisorbat 20 (E432), voda za injekcije.

Kako Lytenava izgleda i sadržaj pakiranja
Lytenava 25 mg/ml otopina za injekciju (injekcija) bezbojna je do smećkasta.

Pakiranje sadrži jednu staklenu bočicu s čepom od butilne gume. Bočica je namijenjena samo za jednokratnu uporabu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač
Outlook Therapeutics NL B.V.
Strawinskylaan 569
1077XX Amsterdam
Nizozemska

Proizvođač
MIAS Pharma Limited
Suite 1, Stafford House, Strand Road
Portmarnock
Dublin
D13 WC83
Irska

Ova je uputa zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija
Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu

---

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Otopinu je potrebno vizualno pregledati nakon vađenja iz hladnjaka i prije primjene. Ako su prisutne vidljive čestice ili zamućenost, bočica se ne smije upotrebljavati i potrebno je slijediti odgovarajuće postupke zamjene.

Sadržaj bočice je sterilan i namijenjen samo za jednokratnu uporabu. Ne primjenjivati ako su pakiranje ili bočica oštećeni ili im je istekao rok valjanosti.

Bočica sadrži više od preporučene doze od 1,25 mg. Ubrizgavanje cijelog volumena bočice može dovesti do predoziranja. Višak lijeka i svi mjehurići zraka moraju se pažljivo istisnuti iz štrcaljke prije injiciranja. Doza za injiciranje mora se postaviti na oznaku doze od 0,05 ml (1,25 mg bevacizumaba gama).

Sljedivost
Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Način primjene
Lijek Lytenava dolazi u bočici za jednokratnu uporabu i namijenjen je samo za intravitrealnu primjenu. Jedna bočica smije se koristiti samo za liječenje jednog oka.

Koristite aseptičnu tehniku za provođenje sljedećih koraka pripreme:
1. Pripremite se za intravitrealnu injekciju s pomoću sljedećih preporučenih komercijalno dostupnih medicinskih proizvoda za jednokratnu uporabu (nisu uključeni):
   - sterilna igla s filtrom od 5 mikrometara, veličine 18 G × 1½ inča (mikroakrilni kopolimerni filtar; igla od polikarbonata/nehrđajućeg čelika 304 ili ekvivalent)
   - sterilna štrcaljka bez silikona volumena 1 ml i s mjernom oznakom od 0,05 ml (polipropilen/polietilen ili ekvivalent)
   - sterilna injekcijska igla, 30 G × ½ inča (polipropilen/nehrđajući čelik ili ekvivalent)
   - alkoholni tupfer
2. Prije izvlačenja dezinficirajte vanjski dio gumenog čepa bočice.
3. Iglu s filtrom od 5 mikrometara pričvrstite na štrcaljku od 1 ml koristeći aseptičku tehniku.

4. Iglu s filterom gurajte kroz sredinu čepa bočice i osigurajte da vrh igle ostane unutar otopine lijeka Lytenava kako bi se minimizirala mogućnost stvaranja mjehurića zraka.
5. Izvucite cijeli sadržaj lijeka Lytenava kako biste osigurali da se u štrcaljki može pripremiti puna doza, držeći bočicu u uspravnom položaju, blago nagnutu kako bi se lakše izvukla dovoljna količina.
6. Osigurajte da se klip štrcaljke povuče dovoljno unatrag prilikom izvlačenja lijeka Lytenava kako bi se osigurao dovoljan volumen za pripremu injekcije od 0,05 ml.
7. Iglu s filtrom treba baciti nakon izvlačenja sadržaja iz bočice i ne smije se koristiti za primjenu intravitrealne injekcije.
8. Pričvrstite sterilnu iglu za injekciju veličine 30 G x ½ inča na štrcaljku navijajući je čvrsto na vrh štrcaljke. Pažljivo uklonite poklopac igle povlačeći ga ravno prema gore. Iglu nemojte nikad brisati.
9. Držite štrcaljku s iglom u smjeru prema gore. Ako ima mjehurića zraka, prstom nježno tapkajte po štrcaljki dok se mjehurići zraka ne podignu na vrh štrcaljke.
10. Držite štrcaljku u razini očiju i pažljivo potisnite klip dok vrh klipa ne bude poravnan s linijom koja označava 0,05 ml na štrcaljki.

Postupak davanja intravitrealne injekcije potrebno je provesti u aseptičnim uvjetima, koji uključuju kiruršku dezinfekciju ruku, sterilne rukavice, sterilni prekrivač i sterilni spekulum za očni kapak ((ili ekvivalentni instrument). Kao mjera opreza trebala bi biti dostupna oprema za sterilnu paracentezu. Prije provođenja intravitrealnog postupka treba pažljivo provjeriti bolesnikovu anamnezu s obzirom na reakcije preosjetljivosti. Prije davanja injekcije potrebno je primijeniti odgovarajuću anesteziju i topikalni mikrobicid širokog spektra za dezinfekciju kože oko oka, očnog kapka i površine oka.

Iglu za injekciju treba uvesti 3,5-4,0 mm posteriorno od limbusa u vitrealnu šupljinu, u smjeru središta očne jabučice, pri čemu treba izbjegavati horizontalni meridijan. Zatim se polako injicira volumen injekcije od 0,05 ml; za svaku sljedeću injekciju treba upotrijebiti drugo mjesto na bjeloočnici.

Nakon intravitrealne injekcije bolesnike treba uputiti da bez odgode prijave sve simptome koji upućuju na endoftalmitis (npr. bol u oku, crvenilo oka, fotofobija, zamućenje vida).