

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Lytenava 25 mg/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje 25 mg bevacizumabu gama*.

Jedna injekční lahvička obsahuje 7,5 mg bevacizumabu gama v 0,3 ml roztoku. To představuje použitelné množství k podání jednorázové dávky 0,05 ml obsahující 1,25 mg bevacizumabu gama.

*Bevacizumab gama je humanizovaná monoklonální protilátka produkovaná v ovariálních buňkách křečků čínských rekombinantní DNA technologií.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce).

Bezbarvý až slabě hnědý roztok s pH 6,1 a osmolalitou 235–315 mosm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Lytenava je indikován u dospělých k léčbě neovaskulární (vlhké) věkem podmíněné makulární degenerace (nAMD).

4.2 Dávkování a způsob podání

Tento léčivý přípravek musí být aplikován kvalifikovaným oftalmologem se zkušenostmi s aplikací intravitreálních injekcí.

Dávkování

Doporučená dávka je 1,25 mg podávaná intravitreální injekcí každé 4 týdny (měsíčně). To odpovídá objemu přípravku 0,05 ml.

Léčba se zahajuje jednou injekcí měsíčně, dokud není dosaženo maximální zrakové ostrosti a/nebo do vymizení známek aktivity onemocnění, tj. žádná změna zrakové ostrosti a ostatních známek a příznaků onemocnění při probíhající léčbě. Kinetika účinnosti bevacizumabu gama (viz bod 5.1) naznačuje, že zpočátku může být nutné podat tři nebo více po sobě jdoucích injekcí měsíčně. Poté může zdravotnický pracovník stanovit léčebné intervaly na základě aktivity onemocnění vyhodnocené podle zrakové ostrosti a/nebo anatomických parametrů.

Intervaly sledování a léčby pak má stanovit zdravotnický pracovník a mají vycházet z aktivity onemocnění, včetně klinického vyšetření, funkčních testů nebo zobrazovacích technik (např. optické koherentní tomografie nebo fluoresceinové angiografie).

Pokud zrakové a anatomické parametry ukazují, že pokračující léčba není pro pacienta přínosná, je třeba léčbu léčivým přípravkem ukončit. Léčba má být rovněž přerušena, pokud je to klinicky indikováno (viz bod 4.4).

Zvláštní populace

Starší pacienti

U pacientů ve věku 65 let a starších není nutná žádná úprava dávky.

Porucha funkce ledvin

Bevacizumab gama nebyl zkoumán u pacientů s poruchou funkce ledvin. Dostupná data nenaznačují, že by u pacientů s poruchou funkce ledvin byla nutná úprava dávky.

Porucha funkce jater

Bevacizumab gama nebyl zkoumán u pacientů s poruchou funkce jater. Dostupná data nenaznačují, že by u pacientů s poruchou funkce jater byla nutná úprava dávky.

Pediatrická populace

U pediatrické populace neexistuje žádné relevantní použití přípravku Lytenava pro léčbu nAMD.

Způsob podání

Tento léčivý přípravek je pouze k intravitreálnímu podání. Každá injekční lahvička má být použita pouze k léčbě jednoho oka.

Jelikož objem roztoku obsažený v injekční lahvičce (0,3 ml) je větší než doporučená dávka (0,05 ml), musí být před podáním část roztoku zlikvidována.

Zajistěte, aby injekce byla aplikována hned po přípravě dávky.

Intravitreální aplikace injekce má probíhat za aseptických podmínek, což zahrnuje použití chirurgické dezinfekce rukou, sterilních rukavic, sterilního oděvu a sterilního spekula (nebo ekvivalentní náhrady). Preventivně je třeba zajistit dostupnost sterilní paracentézy. Před intravitreální aplikací injekce je nutné pečlivé posouzení anamnézy pacienta z hlediska hypersenzitivních reakcí (viz bod 4.4). Před aplikací injekce má být podána adekvátní anestezie a použit širokospektrý lokální mikrobicidní přípravek k dezinfekci pokožky kolem očí, očního víčka a povrchu oka.

Injekční jehla má být zavedena 3,5–4,0 mm posteriorně od limbu do prostoru sklivce tak, aby směřovala do centra očního bulbu a nikoli k horizontálnímu meridiánu. Poté se pomalu aplikuje objem 0,05 ml. Následující injekci je nutné aplikovat v jiném místě skléry.

Návod k přípravě léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Pacienti s aktivní nebo suspektní oční nebo periokulární infekcí.

Aktivní intraokulární zánět.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Reakce po podání intravitreální injekce

Intravitreální injekce byly spojeny s endoftalmitidou, intraokulárním zánětem a odchlípeními/trhlinami sítnice (viz bod 4.8). Při podávání léčivého přípravku je třeba vždy používat správnou aseptickou injekční techniku.

Bezprostředně po aplikaci intravitreální injekce je třeba pacienty monitorovat, zda nedojde k zvýšení nitroočního tlaku. Vhodné monitorování může zahrnovat kontrolu perfuze papily optického nervu nebo tonometrii. Je-li to nutné, má být k dispozici sterilní vybavení pro paracentézu. Navíc mají být pacienti po aplikaci injekce sledováni, aby se v případě infekce mohla zahájit včasná léčba.

Pacienti mají být poučeni, aby neprodleně hlásili jakékoli příznaky, jako je bolest oka, ztráta zraku, fotofobie, rozmazané vidění, sklivcové vločky nebo zarudnutí, které naznačují endoftalmitidu nebo některou z výše uvedených komplikací, aby bylo možné nasadit rychlou a odpovídající léčbu.

Zvýšení nitroočního tlaku

Při léčbě inhibitory vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF), včetně bevacizumabu gama, bylo po injekci (do 60 minut) zaznamenáno zvýšení nitroočního tlaku (viz bod 4.8). Před intravitreální injekcí přípravku Lytenava a po ní je třeba monitorovat nitrooční tlak i perfuzi papily optického nervu a odpovídajícím způsobem je řídit.

Zvláštní opatrnosti je třeba u pacientů s nedostatečně kontrolovaným glaukomem (neaplikujte injekci léčivého přípravku, pokud je nitrooční tlak ≥ 30 mmHg).

Bilaterální léčba

Bezpečnost a účinnost bevacizumabu gama při aplikaci současně do obou očí nebyly zkoumány. Pokud se současně provádí bilaterální léčba, může to vést ke zvýšenému potenciálu nežádoucích příhod, a to jak očních, tak systémových, v důsledku zvýšené expozice.

Imunogenita

Vzhledem k tomu, že se jedná o terapeutický protein, existuje při použití bevacizumabu gama riziko imunogenity. Pacienti mají být poučeni, aby informovali svého lékaře, pokud se u nich objeví příznaky, jako jsou bolest v oku, zvýšený diskomfort v oku, zhoršující se zarudnutí oka, rozmazané nebo zhoršené vidění, zvýšený počet malých částic v zorném poli nebo zvýšená citlivost na světlo.

Souběžné použití jiných léčivých přípravků s anti-VEGF (vaskulární endoteliální růstový faktor)

Nejsou k dispozici data o souběžném použití bevacizumabu gama s jinými anti-VEGF léčivými přípravky do stejného oka. Bevacizumab gama nemá být podáván současně s jinými anti-VEGF léčivými přípravky (systémovými nebo očními).

Vynechání dávky

Dávku je nutno vynechat a v léčbě se nesmí pokračovat dříve, než je plánována další dávka, v následujících případech:

- snížení nejlépe korigované zrakové ostrosti (best corrected visual acuity, BCVA) o ≥ 30 písmen ve srovnání s předchozím měřením zrakové ostrosti;
- poškození sítnice;
- subretinální krvácení zahrnující střed fovey nebo je-li velikost hemoragie ≥ 50 % celkové plochy léze;
- nitrooční tlak ≥ 30 mmHg;
- tromboembolie, včetně infarktu myokardu, akutního koronárního syndromu, cévní mozkové příhody, hluboké žilní trombózy a plicní embolie;
- provedeného nebo plánovaného očního chirurgického výkonu během předchozích nebo následujících 28 dnů.

Trhlina pigmentového epitelu sítnice

Rizikové faktory spojené s vývojem trhliny pigmentového epitelu sítnice po podání anti-VEGF léčby u nAMD zahrnují rozsáhlé a/nebo značné odchlípení pigmentového epitelu sítnice. U pacientů s těmito rizikovými faktory pro vznik trhlín pigmentového epitelu sítnice je třeba zahajovat léčbu přípravkem bevacizumabem gama s opatrností.

Rhegmatogenní odchlípení sítnice nebo makulární díry

Léčbu je nutno přerušit u subjektů s rhegmatogenním odchlípením sítnice nebo u makulárních děr stupně 3 nebo 4.

Systémové účinky po intravitreálním podání

Po intravitreální injekci inhibitorů VEGF bylo hlášeno mimooční krvácení a arteriální tromboembolické příhody (viz bod 4.8). K dispozici jsou omezená data o bezpečnosti léčby pacientů s nAMD s anamnézou cévní mozkové příhody, tranzitorních ischemických atak nebo infarktu myokardu během posledních 3 měsíců. Při léčbě těchto pacientů se má postupovat opatrně.

Pomocné látky se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Na základě eliminace bevacizumabu se neočekávají žádné interakce. Bevacizumab gama však nemá být podáván současně s jinými systémovými nebo očními anti-VEGF léčivými přípravky (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku mají během léčby a nejméně tři měsíce po poslední aplikaci bevacizumabu gama při ukončení léčby bevacizumabem gama používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Údaje o podávání bevacizumabu gama těhotným ženám nejsou k dispozici. Na základě studií na zvířatech s jinými anti-VEGF může léčba bevacizumabem gama představovat riziko pro vývoj lidského embrya. Bevacizumab gama proto nemá být používán během těhotenství, pokud potenciální přínos nepřevažuje nad potenciálním rizikem pro plod.

Kojení

Nejsou k dispozici žádná data o přítomnosti bevacizumabu gama v lidském mléce, o účincích bevacizumabu gama na kojené dítě ani o účincích bevacizumabu gama na tvorbu/vylučování mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Na základě posouzení přínosu kojení pro dítě a přínosu léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo zdržet se podávání přípravku Lytenava.

Fertilita

U bevacizumabu gama nebyly provedeny žádné studie vztahující se k reprodukci nebo fertilitě. Bylo prokázáno, že inhibice VEGF ovlivňuje vývoj folikulů, funkci žlutého tělíska a fertilitu (viz bod 5.3). Účinky na vaječníky lze přičíst přímému důsledku lokální inhibice VEGF na aktivní angiogenezi, která je ve vaječníku rozsáhlá.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Lytenava má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje vzhledem k možnému dočasnému zhoršení zraku po intravitreální injekci a následném očním vyšetření. Pacienti nemají řídit ani používat stroje, dokud tyto dočasné poruchy zraku neodezní.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Většina nežádoucích účinků hlášených po podání bevacizumabu gama souvisí s postupem podání intravitreální injekce. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly krvácení do spojivky (5,0 %), sklivcové vločky (1,5 %), bolest oka (1,2 %) a zvýšení nitroočního tlaku (1,2 %). Méně často hlášené, ale závažnější nežádoucí účinky byly zvýšení nitroočního tlaku (0,6 %), přechodná slepota (0,3 %), endoftalmitida (0,3 %) a nitrooční zánět (0,3 %).

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Doporučenou dávkou 1,25 mg bylo léčeno celkem 341 pacientů ze dvou randomizovaných a jedné otevřené klinické studie. Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích bevacizumabu gama jsou uvedeny v tabulce 1 níže.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle třídy orgánových systémů MedDRA. V každé třídě orgánových systémů jsou nežádoucí účinky seřazeny podle frekvence a účinky s nejvyšší frekvencí jsou uvedeny jako první. Frekvence nežádoucích účinků je stanovena podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny frekvence výskytu jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí dle klesající závažnosti.

Tabulka 1 Frekvence nežádoucích účinků

Třída orgánových systémů	Časté	Méně časté
Infekce a infestace		endofthalmitida
Poruchy imunitního systému		alergie na jód
Poruchy oka	sklivcové vločky bolest oka konjunktivální hemoragie	trhlina pigmentového epitelu sítnice. krvácení do sklivce*. nitrooční zánět. jizva rohovky, keratopatie, keratitis punctata, přechodná slepota, odloučení sklivce, fotopsie, diskomfort v oku, abraze rohovky, podráždění oka, svědění oka, suchost oka, hyperemie oka
Vyšetření	zvýšený nitrooční tlak	

Popis vybraných nežádoucích účinků*Skupinové nežádoucí účinky*

Po intravitreálním podání inhibitorů VEGF existuje teoretické riziko arteriální tromboembolické příhody, včetně mozkové příhody a infarktu myokardu. V klinických studiích bevacizumabu gama u pacientů s nAMD byla pozorována nízká incidence arteriálních tromboembolických příhod (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Předávkování větším objemem injekce, než je doporučeno, může zvýšit nitrooční tlak. V případě předávkování je nutno monitorovat nitrooční tlak a v závislosti na rozhodnutí zdravotnického pracovníka případně nasadit odpovídající terapii.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Oftalmologika, antineovaskularizační látky, ATC kód: S01LA08

Mechanismus účinku

Bevacizumab gama je rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka IgG1 (mAb) proti lidskému vaskulárnímu endoteliálnímu růstovému faktoru (VEGF).

Bevacizumab gama váže VEGF a zabraňuje interakci VEGF s jeho receptory (Flt-1 a KDR) na povrchu endoteliálních buněk. Bevacizumab gama je lidský inhibitor VEGF, který se váže na všechny izoformy VEGF-A, čímž zabraňuje interakci s receptory VEGFR-1 a VEGFR-2. Inhibicí VEGF-A potlačuje bevacizumab gama proliferaci endoteliálních buněk, neovaskularizaci a vaskulární permeabilitu. Inhibice angiogeneze blokuje růst abnormálních cév v zadní části oka.

Farmakodynamické účinky

Neovaskulární AMD

Ve studii NORSE TWO byly součástí hodnocení aktivity onemocnění anatomické parametry související s prosakováním krve a tekutiny, které charakterizují choroidální neovaskularizaci (CNV). U pacientů, kteří dostávali každý měsíc intravitreální injekce bevacizumabu gama v dávce 1,25 mg, byla v 11. měsíci pozorována průměrná redukce centrální tloušťky sítnice (CRT) o 119,7 mikronu ve srovnání s výchozí hodnotou.

Imunogenita

Nebyly pozorovány žádné důkazy o vlivu protilátek proti léčivu (ADA) na farmakokinetiku, účinnost nebo bezpečnost, nicméně údaje jsou stále omezené.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost bevacizumabu gama byly hodnoceny ve dvou randomizovaných, multicentrických, dvojitě maskovaných, aktivně kontrolovaných studiích fáze III (NORSE ONE a NORSE TWO) u pacientů s nAMD. Do studie NORSE ONE byli zařazeni jak dříve léčení pacienti, tak dosud neléčení pacienti a celkem 61 pacientů bylo randomizováno v poměru 1:1 (31 subjektů ve skupině s bevacizumabem a 30 subjektů ve skupině s ranibizumabem). Věk pacientů se pohyboval od 61 do 97 let, průměrný věk byl 79 let; 97 % pacientů bylo starších 65 let. Do studie NORSE TWO byli zařazeni dosud neléčení pacienti a celkem 228 pacientů bylo randomizováno v poměru 1:1 (113 subjektů ve skupině s bevacizumabem gama a 115 subjektů ve skupině s ranibizumabem). Věk pacientů se pohyboval od 54 do 98 let, průměrný věk byl 79 let; 95 % pacientů bylo starších 65 let.

V obou studiích byla pacientům, kteří byli randomizováni k podávání bevacizumabu gama, podávána dávka 1,25 mg intravitreální injekcí do studovaného oka každý měsíc po dobu 12 měsíců. Pacientům randomizovaným ke kontrolní léčbě ranibizumabem byla podávána dávka 0,5 mg intravitreální injekcí do studovaného oka každý měsíc po dobu 3 měsíců (tj. ve dnech 0, 30 a 60) a následně každých 90 dní (tj. ve dnech 150 a 240), což byl režim dávkování podle délky štítu. Pro hodnocení primárního cílového parametru bylo porovnáno celkem 5 injekcí v rameni s ranibizumabem a 11 injekcí v rameni s bevacizumabem gama. Primární cílový parametr byl hodnocen při návštěvě v 11. měsíci, tedy přibližně 30 dní po poslední dávce bevacizumabu gama a 90 dní po poslední dávce ranibizumabu.

Primárním cílovým parametrem byl v obou studiích podíl subjektů, u nichž došlo ke zlepšení nejlépe korigované zrakové ostrosti (BCVA) o ≥ 15 písmen ve srovnání s výchozím stavem do 11. měsíce, což bylo měřeno pomocí skóre písmen studie časné léčby diabetické retinopatie (ETDRS), přičemž primárním cílem bylo prokázat účinnost bevacizumabu gama u populace s nAMD. Sekundární cílové parametry hodnotily změnu průměrné BCVA oproti výchozí hodnotě v 11. měsíci a podíl subjektů, které z BCVA ztratily méně než 15 písmen.

Výsledky

Podíl subjektů ve studii NORSE ONE, u nichž došlo ke zvýšení BCVA o ≥ 15 písmen od výchozího stavu do 11. měsíce, byl 7,7 % ve skupině s bevacizumabem gama a 20,8 % ve skupině s ranibizumabem (rozdíl v riziku 13,14 % [95% interval spolehlivosti = -35,50 %; 7,65 %]). Na základě primárního cílového parametru studie NORSE ONE neprokázala superioritu bevacizumabu gama oproti ranibizumabu.

Studie NORSE TWO splnila primární parametr účinnosti a bevacizumab gama prokázal účinnost. Podíl subjektů, které dosáhly zvýšení BCVA o ≥ 15 písmen od výchozího stavu do 11. měsíce, byl 41,7 % ve skupině s bevacizumabem gama a 23,1 % ve skupině s ranibizumabem (rozdíl v riziku

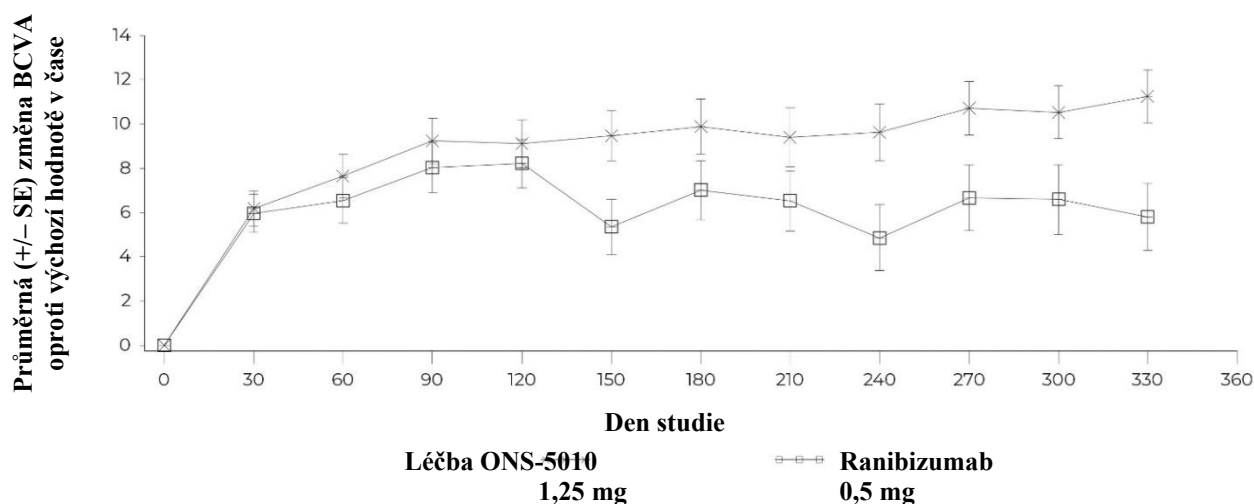
18,59 % [95% interval spolehlivosti = 4,42 %; 30,86 %]). Primární analýza účinnosti byla statisticky významná ve prospěch bevacizumabu gama.

Účinnost bevacizumabu gama byla dále potvrzena při hodnocení změny průměrné BCVA od výchozího stavu do 11. měsíce. Rozdíl mezi léčbami a odpovídající 95% interval spolehlivosti byl 3,805 (−0,016; 7,626) písmen BCVA.

Tabulka 2 Primární a sekundární parametry účinnosti ve studii NORSE TWO – analýza pacientů s odpovědí

	Ranibizumab (N = 115)	Bevacizumab gama (N = 113)
Primární cílový parametr		
Subjekty, které v 11. měsíci dosáhly ≥ 15 písmen oproti výchozímu stavu, n/N (%)	24/104 (23,1)	45/108 (41,7)
Rozdíl rizik		18,59 %
95% interval spolehlivosti		4,42 %; 30,86 %
Sekundární cílové parametry		
Průměrná změna BCVA od výchozího stavu do 11. měsíce, průměr (SD)	5,8 (14,80)	11,2 (12,19)
LS průměrný rozdíl změn		3,805
95% interval spolehlivosti		−0,016; 7,626
Subjekty, které v 11. měsíci dosáhly ≥ 10 písmen oproti výchozímu stavu, n/N (%)	36/104 (34,6)	61/108 (56,5)
Rozdíl rizik		21,87 %
95% interval spolehlivosti		7,26 %; 34,87 %
Subjekty, které v 11. měsíci dosáhly ≥ 5 písmen oproti výchozímu stavu, n/N (%)	53/104 (51,0)	74/108 (68,5)
Rozdíl rizik		17,56 %
95% interval spolehlivosti		3,15 %; 30,52 %
Subjekty, které po 11 měsících ztratily <15 písmen oproti výchozímu stavu, n/N (%)	86/104 (82,7)	101/108 (93,5)
Rozdíl rizik		10,83 %
95% interval spolehlivosti		1,68 %; 20,44 %

Obrázek 1 NORSE TWO – Změna nejlépe korigované zrakové ostrosti oproti výchozí hodnotě v průběhu času*



*ONS-5010 (bevacizumab gama) byl dávkován měsíčně po dobu 12 měsíců; ranibizumab byl dávkován každý měsíc po dobu 3 měsíců (tj. ve dnech 0, 30 a 60) a následně každých 90 dní (tj. ve dnech 150 a 240). Pro hodnocení cílových parametrů účinnosti bylo porovnáno celkem 5 injekcí v rameni s ranibizumabem s 11 injekcemi v rameni s ONS-5010.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Lytenava u všech podskupin pediatrické populace ve schválené indikaci neovaskulární AMD (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Bevacizumab gama je aplikován intravitreálně k vyvolání lokálního účinku v oku.

Po jednorázovém podání bevacizumabu gama v dávce 2 mg/kg intravenózní infuzí 45 zdravým dobrovolníkům mužského pohlaví bylo dosaženo maximální koncentrace za 2 hodiny. Geometrický průměr hodnot C_{max} a celkové expozice (AUC_{0-t}) byl 40 $\mu\text{g/ml}$ a 12 148 h- $\mu\text{g/ml}$.

Obecně byla sérová PK po intravitreálním podání bevacizumabu gama výrazně nižší než po intravenózním podání. Na základě získaných klinických údajů nebylo možné charakterizovat žádné parametry PK.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V přehledu předklinického hodnocení bezpečnosti bevacizumabu se u samic makaka jávského, kterým byl bevacizumab podáván intravenózně dvakrát týdně po dobu 13 týdnů, snížila hmotnost vaječníků a mikroskopicky se projevila absence žlutých tělísek při dávce $\geq 10 \text{ mg/kg}$, která byla reverzibilní po 4týdenním období zotavení. Účinky na vaječníky lze přičíst přímému důsledku lokální inhibice VEGF na aktivní angiogenezi, která je ve vaječniku rozsáhlá.

Nejsou k dispozici žádné údaje o karcinogenitě nebo mutagenitě.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Hydrogenfosforečnan sodný
Dihydrát trehalosy
Polysorbát 20 (E 432)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Neotevřená injekční lahvička se může uchovávat mimo chladničku při teplotě nižší než 25 °C po dobu až 12 hodin.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Přípravek Lytenava 25 mg/ml injekční roztok obsahuje 0,3 ml roztoku ve 2ml injekční lahvičce (sklo třídy I) s butylovou pryžovou zátkou obsahující 7,5 mg bevacizumabu gama.

Velikost balení: 1 injekční lahvička.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Roztok je nutno po vyjmutí z chladničky a před aplikací vizuálně zkontrolovat. Pokud jsou viditelné částice nebo zákal, obsah injekční lahvičky nesmí být použit a musí být dodrženy příslušné postupy výměny.

Obsah injekční lahvičky je sterilní a určen pouze k jednorázovému použití. Nepoužívejte, pokud jsou obal nebo injekční lahvička poškozeny nebo po uplynutí doby použitelnosti.

Injekční lahvička obsahuje více než doporučenou dávku 1,25 mg. Injekční podání celého objemu injekční lahvičky by mohlo vést k předávkování. Nadbytečný léčivý přípravek a případné vzduchové bubliny je třeba před podáním opatrně vytlačit ze stříkačky. Injekční dávka musí být nastavena na značku dávky 0,05 ml (1,25 mg bevacizumabu gama). Zajistěte, aby injekce byla aplikována hned po přípravě dávky.

K provedení následujících kroků přípravy použijte aseptickou techniku:

1. Připravte se na intravitreální injekci pomocí následujících doporučených komerčně dostupných zdravotnických prostředků pro jednorázové použití (nejsou součástí balení):
 - Sterilní filtrační jehla o velikosti 5 mikronů, velikosti 18 gauge × 1½ palce (mikroakrylový kopolymerový filtr; jehla z polykarbonátu / nerezové oceli typu 304 nebo ekvivalentní)
 - Sterilní injekční stříkačka bez silikonu o objemu 1 ml s označením pro odměření 0,05 ml (polypropylen/polyethylen nebo ekvivalentní náhrada)

- Sterilní injekční jehla, 30 gauge $\times$ ½ palce (polypropylen / nerezová ocel nebo ekvivalentní náhrada)
 - Tampony s alkoholem
2. Před natažením roztoku vydezinfikujte vnější část pryžové zátky injekční lahvičky.
 3. Nasad'te filtrační jehlu o velikosti 5 mikronů na injekční stříkačku o objemu 1 ml za použití aseptické techniky.
 4. Zasuňte filtrační jehlu do středu zátky injekční lahvičky a zajistěte, aby špička jehly zůstala uvnitř roztoku přípravku Lytenava, aby se minimalizovala možnost vzniku vzduchových bublin.
 5. Nasajte obsah přípravku Lytenava, abyste zajistili přípravu plné dávky do injekční stříkačky, přičemž injekční lahvičku udržujte ve svislé, mírně nakloněné poloze, abyste usnadnili dostatečné natažení.
 6. Při nasávání přípravku Lytenava se ujistěte, že je píst vytažen dostatečně daleko, aby byl zajištěn dostatečný objem pro přípravu podání o objemu 0,05 ml.
 7. Filtrační jehlu je třeba po odebrání obsahu injekční lahvičky zlikvidovat a nesmí se použít pro intravitreální aplikaci.
 8. Na injekční stříkačku pevně nasad'te sterilní injekční jehlu 30 gauge $\times$ ½ palce tak, že ji pevně našroubujete na konus stříkačky. Opatrně stáhněte kryt jehly přímým tahem. Nikdy neotírejte hrot jehly.
 9. Držte injekční stříkačku s jehlou směřující nahoru. Pokud jsou vzduchové bubliny přítomny, jemně poklepejte na injekční stříkačku prstem, dokud bubliny nevystoupají nahoru.
 10. Držte injekční stříkačku ve výšce očí a opatrně tlačte na píst, dokud se špička pístu nezarovná s čarou, která na stříkačce označuje 0,05 ml.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/24/1798/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27. května 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY /
BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA
PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Texas, LLC
3939 Fujifilm Way
College Station, Texas (TX) 77845
Spojené státy americké (USA)

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením přípravku Lytenava na trh v jednotlivých členských státech se držitel rozhodnutí o registraci musí spolu s příslušným vnitrostátním orgánem dohodnout na obsahu a formátu vzdělávacího programu, včetně komunikačních prostředků, způsobu distribuce a jakýchkoli dalších aspektů.

Cílem vzdělávacího programu je dostatečně informovat pacienty / pečovatele o rizicích přípravku Lytenava, o klíčových známkách a příznacích těchto rizik a o tom, kdy je třeba naléhavě vyhledat lékaře. Cílem vzdělávacího programu je minimalizovat rizika a případné následné komplikace podporou rychlého zásahu.

Držitel rozhodnutí o registraci má zajistit, aby v každém členském státě, kde je přípravek Lytenava uváděn na trh, měli všichni pacienti a jeho pečovatelé, u nichž se předpokládá, že budou vystaveni působení přípravku Lytenava, přístup k níže uvedenému vzdělávacímu balíčku nebo jim byl tento balíček poskytnut:

- Informační balíček pro pacienta

Informační balíček pro pacienty se skládá z příbalové informace pro pacienta a příručky pro pacienta/pečovatele. Příručka pro pacienta je poskytována v písemné a zvukové podobě a bude obsahovat následující klíčové prvky:

- Popis neovaskulární věkem podmíněné makulární degenerace (nAMD)
- Popis přípravku Lytenava, jeho působení a očekávaných účinků léčby přípravkem Lytenava
- Popis hlavních známek a příznaků klíčových rizik spojených s přípravkem Lytenava, tj. infekční endoftalmitidy
- Popis toho, kdy je třeba vyhledat naléhavou pomoc poskytovatele zdravotní péče, pokud se projeví známky a příznaky těchto rizik
- Doporučení pro odpovídající péči po podání

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Lytenava 25 mg/ml injekční roztok
bevacizumab gama

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml roztoku obsahuje 25 mg bevacizumabu gama. Jedna injekční lahvička obsahuje 7,5 mg bevacizumabu gama v 0,3 ml roztoku.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: dihydrát trehalosy, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, hydrogenfosforečnan sodný, polysorbát 20 (E 432), voda pro injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

1 × 0,3ml injekční lahvička

7,5 mg / 0,3 ml

Jednorázová dávka: 1,25 mg / 0,05 ml. Nadbytečný objem zlikvidujte.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravitreální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).
Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1798/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**INJEKČNÍ LAHVIČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Lytenava 25 mg/ml injekce
bevacizumab gama
intravitreální podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

7,5 mg / 0,3 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Lytenava 25 mg/ml injekční roztok bevacizumab gama

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Lytenava a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než je Vám přípravek Lytenava podán
3. Jak se přípravek Lytenava používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Lytenava uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Lytenava a k čemu se používá

Co je přípravek Lytenava

Přípravek Lytenava obsahuje léčivou látku bevacizumab gama, která patří do skupiny léků zvané antineovaskularizační látky.

K čemu se přípravek Lytenava používá

Přípravek Lytenava se používá u dospělých k léčbě očního onemocnění zvaného neovaskulární (vlhká) věkem podmíněná makulární degenerace (nAMD).

Toto onemocnění oka je charakterizováno abnormální tvorbou a růstem krevních cév pod makulou. Makula je centrální část sítnice v zadní části oka, která je zodpovědná za ostré vidění. Abnormální růst a tvorba krevních cév mohou způsobit únik tekutiny nebo krve do oka a narušit funkci makuly.

Jak přípravek Lytenava působí

Přípravek Lytenava se specificky váže na bílkovinu zvanou lidský vaskulární endoteliální růstový faktor A (VEGF-A), která je přítomen v oku. V nadbytku způsobuje tento růstový faktor abnormální růst krevních cév v oku, což může zhoršit vidění. Vazbou na tento růstový faktor může přípravek Lytenava blokovat jeho působení a zabránit abnormálnímu růstu. To může pomoci stabilizovat nebo zlepšit vidění.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než je Vám přípravek Lytenava podán

Přípravek Lytenava Vám nesmí být podán:

- jestliže jste alergický(á) na bevacizumab gama nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže máte infekci v oku nebo jeho okolí,
- máte zánět v oku.

Pokud se na Vás některý z uvedených stavů vztahuje, upozorněte svého lékaře.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Lytenava se poraďte se svým lékařem, pokud:

- máte glaukom (zelený zákal), oční onemocnění obvykle způsobené vysokým očním tlakem,
- jste dříve pozoroval(a) záblesky světla nebo sklivcové vločky nebo došlo k náhlému vzestupu velikosti a počtu vloček (malé tmavé útvary pohybující se v zorném poli),
- jste měl(a) ucpané cévy způsobené krevní sraženinou, jako je srdeční infarkt, cévní mozková příhoda, krevní sraženiny vytvořené v hlubokých žilách nohou nebo v plicích,
- jste během posledních 4 týdnů prodělal(a) operaci oka nebo ji v příštích 4 týdnech máte naplánovanou,
- jste dříve prodělal(a) onemocnění oka nebo jste se s okem léčil(a).

Ihned informujte svého lékaře, pokud:

- se objeví náhlá ztráta zraku,
- se objeví příznaky oční infekce nebo zánětu, jako je například
 - zhoršení zarudnutí očí nebo zvýšený výskyt nepříjemných pocitů v oku,
 - zvýšený počet sklivcových vloček v zorném poli nebo citlivost na světlo,
 - bolest oka,
 - rozmazané nebo zhoršené vidění.

Je důležité vědět:

- bezpečnost a účinnost přípravku Lytenava podávaného do obou očí současně nebyla zkoumána. Takové používání může zvýšit riziko nežádoucích účinků,
- injekce přípravku Lytenava může způsobit dočasné zvýšení očního tlaku během 60 minut po injekci. Toto bude lékař po každé injekci sledovat,
- lékař zkontroluje, zda se u Vás nevyskytují faktory zvyšující riziko trhliny nebo odchlípení jedné z vrstev v zadní části oka.

Při podávání některých dalších léčivých přípravků, které působí podobně jako přípravek Lytenava, existuje riziko vzniku krevních sraženin, které mohou ucpat krevní cévy. To může vést k infarktu nebo cévní mozkové příhodě. Vzhledem k tomu, že se malé množství přípravku dostává do krve, existuje teoretické riziko takových příhod po podání přípravku Lytenava do oka.

Podrobnější informace o nežádoucích účincích, které se mohou vyskytnout během léčby přípravkem Lytenava, naleznete v bodě 4 („Možné nežádoucí účinky“).

Děti a dospívající mladší 18 let

Podávání přípravku Lytenava dětem a dospívajícím nebylo stanoveno, a proto se nedoporučuje.

Další léčivé přípravky a přípravek Lytenava

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství a kojení

- Ženy v plodném věku musí během léčby a alespoň tři měsíce po podání poslední dávky přípravku Lytenava používat účinnou antikoncepci.
- Nejsou žádné zkušenosti s použitím bevacizumabu gama u těhotných žen. Používání přípravku Lytenava se během těhotenství nedoporučuje, pokud možný přínos nepřeváží možné riziko pro nenarozené dítě. Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se před zahájením léčby přípravkem Lytenava se svým lékařem.
- Přípravek Lytenava se nedoporučuje během kojení, protože není známo, zda bevacizumab gama přechází do mateřského mléka. Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než je Vámpřípravek Lytenava podán.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Po léčbě přípravkem Lytenava se může vyskytnout dočasně rozmazané vidění. Pokud k tomu dojde, neříďte dopravní prostředky ani neobsluhujte stroje, dokud tento příznak neustoupí.

Přípravek Lytenava obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Lytenava používá

Přípravek Lytenava Vám lékař podá jednorázovou injekcí do oka. Obvyklá dávka injekce je 0,05 ml (obsahuje 1,25 mg bevacizumabu gama). Interval mezi dvěma dávkami aplikovanými injekčně do stejného oka má být přibližně čtyři týdny.

Před podáním injekce Vám lékař pečlivě vypláchne oko, aby zabránil infekci. Lékař Vám také podá lokální anestetikum (místní umrtvení) k potlačení nebo zmírnění bolesti, kterou byste mohl(a) při aplikaci injekce pociťovat.

Léčba se zahajuje podáním jedné injekce přípravku Lytenava každé 4 týdny. Po několika prvních ošetřeních (přibližně 3) určí lékař frekvenci dalších ošetření na základě sledování stavu oka, například vidění a zdravotního stavu oka.

Jak dlouho trvá léčba přípravkem Lytenava

Jedná se o dlouhodobou léčbu, která může pokračovat měsíce až roky. Během pravidelných kontrol bude lékař kontrolovat, zda léčba zabírá. Lékař může také kontrolovat oči mezi injekcemi. Máte-li dotaz, jak dlouho budete přípravek Lytenava dostávat, zeptejte se svého lékaře.

Jestliže jste vynechal(a) dávku přípravku Lytenava

Pokud vynecháte dávku, co nejdříve si domluvte novou schůzku s lékařem.

Před ukončením léčby přípravkem Lytenava

Pokud uvažujete o ukončení léčby přípravkem Lytenava, dostavte se prosím ke své další návštěvě u lékaře a poraďte se o tom se svým lékařem. Lékař Vám poradí a rozhodne, jak dlouho budete přípravkem Lytenava léčen(a). Ukončení léčby může zvýšit riziko ztráty zraku a může dojít ke zhoršení zraku.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nežádoucí účinky injekce přípravku Lytenava jsou způsobeny buď samotným lékem, nebo podáním injekce a většinou postihují oko.

Ihned se obraťte na svého lékaře, pokud zaznamenáte jakýkoli z následujících závažných nežádoucích účinků:

- zvýšený oční tlak, který vyžaduje okamžitý zásah (méně časté, může postihnout až 1 ze 100 osob),
- závažný zánět uvnitř oka, často způsobený infekcí, tzv. endoftalmitida, nebo (méně časté, může postihnout až 1 ze 100 osob),
- dočasná slepota (méně časté, může postihnout až 1 ze 100 osob).

Príznaky těchto závažných nežádoucích účinků jsou bolest nebo zvýšený výskyt nepříjemných pocitů v oku, zhoršující se zarudnutí oka, rozmazané nebo zhoršené vidění, zvýšený počet malých částic v zorném poli nebo zvýšená citlivost na světlo.

Další možné nežádoucí účinky jsou:

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

- malé částice nebo skvrny v zorném poli (sklivcové vločky)
- bolest oka
- krvácení do ochranné vrstvy pokrývající oko zvané spojivka (krvácení do spojivky)
- zvýšený nitrooční tlak

Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)

- odchlípení nebo trhлина jedné z vrstev v zadní části oka (trhлина pigmentového epitelu sítnice, odloučení sklivce)
- krvácení do oka
- zánět duhovky, barevné části oka
- jizva rohovky
- zánět nebo poškození rohovky, průhledné vrstvy pokrývající duhovku
- vnímání záblesků světla v zorném poli
- nepříjemný pocit v oku
- poškrábání rohovky
- podráždění oka
- svědění oka
- suchost oka
- zarudnutí oka
- alergie na jód

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Lytenava uchovávat

Lékař, lékárník nebo zdravotní sestra jsou zodpovědní za uchovávání tohoto přípravku a za správnou likvidaci nepoužitého léčivého přípravku. Následující informace je určena pro zdravotnické pracovníky.

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a štítku injekční lahvičky za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Neotevřená injekční lahvička se může uchovávat mimo chladničku při teplotě nižší než 25 °C po dobu až 12 hodin.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Lytenava obsahuje

- Léčivou látkou je bevacizumab gama. Jeden ml roztoku obsahuje 25 mg bevacizumabu gama. Jedna injekční lahvička obsahuje 7,5 mg bevacizumabu gama v 0,3 ml roztoku. To představuje vhodné množství pro jednu dávku 0,05 ml obsahující 1,25 mg bevacizumabu gama.

- Dalšími složkami jsou monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, hydrogenfosforečnan sodný, dihydrát trehalosy, polysorbát 20 (E 432), voda pro injekci.

Jak přípravek Lytenava vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Lytenava 25 mg/ml injekční roztok (injekce) je bezbarvý až slabě hnědý.

Balení obsahuje jednu skleněnou injekční lahvičku s butylovou pryžovou zátkou. Injekční lahvička je určena pro jednorázové použití.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

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

Výrobce

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Roztok je nutno po vyjmutí z chladničky a před aplikací vizuálně zkontrolovat. Pokud jsou viditelné částice nebo zákal, nesmí být obsah injekční lahvičky použit a musí být dodrženy příslušné postupy výměny.

Obsah injekční lahvičky je sterilní a určen pouze k jednorázovému použití. Nepoužívejte, pokud jsou obal nebo injekční lahvička poškozeny nebo po uplynutí doby použitelnosti.

Injekční lahvička obsahuje více než doporučenou dávku 1,25 mg. Injekční podání celého objemu injekční lahvičky by mohlo vést k předávkování. Nadbytečný léčivý přípravek a případné vzduchové bubliny je třeba před podáním opatrně vytlačit ze stříkačky. Injekční dávka musí být nastavena na značku dávky 0,05 ml (1,25 mg bevacizumabu gama).

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Způsob podání

Přípravek Lytenava je dodáván v jednorázové injekční lahvičce pouze pro intravitreální podání. Každá injekční lahvička má být použita pouze k léčbě jednoho oka.

K provedení následujících kroků přípravy použijte aseptickou techniku:

1. Připravte se na intravitreální injekci pomocí následujících doporučených komerčně dostupných zdravotnických prostředků pro jednorázové použití (nejsou součástí balení):

- Sterilní filtrační jehla o velikosti 5 mikronů, velikosti 18 gauge $\times$ 1½ palce (mikroakrylový kopolymerový filtr; jehla z polykarbonátu / nerezové oceli typu 304 nebo ekvivalentní)
 - Sterilní injekční stříkačka bez silikonu o objemu 1 ml s označením pro odměření 0,05 ml (polypropylen/polyethylen nebo ekvivalentní náhrada)
 - Sterilní injekční jehla, 30 gauge $\times$ ½ palce (polypropylen / nerezová ocel nebo ekvivalentní náhrada)
 - Tampony s alkoholem
2. Před natažením roztoku vydezinfikujte vnější část pryžové zátky injekční lahvičky.
 3. Nasad'te filtrační jehlu o velikosti 5 mikronů na injekční stříkačku o objemu 1 ml za použití aseptické techniky.
 4. Zasuňte filtrační jehlu do středu zátky injekční lahvičky a zajistěte, aby špička jehly zůstala uvnitř roztoku přípravku Lytenava, aby se minimalizovala možnost vzniku vzduchových bublin.
 5. Natáhněte celý obsah přípravku Lytenava, abyste zajistil(a) přípravu plné dávky do injekční stříkačky, přičemž injekční lahvičku udržujte ve svislé, mírně nakloněné poloze, aby se usnadnilo dostatečné natažení.
 6. Při natažení přípravku Lytenava se ujistěte, že je píst vytažen dostatečně daleko, aby byl zajištěn dostatečný objem pro přípravu podání 0,05 ml roztoku.
 7. Filtrační jehlu je třeba po odebrání obsahu injekční lahvičky zlikvidovat a nesmí se použít k intravitreální aplikaci.
 8. Na injekční stříkačku pevně nasad'te sterilní injekční jehlu 30 gauge $\times$ ½ palce tak, že ji pevně našroubujete na konus stříkačky. Opatrně sejměte kryt jehly přímým tahem. Nikdy jehlu neotírejte.
 9. Držte injekční stříkačku tak, aby jehla směřovala nahoru. Pokud jsou v injekční stříkačce přítomny vzduchové bubliny, jemně poklepejte na injekční stříkačku prstem, dokud bubliny nevystoupají nahoru.
 10. Držte injekční stříkačku ve výšce očí a opatrně tlačte na píst, dokud se špička pístu nezarovná s čarou, která na stříkačce označuje 0,05 ml.

Intravitreální aplikace injekce má probíhat za aseptických podmínek, což zahrnuje použití chirurgické dezinfekce rukou, sterilních rukavic, sterilní roušky a sterilního spekula (nebo ekvivalentní náhrady). Preventivně je třeba zajistit dostupnost sterilní paracentézy. Před intravitreální aplikací injekce je nutné pečlivé posouzení anamnézy pacienta z hlediska hypersenzitivních reakcí. Před aplikací injekce má být podána adekvátní anestezie a použit širokospektrý lokální mikrobicidní přípravek k dezinfekci pokožky kolem očí, očního víčka a povrchu oka.

Injekční jehla se zavede 3,5–4,0 mm posteriorně od limbu do prostoru sklivce tak, aby směřovala do centra očního bulbu a nikoli k horizontálnímu meridiánu. Poté se pomalu aplikuje objem 0,05 ml. Následující injekci je nutné aplikovat v jiném místě skléry.

Po intravitreální aplikaci mají být pacienti informováni, aby ihned hlásili všechny příznaky, které naznačují endoftalmitidu (např. bolest oka, zarudnutí oka, fotofobii, rozmazané vidění).