

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lytenava 25 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung enthält 25 mg Bevacizumab gamma*.

Jede Durchstechflasche enthält 7,5 mg Bevacizumab gamma in 0,3 ml Lösung. Diese Menge reicht aus, um eine Einzeldosis von 0,05 ml, in denen 1,25 mg Bevacizumab enthalten sind, zu entnehmen.“

*Bevacizumab gamma ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der durch rekombinante DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters hergestellt wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion).

Farblose bis leicht braune Lösung mit einem pH-Wert von 6,1 und einer Osmolalität von 235 – 315 mOsm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Lytenava wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersbedingten Makuladegeneration (*neovascular age-related macular degeneration*, nAMD).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel muss von einer qualifizierten medizinischen Fachkraft mit Erfahrung in der Durchführung intravitrealer Injektionen angewendet werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 1,25 mg, die als intravitreale Injektion alle 4 Wochen (monatlich) verabreicht wird. Dies entspricht einem Injektionsvolumen von 0,05 ml.

Die Behandlung wird mit einer Injektion pro Monat begonnen, bis die maximale Sehschärfe erreicht ist und/oder keine Anzeichen einer Krankheitsaktivität, d. h. keine Veränderung der Sehschärfe oder anderer Anzeichen und Symptome der Erkrankung unter fortgesetzter Behandlung, vorliegen. Die Kinetik der Wirksamkeit von Bevacizumab gamma (siehe Abschnitt 5.1) deutet darauf hin, dass anfangs drei oder mehr aufeinanderfolgende monatliche Injektionen erforderlich sein können. Danach kann das medizinische Fachpersonal die Behandlungsintervalle auf der Grundlage der Krankheitsaktivität, beurteilt anhand der Sehschärfe und/oder der anatomischen Parameter, individualisieren.

Die Kontroll- und Behandlungsintervalle sollen anschließend vom medizinischen Fachpersonal festgelegt werden und auf der Beurteilung der Krankheitsaktivität beruhen, einschließlich klinischer Untersuchungen, Funktionstests oder bildgebender Verfahren (z. B. optische Kohärenztomographie oder Fluoreszenz-Angiographie).

Wenn visuelle und anatomische Befunde darauf hindeuten, dass der Patient von einer Fortsetzung der Behandlung nicht profitiert, soll das Arzneimittel abgesetzt werden. Die Behandlung muss außerdem ausgesetzt werden, wenn dies klinisch angezeigt ist (siehe Abschnitt 4.4).

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten ab 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Nierenfunktionsstörung

Bevacizumab gamma wurde bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung nicht untersucht. Die verfügbaren Daten weisen nicht darauf hin, dass bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung eine Dosisanpassung erforderlich ist.

Leberfunktionsstörung

Bevacizumab gamma wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Die verfügbaren Daten weisen nicht darauf hin, dass bei Patienten mit Leberfunktionsstörung eine Dosisanpassung erforderlich ist.

Kinder und Jugendliche

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Lytenava bei Kindern und Jugendlichen zur Behandlung von nAMD.

Art der Anwendung

Das Arzneimittel ist nur zur intravitrealen Anwendung bestimmt. Jede Durchstechflasche darf nur zur Behandlung eines einzelnen Auges verwendet werden.

Da das in der Durchstechflasche enthaltene Volumen (0,3 ml) größer als die empfohlene Dosis (0,05 ml) ist, muss ein Teil des in der Durchstechflasche enthaltenen Volumens vor der Anwendung verworfen werden.

Es ist sicherzustellen, dass die Injektion unmittelbar nach der Vorbereitung der Dosis verabreicht wird.

Die intravitreale Injektion muss unter aseptischen Bedingungen durchgeführt werden, einschließlich der Verwendung einer chirurgischen Handdesinfektion, steriler Handschuhe, eines sterilen Abdecktuchs und eines sterilen Lidspreizers (oder gleichwertiger Ausrüstung). Als Vorsichtsmaßnahme soll sterile Ausrüstung zur Durchführung einer Parazentese zur Verfügung stehen. Die Krankengeschichte des Patienten im Hinblick auf Überempfindlichkeitsreaktionen muss vor der Durchführung des intravitrealen Verfahrens sorgfältig überprüft werden (siehe Abschnitt 4.4). Vor der Injektion sollen eine angemessene Anästhesie und ein topisches Breitband-Mikrobizid zur Desinfektion der periokularen Haut, des Augenlids und der Augenoberfläche verabreicht werden.

Die Injektionsnadel soll 3,5 mm bis 4,0 mm hinter dem Limbus in die Glaskörperhöhle eingeführt werden, dabei soll der horizontale Meridian vermieden und mit der Injektionsnadel in Richtung der Bulbusmitte gezielt werden. Das Injektionsvolumen von 0,05 ml wird dann langsam injiziert; nachfolgende Injektionen sollen an unterschiedlichen Stellen der Sklera erfolgen.

Hinweise zur Vorbereitung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Patienten mit aktiven oder vermuteten okulären oder periokularen Infektionen.

Aktive intraokuläre Entzündung.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Reaktionen im Zusammenhang mit der intravitrealen Injektion

Intravitreale Injektionen wurden mit Endophthalmitis, intraokularer Entzündung und Netzhautablösung/-rissen in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.8). Bei der Anwendung des Arzneimittels ist stets eine angemessene aseptische Injektionstechnik anzuwenden.

Unmittelbar nach der intravitrealen Injektion müssen die Patienten auf einen Anstieg des Augeninnendrucks überwacht werden. Eine geeignete Überwachung kann eine Kontrolle der Perfusion des Sehnervenkopfes oder eine Tonometrie umfassen. Bei Bedarf soll sterile Ausrüstung zur Durchführung einer Parazentese zur Verfügung stehen.

Darüber hinaus müssen die Patienten nach der Injektion überwacht werden, um im Falle des Auftretens einer Infektion eine frühzeitige Behandlung zu ermöglichen.

Die Patienten sind anzuweisen, alle Symptome, wie z. B. Augenschmerzen, Verlust des Sehvermögens, Photophobie, verschwommenes Sehen, Mouches volantes oder Rötung, die auf eine Endophthalmitis oder eines der oben genannten Ereignisse hinweisen, unverzüglich zu melden, um eine rasche und angemessene Behandlung zu ermöglichen.

Anstieg des Augeninnendrucks

Im Zusammenhang mit der Behandlung mit Inhibitoren des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (*vascular endothelial growth factor*, VEGF), einschließlich Bevacizumab gamma, wurde nach der Injektion (bis zu 60 Minuten) ein Anstieg des Augeninnendrucks festgestellt (siehe Abschnitt 4.8). Sowohl der Augeninnendruck als auch die Perfusion des Sehnervenkopfes müssen vor und nach der intravitrealen Injektion mit Lytenava überwacht und entsprechend behandelt werden.

Bei Patienten mit einem schlecht eingestellten Glaukom ist besondere Vorsicht geboten (das Arzneimittel darf nicht injiziert werden, solange der Augeninnendruck ≥ 30 mmHg beträgt).

Beidseitige Behandlung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Bevacizumab gamma bei gleichzeitiger Verabreichung in beide Augen wurden nicht untersucht. Wird eine beidseitige Behandlung gleichzeitig durchgeführt, könnte dies aufgrund einer erhöhten Exposition zu einem erhöhten Potenzial für unerwünschte Ereignisse führen, sowohl okulär als auch systemisch.

Immunogenität

Da es sich um ein therapeutisches Protein handelt, besteht die Möglichkeit einer Immunogenität im Zusammenhang mit Bevacizumab gamma. Die Patienten sollen angewiesen werden, ihren Arzt zu informieren, wenn sie Symptome wie Augenschmerzen oder verstärktes Unwohlsein, zunehmende

Augenrötung, verschwommenes Sehen oder vermindertes Sehvermögen, eine erhöhte Anzahl kleiner Partikel im Gesichtsfeld oder eine erhöhte Lichtempfindlichkeit entwickeln.

Gleichzeitige Anwendung anderer Anti-VEGF (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor) Arzneimittel

Es liegen keine Daten über eine gleichzeitige Anwendung von Bevacizumab gamma mit anderen Anti-VEGF-Arzneimitteln im selben Auge vor. Bevacizumab gamma soll nicht gleichzeitig mit anderen Anti-VEGF-Arzneimitteln (systemisch oder okular) angewendet werden.

Aussetzung der Behandlung

In folgenden Fällen soll die Dosis ausgesetzt und die Behandlung bis zur nächsten geplanten Behandlung nicht wieder aufgenommen werden:

- bei Abnahme der bestmöglich korrigierten Sehschärfe (*best-corrected visual acuity*, BCVA) um ≥ 30 Buchstaben im Vergleich zur letzten gemessenen Sehschärfe;
- ein Netzhautabriss;
- eine subretinale Blutung im Zentrum der Fovea oder wenn die Größe der Blutung ≥ 50 % des gesamten Läsionsbereichs beträgt;
- ein Augennendruck von ≥ 30 mmHg
- Thromboembolie, einschließlich Myokardinfarkt (MI), akutes Koronarsyndrom (*acute coronary syndrome*, ACS), Schlaganfall, tiefe Venenthrombose (TVT) und Lungenembolie (*pulmonary embolism*, PE)
- innerhalb der vorausgehenden oder nächsten 28 Tage durchgeführte oder geplante Operation im Auge.

Einriss des retinalen Pigmentepithels

Zu den Risikofaktoren im Zusammenhang mit der Entstehung eines Einrisses des retinalen Pigmentepithels nach der Anti-VEGF-Therapie für nAMD gehört eine großflächige und/oder hohe Ablösung des retinalen Pigmentepithels. Bei Beginn der Therapie mit Bevacizumab gamma ist bei Patienten mit diesen Risikofaktoren für Einrisse des retinalen Pigmentepithels Vorsicht geboten.

Rhegmatogene Netzhautablösung oder Makulalöcher

Die Behandlung soll bei Patienten mit rhegmatogener Netzhautablösung oder Auftreten von Makulalöchern im Stadium 3 oder 4 abgebrochen werden.

Systemische Wirkungen nach intravitrealer Anwendung

Nach intravitrealer Injektion von VEGF-Inhibitoren wurde über das Auftreten von nicht-okularen Blutungen und arterielle thromboembolische Ereignisse berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Es liegen nur begrenzte Daten zur Sicherheit bei der Behandlung von Patienten mit nAMD vor, die in den vorangegangenen 3 Monaten einen Schlaganfall, transitorische ischämische Attacken oder einen Myokardinfarkt erlitten hatten. Bei der Behandlung solcher Patienten ist Vorsicht geboten.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Aufgrund der Elimination von Bevacizumab sind keine Wechselwirkungen zu erwarten. Bevacizumab gamma soll jedoch nicht gleichzeitig mit anderen systemischen oder okularen Anti-VEGF-Arzneimitteln verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollen während der Behandlung mit Bevacizumab gamma und bei Abbruch der Behandlung mit Bevacizumab gamma für mindestens drei Monate nach der letzten Dosis eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Bevacizumab gamma bei Schwangeren vor. Basierend auf tierexperimentellen Studien mit anderen Anti-VEGF-Arzneimitteln kann die Behandlung mit Bevacizumab gamma ein Risiko für die fötale Entwicklung des menschlichen Embryos darstellen. Daher soll Bevacizumab gamma während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der potenzielle Nutzen überwiegt das potenzielle Risiko für den Fötus.

Stillzeit

Es liegen keine Daten zum Vorhandensein von Bevacizumab gamma in der Muttermilch, zu den Auswirkungen von Bevacizumab gamma auf den gestillten Säugling oder zu den Auswirkungen von Bevacizumab gamma auf die Milchproduktion/-fluss vor. Ein Risiko für das gestillte Neugeborene/den gestillten Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Lytenava verzichtet werden soll. Dabei sind sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es wurden keine Reproduktions- oder Fertilitätsstudien mit Bevacizumab gamma durchgeführt. Es wurde gezeigt, dass die VEGF-Hemmung die Follikelentwicklung, die Gelbkörperfunktion und die Fertilität beeinflusst (siehe Abschnitt 5.3). Auswirkungen auf die Eierstöcke können auf die direkten Auswirkungen der durch VEGF verursachten lokalen Hemmung der aktiven Angiogenese zurückgeführt werden, die in den Eierstöcken in umfangreichem Maße stattfindet.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Lytenava hat aufgrund möglicher vorübergehender Sehstörungen nach der intravitrealen Injektion und der damit verbundenen Augenuntersuchung einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten dürfen erst dann wieder Fahrzeuge führen oder Maschinen bedienen, wenn diese vorübergehenden Sehstörungen abgeklungen sind.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die meisten Nebenwirkungen, die nach der Verabreichung von Bevacizumab gamma berichtet wurden, stehen im Zusammenhang mit dem intravitrealen Injektionsverfahren. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Bindehautblutung (5,0 %), Mouches volantes (1,5 %), Augenschmerzen (1,2 %) und erhöhter intraokulärer Druck (1,2 %). Weniger häufig berichtete, aber schwerwiegendere Nebenwirkungen waren Anstieg des Augeninnendrucks (0,6 %), vorübergehende Blindheit (0,3 %), Endophthalmitis (0,3 %) und intraokuläre Entzündung (0,3 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Insgesamt 341 Patienten aus zwei randomisierten und einer offenen klinischen Studie wurden mit der empfohlenen Dosis von 1,25 mg behandelt. Die in klinischen Studien mit Bevacizumab gamma berichteten Nebenwirkungen sind in Tabelle 1 unten aufgeführt.

Die Nebenwirkungen sind entsprechend den MedDRA-Systemorganklassen aufgeführt. Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die Nebenwirkungen nach Häufigkeit sortiert, wobei die häufigsten Nebenwirkungen zuerst genannt werden. Die Häufigkeitskategorien für jede Nebenwirkung basieren auf der folgenden Konvention: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), sehr selten ($< 1/10\ 000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1 Häufigkeit der Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Endophthalmitis
Erkrankungen des Immunsystems		Iodallergie
Augenerkrankungen	Mouches volantes Augenschmerzen Bindehautblutung	Einriss des retinalen Epithelpigmentes, Glaskörperblutung, Iritis, Hornhautnarbe, Keratopathie, Keratitis punctata, vorübergehende Blindheit, Glaskörperablösung, Photopsie, Augenbeschwerden, Hornhautabschürfung, Augenreizung, Augenjucken, Trockenes Auge, Okuläre Hyperämie
Untersuchungen	erhöhter intraokularer Druck	

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Arzneimittelklasse-bezogene Nebenwirkungen

Nach intravitrealer Anwendung von VEGF-Inhibitoren besteht ein theoretisches Risiko arterieller thromboembolischer Ereignisse, einschließlich Schlaganfall und Myokardinfarkt. In den klinischen Studien mit Bevacizumab gamma bei Patienten mit nAMD wurde eine niedrige Inzidenzrate arterieller thromboembolischer Ereignisse beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung mit einem größeren als dem empfohlenen Injektionsvolumen kann den Augeninnendruck erhöhen. Im Falle einer Überdosierung muss daher der Augeninnendruck überwacht und, falls dies von der behandelnden medizinischen Fachkraft für notwendig erachtet wird, eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ophthalmika, antineovaskuläre Mittel, ATC-Code: S01LA08

Wirkmechanismus

Bevacizumab-Gamma ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler IgG1-Antikörper (*monoclonal antibody*, mAb), der gegen den humanen vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichtet ist.

Bevacizumab gamma bindet an VEGF und verhindert die Interaktion von VEGF mit seinen Rezeptoren (Flt-1 und KDR) auf der Oberfläche der endothelialen Zellen. Bevacizumab gamma ist ein humaner VEGF-Inhibitor, der an alle Isoformen von VEGF-A bindet und dadurch die Interaktion mit den Rezeptoren VEGFR-1 und VEGFR-2 verhindert. Durch die Hemmung von VEGF-A unterdrückt Bevacizumab gamma die Proliferation von endothelialen Zellen, die Neovaskularisation und die Gefäßpermeabilität. Die Hemmung der Angiogenese hemmt das Wachstum von abnormen Blutgefäßen im hinteren Teil des Auges.

Pharmakodynamische Wirkungen

Neovaskuläre AMD

In der NORSE-TWO-Studie waren die anatomischen Parameter im Zusammenhang mit dem Austreten von Blut und Flüssigkeit, die die choroidale Neovaskularisation (CNV) kennzeichnen, Teil der Beurteilungen der Krankheitsaktivität. Bei Patienten, die monatliche intravitreale Injektionen von 1,25 mg Bevacizumab gamma erhielten, wurde nach 11 Monaten eine mittlere Abnahme der zentralen Netzhautdicke (*central retinal thickness*, CRT) um 119,7 Mikrometer im Vergleich zum Ausgangswert beobachtet.

Immunogenität

Es wurden keine Hinweise auf einen Einfluss von Anti-Wirkstoff-Antikörpern (*antidrug antibodies*, ADA) auf die Pharmakokinetik, Wirksamkeit oder Sicherheit beobachtet, die Daten sind jedoch noch begrenzt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Bevacizumab gamma wurde in zwei randomisierten, multizentrischen, doppelblinden, aktiv kontrollierten Phase-III-Studien (NORSE ONE und NORSE TWO) bei Patienten mit nAMD untersucht. In der Studie NORSE ONE wurden sowohl Patienten mit zuvor behandelten als auch mit unbehandelten Studienaugen aufgenommen, und insgesamt 61 Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert (31 Patienten in der Bevacizumab gamma-Gruppe und 30 Patienten in der Ranibizumab-Gruppe). Das Alter der Patienten lag zwischen 61 und 97 Jahren, mit einem Durchschnittsalter von 79 Jahren; 97 % der Patienten waren über 65 Jahre alt. In der Studie NORSE TWO wurden Patienten mit unbehandelten Studienaugen aufgenommen, und insgesamt 228 Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert (113 Patienten in der Bevacizumab gamma-Gruppe und 115 Patienten in der Ranibizumab-Gruppe). Das Alter der Patienten lag zwischen 54 und 98 Jahren, mit einem Durchschnittsalter von 79 Jahren; 95 % der Patienten waren über 65 Jahre alt.

In beiden Studien wurde Patienten, die zur Behandlung mit Bevacizumab gamma randomisiert wurden, über einen Zeitraum von 12 Monaten monatlich eine Dosis von 1,25 mg mittels intravitrealer Injektion in das Studienauge verabreicht. Patienten, die in die Ranibizumab-Kontrollgruppe randomisiert wurden, wurde über einen Zeitraum von 3 Monaten (d. h. an den Tagen 0, 30 und 60) monatlich und anschließend alle 90 Tage (d. h. an den Tagen 150 und 240) eine Dosis von 0,5 mg mittels intravitrealer Injektion in das Studienauge verabreicht; was einer geringeren Dosierung als der zugelassenen entspricht. . Insgesamt wurden zur Beurteilung des primären Endpunktes 5 Injektionen im Ranibizumab-Arm mit 11 Injektionen im Bevacizumab-gamma-Arm verglichen. Der primäre Endpunkt wurde bei der Kontrolle im Monat 11 bewertet, d. h. etwa 30 Tage nach der letzten Bevacizumab-gamma-Dosis und 90 Tage nach der letzten Ranibizumab-Dosis.

Der primäre Endpunkt in beiden Studien war der Anteil der Patienten, die von Studienbeginn bis Monat 11 eine Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) um ≥ 15 Buchstaben erreichten, gemessen anhand des Buchstaben-Scores der Studie zu diabetischer Retinopathie im frühen Behandlungsstadium (*early treatment diabetic retinopathy study*, ETDRS) wobei das primäre Ziel darin bestand, die Wirksamkeit von Bevacizumab gamma in einer nAMD-Population nachzuweisen. Die sekundären Endpunkte bewerteten die Veränderung der mittleren BCVA gegenüber dem Ausgangswert in Monat 11 und den Anteil der Patienten, bei denen die BCVA um weniger als 15 Buchstaben abnahm.

Ergebnisse

Der Anteil der Patienten in der NORSE-ONE-Studie, die von Studienbeginn bis Monat 11 eine Verbesserung der BCVA um ≥ 15 Buchstaben erreichten, betrug in den Bevacizumab-gamma- und Ranibizumab-Gruppen 7,7 % bzw. 20,8 % (Risikounterschied von 13,14 % [95 %-KI = -35,50 %; 7,65 %]). Basierend auf dem primären Endpunkt konnte in der NORSE-ONE-Studie die Überlegenheit von Bevacizumab gamma gegenüber Ranibizumab nicht nachgewiesen werden.

Die NORSE-TWO-Studie erreichte ihren primären Wirksamkeitsendpunkt, und die Wirksamkeit von Bevacizumab gamma wurde nachgewiesen. Der Anteil der Studienteilnehmer, die von Studienbeginn bis Monat 11 eine Verbesserung der BCVA um ≥ 15 Buchstaben erreichten, betrug in den Bevacizumab-gamma- und Ranibizumab-Gruppen 41,7 % bzw. 23,1 % (Risikounterschied von 18,59 % [95 %-KI = 4,42 %; 30,86 %]). Die primäre Wirksamkeitsanalyse zeigte statistische Signifikanz, und zwar zugunsten von Bevacizumab gamma.

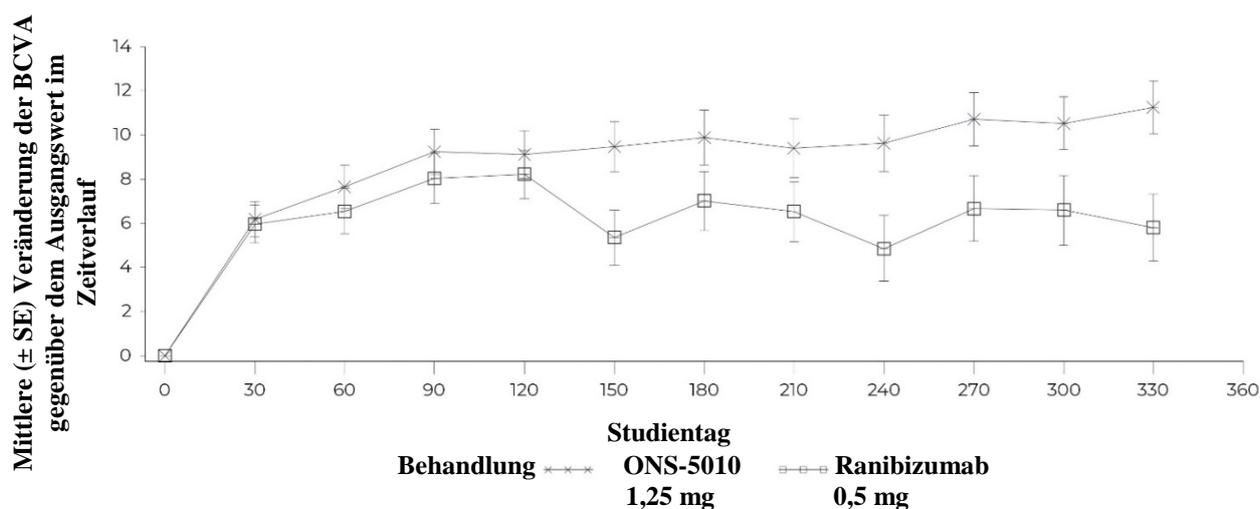
Die Wirksamkeit von Bevacizumab gamma wurde durch die Bewertung der Veränderung der mittleren BCVA von Studienbeginn bis Monat 11 weiter untermauert. Der Unterschied zwischen den Behandlungen und das entsprechende 95 %-KI betragen 3,805 (-0,016; 7,626) BCVA-Buchstaben.

Tabelle 2 Primäre und sekundäre Wirksamkeitsendpunkte in der Studie NORSE TWO – Responder-Analyse

	Ranibizumab (N = 115)	Bevacizumab gamma (N = 113)
Primärer Endpunkt		
Patienten, die nach 11 Monaten eine Verbesserung um ≥ 15 Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert erreichten, n/N (%)	24/104 (23,1)	45/108 (41,7)
Risikodifferenz		18,59 %
95 %-KI		4,42 %; 30,86 %
Sekundäre Endpunkte		
Mittlere Veränderung der BCVA von Studienbeginn bis Monat 11, Mittelwert (SD)	5,8 (14,80)	11,2 (12,19)

	Ranibizumab (N = 115)	Bevacizumab gamma (N = 113)
Differenz der Änderung der LS-Mittelwerte		3,805
95 %-KI		-0,016; 7,626
Patienten, die nach 11 Monaten eine Verbesserung um ≥ 10 Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert erreichten, n/N (%)	36/104 (34,6)	61/108 (56,5)
Risikodifferenz		21,87 %
95 %-KI		7,26 %; 34,87 %
Patienten, die nach 11 Monaten eine Verbesserung um ≥ 5 Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert erreichten, n/N (%)	53/104 (51,0)	74/108 (68,5)
Risikodifferenz		17,56 %
95 %-KI		3,15 %; 30,52 %
Patienten, die nach 11 Monaten eine Verschlechterung um < 15 Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert aufwiesen, n/N (%)	86/104 (82,7)	101/108 (93,5)
Risikodifferenz		10,83 %
95 %-KI		1,68 %; 20,44 %

Abbildung 1 NORSE TWO – Veränderung der bestkorrigierten Sehschärfe gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf*



*ONS-5010 (Bevacizumab gamma) wurde über einen Zeitraum von 12 Monaten monatlich verabreicht; Ranibizumab wurde über einen Zeitraum von 3 Monaten einmal pro Monat (d. h. an den Tagen 0, 30 und 60) und anschließend alle 90 Tage (d. h. an den Tagen 150 und 240) verabreicht. Insgesamt wurden zur Beurteilung der Wirksamkeitsendpunkte 5 Injektionen im Ranibizumab-Arm mit 11 Injektionen im ONS-5010-Arm verglichen.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Bevacizumab gamma eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der neovaskulären AMD gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bevacizumab gamma wird intravitreal verabreicht, um lokale Wirkungen im Auge zu entfalten.

Nach einer Einzeldosis von 2 mg/kg intravenöser Infusion von Bevacizumab gamma bei 45 gesunden männlichen Probanden wurde die höchste Serumkonzentration nach 2 Stunden erreicht. Die geometrischen Mittelwerte für C_{max} und Gesamtexposition (AUC_{0-t}) betragen 40 µg/ml bzw. 12 148 h•µg/ml.

Im Allgemeinen war die Serum-PK nach intravitrealer Verabreichung von Bevacizumab gamma deutlich niedriger als nach intravenöser Verabreichung. Anhand der generierten klinischen Daten konnten keine pharmakokinetischen Parameter näher charakterisiert werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In einer Überprüfung der präklinischen Sicherheitsbewertung von Bevacizumab hatten weibliche Javaneraffen, denen über einen Zeitraum von 13 Wochen zweimal wöchentlich intravenös Bevacizumab verabreicht wurde, bei einer Dosis von ≥ 10 mg/kg ein verringertes Ovarialgewicht und ein mikroskopisches Korrelat des Fehlens von Gelbkörpern, das nach einer vierwöchigen Erholungsphase reversibel war. Auswirkungen auf die Eierstöcke können auf die direkten Auswirkungen der lokalen Hemmung von VEGF auf die aktive Angiogenese zurückgeführt werden, die in den Eierstöcken in umfangreichem Maße stattfindet.

Es liegen keine Daten zur Karzinogenität oder Mutagenität vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat
Dinatriumphosphat
 α,α -Trehalosedihydrat
Polysorbat 20 (E 432)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank aufbewahren (2° C – 8° C).

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Die ungeöffnete Durchstechflasche kann bis zu 12 Stunden außerhalb des Kühlschranks bei einer Temperatur unter 25 °C aufbewahrt werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Lytenava 25 mg/ml Injektionslösung enthält 0,3 ml Lösung mit 7,5 mg Bevacizumab gamma in einer 2-ml-Durchstechflasche (Typ-1-Glas) mit einem Gummistopfen (Butylkautschuk).

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche.

6.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Lösung soll nach der Entnahme aus dem Kühlschrank und vor der Anwendung visuell überprüft werden. Wenn Partikel sichtbar sind oder eine Trübung zu erkennen ist, darf die Durchstechflasche nicht verwendet werden, und es müssen geeignete Ersatzverfahren eingehalten werden.

Der Inhalt der Durchstechflasche ist steril und nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt. Nicht verwenden, wenn die Verpackung oder die Durchstechflasche beschädigt oder das Verfallsdatum überschritten ist.

Die Durchstechflasche enthält mehr als die empfohlene Dosis von 1,25 mg. Die Injektion des gesamten Volumens der Durchstechflasche könnte zu einer Überdosierung führen. Überschüssiges Arzneimittel und etwaige Luftblasen sollen vor der Injektion sorgfältig aus der Spritze entfernt werden. Die Injektionsdosis muss auf die Dosismarkierung von 0,05 ml eingestellt werden (1,25 mg Bevacizumab gamma). Es ist sicherzustellen, dass die Injektion unmittelbar nach der Vorbereitung der Dosis verabreicht wird.

Wenden Sie zur Durchführung der nachstehenden Vorbereitungsschritte ein aseptisches Verfahren an:

1. Bereiten Sie die intravitreale Injektion mit den folgenden empfohlenen, im Handel erhältlichen Medizinprodukten für den einmaligen Gebrauch vor (nicht enthalten):

- Sterile 5-µm-Filternadel, 18 Gauge × 1½ Zoll (Mikrofilter aus Acryl-Copolymer; Nadel aus Polycarbonat/Edelstahl 304 oder Äquivalent)
 - Sterile silikonfreie 1-ml-Spritze mit Markierung zur Abmessung von 0,05 ml (Polypropylen/Polyethylen oder Äquivalent)
 - Sterile Injektionsnadel, 30 Gauge × ½ Zoll (Polypropylen/Edelstahl oder Äquivalent)
 - Alkoholtupfer
2. Desinfizieren Sie vor der Entnahme die Außenfläche des Gummistopfens der Durchstechflasche.
 3. Setzen Sie die 5-µm-Filternadel unter Anwendung eines aseptischen Verfahrens auf die 1-ml-Spritze auf.
 4. Drücken Sie die Filternadel durch die Mitte des Stopfens der Durchstechflasche und stellen Sie sicher, dass die Spitze der Nadel in der Lytenava-Lösung verbleibt, um die Wahrscheinlichkeit für die Entstehung von Luftblasen zu verringern.
 5. Ziehen Sie den Inhalt von Lytenava auf, um sicherzustellen, dass eine vollständige Dosis in der Spritze vorbereitet werden kann. Dabei ist die Durchstechflasche aufrecht stehend zu halten und leicht zu neigen, um die Entnahme einer ausreichenden Menge zu erleichtern.
 6. Achten Sie darauf, dass der Spritzenkolben beim Aufziehen von Lytenava ausreichend zurückgezogen wird, um die Entnahme einer ausreichenden Menge für die Vorbereitung einer 0,05-ml-Injektion zu gewährleisten.
 7. Die Filternadel muss nach Entnahme des Inhalts der Durchstechflasche entsorgt werden und darf nicht für die intravitreale Injektion verwendet werden.
 8. Bringen Sie eine sterile Injektionsnadel mit 30 Gauge × ½ Zoll fest an der Spritze an, indem Sie sie fest auf den Spritzenansatz schrauben. Entfernen Sie vorsichtig die Nadelschutzkappe, indem Sie sie gerade abziehen. Wischen Sie die Nadel zu keinem Zeitpunkt ab.
 9. Halten Sie die Spritze so, dass die Nadel nach oben zeigt. Wenn Luftblasen vorhanden sind, klopfen Sie vorsichtig mit Ihrem Finger gegen die Spritze, bis die Luftblasen nach oben steigen.
 10. Halten Sie die Spritze auf Augenhöhe und schieben den Spritzenkolben vorsichtig vor, bis die Spitze des Spritzenkolbens auf einer Höhe mit der Linie der 0,05-ml-Markierung der Spritze liegt.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Outlook Therapeutics Limited
 10 Earlsfort Terrace
 Dublin 2
 D02 T380
 Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/24/1798/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. Mai 2024

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE
BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER
(DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE
VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Texas, LLC
3939 Biomedical Way
College Station, Texas (TX) 77845
Vereinigte Staaten (USA)

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-

Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor dem Inverkehrbringen von Lytenava in jedem Mitgliedstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) mit der zuständigen nationalen Behörde den Inhalt und das Format des Informationsprogramms, einschließlich Kommunikationsmedien, Abgabemodalitäten und anderer Aspekte des Programms, absprechen.

Das Informationsprogramm zielt darauf ab, Patienten/Betreuungspersonen angemessen über die Risiken von Lytenava, die wichtigsten Anzeichen und Symptome dieser Risiken sowie darüber zu informieren, wann sie sich dringend an ihren Arzt wenden müssen. Ziel des Informationsprogramms ist es, die Risiken und daraus resultierenden Komplikationen zu minimieren, indem zu sofortigem Handeln angehalten wird.

Der MAH stellt sicher, dass in sämtlichen Mitgliedstaaten, in denen Lytenava in Verkehr gebracht wird, alle Patienten und ihre Betreuungspersonen, von denen zu erwarten ist, dass sie Lytenava ausgesetzt werden bzw. mit diesem in Berührung kommen, Zugang zu den folgenden Informationspaketen haben oder diese bereitgestellt bekommen:

- Informationspaket für Patienten

Das Informationspaket für Patienten besteht aus der Packungsbeilage und einem Leitfaden für Patienten/Betreuungspersonen. Der Patientenleitfaden wird in schriftlicher Form und im Audioformat zur Verfügung gestellt und umfasst die folgenden Schlüsselemente:

- Eine Beschreibung der neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration (nAMD)
- Eine Beschreibung von Lytenava, wie es wirkt und was von der Behandlung mit Lytenava zu erwarten ist
- Eine Beschreibung der wichtigsten Anzeichen und Symptome der mit Lytenava verbundenen Hauptrisiken, d. h. der infektiösen Endophthalmitis
- Eine Beschreibung, wann dringend ein Arzt aufzusuchen ist, wenn Anzeichen und Symptome dieser Risiken auftreten
- Empfehlungen für eine angemessene Versorgung nach der Injektion

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lytenava 25 mg/ml Injektionslösung
Bevacizumab gamma

2. WIRKSTOFF(E)

1 ml enthält 25 mg Bevacizumab gamma. Jede Durchstechflasche enthält 7,5 mg Bevacizumab gamma in 0,3 ml Lösung.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: α , α -Trehalosedihydrat, Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat, Dinatriumhydrogenphosphat, Polysorbat 20 (E 432), Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

1 × 0,3-ml-Durchstechflasche
7,5 mg/0,3 ml
Einzeldosis: 1,25 mg/0,05 ml. Überschüssiges Volumen ist zu entfernen.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Intravitreale Anwendung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank aufbewahren (2° C – 8° C).
Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Outlook Therapeutics Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/24/1798/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-BARCODE mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Lytenava 25 mg/ml Injektion
Bevacizumab gamma
Intravitreale Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

7,5 mg/0,3 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Lytenava 25 mg/ml Injektionslösung Bevacizumab gamma

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Lytenava und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Lytenava beachten?
3. Wie ist Lytenava anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Lytenava aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Lytenava und wofür wird es angewendet?

Was ist Lytenava?

Lytenava enthält den Wirkstoff Bevacizumab gamma, der zu einer Gruppe von Arzneimitteln gehört, die als antineovaskuläre Mittel bezeichnet werden.

Wofür wird Lytenava angewendet?

Lytenava wird bei Erwachsenen zur Behandlung einer Augenerkrankung angewendet, die als neovaskuläre (feuchte) altersbedingte Makuladegeneration (nAMD) bezeichnet wird. Diese Augenerkrankung zeichnet sich durch eine abnorme Bildung und ein abnormales Wachstum von Blutgefäßen unter der Makula (dem „gelben Fleck“) aus. Die Makula ist der zentrale Teil der Netzhaut im hinteren Teil des Auges und ist für das scharfe Sehen verantwortlich. Durch das abnorme Wachstum und die abnormale Bildung von Blutgefäßen können Flüssigkeit oder Blut in das Auge austreten und die Funktion der Makula beeinträchtigen.

Wie wirkt Lytenava?

Lytenava haftet sich gezielt an ein im Auge vorhandenes Protein an (bindet an dieses), den sogenannten humanen vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor A (VEGF-A). Ist dieser Wachstumsfaktor im Übermaß vorhanden, verursacht er ein abnormes Wachstum der Blutgefäße im Auge, wodurch das Sehvermögen beeinträchtigt werden kann. Durch Bindung an diesen Wachstumsfaktor kann Lytenava seine Wirkungen blockieren und abnormes Wachstum verhindern. Dies kann dazu beitragen, Ihr Sehvermögen zu stabilisieren oder zu verbessern.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Lytenava beachten?

Sie dürfen Lytenava nicht erhalten,

- wenn Sie allergisch gegen Bevacizumab gamma oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- wenn Sie eine Infektion in Ihrem Auge oder in dessen umliegenden Bereichen haben

- wenn Sie eine Entzündung in Ihrem Auge haben
- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn eine dieser Bedingungen für Sie zutrifft.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Sprechen Sie vor der Anwendung von Lytenava mit Ihrem Arzt, wenn:

- Sie an einem Glaukom leiden, einer Augenerkrankung, die in der Regel durch hohen Augendruck verursacht wird
- Sie in der Vergangenheit Lichtblitze oder Flusen („Mouches volantes“) im Gesichtsfeld hatten oder bei Ihnen in der Vergangenheit Größe und Anzahl der Flusen (kleine, dunkle Formen, die sich im Gesichtsfeld bewegen) plötzlich zugenommen haben;
- Sie in der Vergangenheit blockierte Blutgefäße hatten, die durch ein Blutgerinnsel verursacht wurden, wie z. B. Herzinfarkt, Schlaganfall, Bildung von Blutgerinnseln in den tiefen Venen der Beine oder in der Lunge
- Sie in den letzten 4 Wochen einer Augenoperation unterzogen wurden oder in den nächsten 4 Wochen eine Augenoperation geplant ist
- Sie jemals an Augenkrankheiten gelitten haben oder am Auge behandelt wurden

Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn bei Ihnen Folgendes auftritt:

- plötzlicher Verlust des Sehvermögens
- Anzeichen einer Augeninfektion oder -entzündung, wie z. B.
 - Verschlechterung der Augenrötung oder verstärkte Augenbeschwerden
 - erhöhte Anzahl an Flusen („Mouches volantes“) im Gesichtsfeld oder Lichtempfindlichkeit
 - Augenschmerzen
 - verschwommenes Sehen oder vermindertes Sehvermögen

Es ist wichtig, dass Sie Folgendes wissen:

- Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lytenava bei einer Verabreichung in beide Augen gleichzeitig wurde nicht untersucht. Eine solche Anwendung kann das Risiko von Nebenwirkungen erhöhen.
- Injektionen mit Lytenava können innerhalb von 60 Minuten nach der Injektion zu einem vorübergehenden Anstieg des Augendrucks führen. Ihr Arzt wird dies nach jeder Injektion überwachen.
- Ihr Arzt wird Sie auf Faktoren untersuchen, die das Risiko eines Einreißen oder einer Ablösung einer der Schichten im hinteren Teil des Auges erhöhen.

Wenn andere Arzneimittel verabreicht werden, die ähnlich wie Lytenava wirken, besteht die Gefahr der Bildung von Blutgerinnseln, die Blutgefäße verstopfen können. Dies kann zu Herzinfarkt oder Schlaganfall führen. Da kleine Mengen des Arzneimittels ins Blut gelangen, besteht nach der Injektion von Lytenava in das Auge ein theoretisches Risiko solcher Ereignisse.

Ausführlichere Informationen zu Nebenwirkungen, die während der Lytenava-Therapie auftreten können, finden Sie in Abschnitt 4 („Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren

Die Anwendung von Lytenava bei Kindern und Jugendlichen wurde nicht untersucht und wird daher nicht empfohlen.

Anwendung von Lytenava zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden.

Schwangerschaft und Stillzeit

- Frauen, die schwanger werden könnten, müssen während der Behandlung und nach der letzten Injektion von Lytenava mindestens drei Monate lang eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden.

- Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Bevacizumab gamma bei Schwangeren vor. Lytenava wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen, es sei denn, der potenzielle Nutzen überwiegt das potenzielle Risiko für das ungeborene Kind. Wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, besprechen Sie dies mit Ihrem Arzt, bevor Sie mit der Behandlung mit Lytenava beginnen.
- Die Anwendung von Lytenava während der Stillzeit wird nicht empfohlen, da nicht bekannt ist, ob Bevacizumab gamma in die Muttermilch übergeht. Fragen Sie vor der Behandlung mit Lytenava Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nach der Behandlung mit Lytenava kann es bei Ihnen vorübergehend zu verschwommenem Sehen kommen. In diesem Fall dürfen Sie erst wieder Auto fahren oder Maschinen bedienen, wenn dies abgeklungen ist.

Lytenava enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Lytenava anzuwenden?

Lytenava wird von Ihrem Arzt als einzelne Injektion in Ihr Auge verabreicht. Die übliche Dosis einer Injektion beträgt 0,05 ml (darin enthalten sind 1,25 mg Bevacizumab gamma). Der zeitliche Abstand zwischen zwei in dasselbe Auge injizierten Dosen sollte etwa vier Wochen betragen.

Vor der Injektion wird Ihr Arzt Ihr Auge sorgfältig waschen, um Infektionen vorzubeugen. Ihr Arzt wird Ihnen außerdem eine lokale Betäubung zur Linderung oder Vorbeugung von Schmerzen verabreichen, die Sie möglicherweise im Zusammenhang mit der Injektion haben.

Die Behandlung beginnt mit einer Injektion von Lytenava alle 4 Wochen. Nach den ersten Behandlungen (etwa 3) wird Ihr Arzt die Häufigkeit weiterer Behandlungen bestimmen, indem er den Zustand Ihres Auges, wie z. B. Ihr Sehvermögen und die Gesundheit Ihres Auges, überwacht. .

Wie lange dauert die Behandlung mit Lytenava?

Hierbei handelt es sich um eine Langzeitbehandlung, die möglicherweise über Monate oder Jahre fortgeführt wird. Ihr Arzt wird bei Ihren regelmäßig geplanten Arztbesuchen überprüfen, ob die Behandlung wirksam ist. Ihr Arzt kann Ihre Augen auch zwischen Injektionen untersuchen. Wenn Sie Fragen dazu haben, wie lange Sie Lytenava erhalten werden, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

Wenn Sie eine Lytenava-Dosis versäumen

Wenn Sie eine Dosis versäumen, vereinbaren Sie so bald wie möglich einen neuen Termin bei Ihrem Arzt.

Vor dem Abbruch der Behandlung mit Lytenava

Wenn Sie in Erwägung ziehen, die Behandlung mit Lytenava abzubrechen, gehen Sie bitte zu Ihrem nächsten Termin und besprechen Sie dies mit Ihrem Arzt. Ihr Arzt wird Sie beraten und entscheiden, wie lange Sie mit Lytenava behandelt werden sollten. Wenn Sie die Behandlung abbrechen, kann dies Ihr Risiko eines Verlusts des Sehvermögens erhöhen, und Ihr Sehvermögen kann sich verschlechtern.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Nebenwirkungen der Lytenava-Injektion sind entweder auf das Arzneimittel selbst oder auf das Injektionsverfahren zurückzuführen und betreffen hauptsächlich das Auge.

Kontaktieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn bei Ihnen eine oder mehrere der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen auftreten:

- erhöhter Augendruck, der sofortiges Eingreifen erfordert (gelegentlich, kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)
 - schwerwiegende Entzündung im Inneren des Auges, die häufig durch Infektionen verursacht wird; dies wird als Endophthalmitis bezeichnet (gelegentlich, kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)
 - vorübergehende Blindheit (gelegentlich, kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)
- Symptome dieser schwerwiegenden Nebenwirkungen sind Schmerzen oder verstärkte Beschwerden im Auge, sich verschlechternde Augenrötung, verschwommenes Sehen oder vermindertes Sehvermögen, erhöhte Anzahl kleiner Teilchen in Ihrem Gesichtsfeld oder erhöhte Lichtempfindlichkeit.

Weitere mögliche Nebenwirkungen sind:

Häufig (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- kleine Partikel oder Flecken in Ihrem Sichtfeld (Flusen oder „Mouches volantes“)
- Augenschmerzen
- Blutung in der Schutzschicht, die das Auge bedeckt, der sogenannten Bindehaut (Bindehautblutung)
- erhöhter Augendruck

Gelegentlich (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Ablösung oder Einreißen einer der Schichten im hinteren Teil des Auges (Einriss des retinalen Pigmentepithels, Glaskörperablösung)
- Blutung im Auge
- Entzündung der Iris, des farbigen Teils des Auges (Iritis)
- Narbe der Hornhaut
- Entzündung oder Schädigung der Hornhaut, der klaren Schicht, die die Iris bedeckt (Keratopathie, Keratitis punctata)
- wahrgenommene Lichtblitze im Gesichtsfeld (Photopsie)
- Augenbeschwerden
- Hornhautkratzer (Hornhautabschürfung)
- Augenreizung
- Augenjucken
- trockenes Auge
- gerötetes Auge (okulare Hyperämie)
- Iodallergie

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Lytenava aufzubewahren?

Ihr Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal ist für die Aufbewahrung dieses Arzneimittels und die korrekte Entsorgung nicht verwendeter Arzneimittel verantwortlich. Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt.

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett der Durchstechflasche nach „verwendbar bis“ bzw. „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank aufbewahren (2° C - 8° C). Nicht einfrieren.

Die ungeöffnete Durchstechflasche kann bis zu 12 Stunden außerhalb des Kühlschranks bei einer Temperatur unter 25 °C aufbewahrt werden.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Lytenava enthält

- Der Wirkstoff ist Bevacizumab gamma. Ein ml enthält 25 mg Bevacizumab gamma. Jede Durchstechflasche enthält 7,5 mg Bevacizumab gamma in 0,3 ml Lösung. Daraus ergibt sich eine geeignete Menge, die ausreicht, um eine Einzeldosis von 0,05 ml, die 1,25 mg Bevacizumab gamma enthält, zu verabreichen.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat, Dinatriumhydrogenphosphat, α,α -Trehalosedihydrat, Polysorbat 20 (E432), Wasser für Injektionszwecke.

Wie Lytenava aussieht und Inhalt der Packung

Lytenava 25 mg/ml Injektionslösung (Injektion) ist farblos bis leicht braun.

Packung mit einer Durchstechflasche aus Glas mit einem Gummistopfen aus Butylkautschuk. Die Durchstechflasche ist nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

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

Hersteller

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Die Lösung soll nach der Entnahme aus dem Kühlschrank und vor der Anwendung visuell überprüft werden. Wenn Partikel sichtbar sind oder eine Trübung zu erkennen ist, darf die Durchstechflasche nicht verwendet werden, und es müssen geeignete Ersatzverfahren eingehalten werden.

Der Inhalt der Durchstechflasche ist steril und nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt. Nicht verwenden, wenn die Verpackung oder die Durchstechflasche beschädigt oder das Verfalldatum überschritten ist.

Die Durchstechflasche enthält mehr als die empfohlene Dosis von 1,25 mg. Die Injektion des gesamten Volumens der Durchstechflasche könnte zu einer Überdosierung führen. Überschüssiges Arzneimittel und etwaige Luftblasen sollen vor der Injektion sorgfältig aus der Spritze entfernt werden. Die Injektionsdosis muss auf die Dosismarkierung von 0,05 ml eingestellt werden (1,25 mg Bevacizumab gamma).

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Art der Anwendung

Lytenava ist nur zur intravitrealen Anwendung in einer Durchstechflasche zum einmaligen Gebrauch erhältlich. Jede Durchstechflasche darf nur zur Behandlung eines einzelnen Auges verwendet werden.

Wenden Sie zur Durchführung der nachstehenden Vorbereitungsschritte ein aseptisches Verfahren an:

1. Bereiten Sie die intravitreale Injektion mit den folgenden empfohlenen, im Handel erhältlichen Medizinprodukten für den einmaligen Gebrauch vor (nicht enthalten):
 - Sterile 5- μ m-Filternadel, 18 Gauge \times 1½ Zoll (Mikrofilter aus Acryl-Copolymer; Nadel aus Polycarbonat/Edelstahl 304 oder Äquivalent)
 - Sterile silikonfreie 1-ml-Spritze mit Markierung zur Abmessung von 0,05 ml (Polypropylen/Polyethylen oder Äquivalent)
 - Sterile Injektionsnadel, 30 Gauge \times ½ Zoll (Polypropylen/Edelstahl oder Äquivalent)
 - Alkoholtupfer
2. Desinfizieren Sie vor der Entnahme die Außenfläche des Gummistopfens der Durchstechflasche.
3. Setzen Sie die 5- μ m-Filternadel unter Anwendung eines aseptischen Verfahrens auf die 1-ml-Spritze auf.
4. Drücken Sie die Filternadel durch die Mitte des Stopfens der Durchstechflasche und stellen Sie sicher, dass die Spitze der Nadel in der Lytenava-Lösung verbleibt, um die Wahrscheinlichkeit für die Entstehung von Luftblasen zu verringern.
5. Ziehen Sie den gesamten Inhalt von Lytenava auf, um sicherzustellen, dass eine vollständige Dosis in der Spritze vorbereitet werden kann. Dabei ist die Durchstechflasche aufrecht stehend zu halten und leicht zu neigen, um die Entnahme einer ausreichenden Menge zu erleichtern.
6. Achten Sie darauf, dass der Spritzenkolben beim Aufziehen von Lytenava ausreichend zurückgezogen wird, um die Entnahme einer ausreichenden Menge für die Vorbereitung einer 0,05-ml-Injektion zu gewährleisten.
7. Die Filternadel muss nach Entnahme des Inhalts der Durchstechflasche entsorgt werden und darf nicht für die intravitreale Injektion verwendet werden.
8. Bringen Sie eine sterile Injektionsnadel mit 30 Gauge \times ½ Zoll fest an der Spritze an, indem Sie sie fest auf den Spritzenansatz schrauben. Entfernen Sie vorsichtig die Nadelschutzkappe, indem Sie sie gerade abziehen. Wischen Sie die Nadel zu keinem Zeitpunkt ab.
9. Halten Sie die Spritze so, dass die Nadel nach oben zeigt. Wenn Luftblasen vorhanden sind, klopfen Sie vorsichtig mit Ihrem Finger gegen die Spritze, bis die Luftblasen nach oben steigen.
10. Halten Sie die Spritze auf Augenhöhe und drücken Sie den Spritzenkolben vorsichtig herunter, bis die Spitze des Spritzenkolbens auf einer Höhe mit der Linie der 0,05-ml-Markierung der Spritze liegt.

Das intravitreale Injektionsverfahren muss unter aseptischen Bedingungen durchgeführt werden, einschließlich der Verwendung einer chirurgischen Handdesinfektion, steriler Handschuhe, eines sterilen Abdecktuchs und eines sterilen Lidspreizers (oder gleichwertiger Ausrüstung). Als Vorsichtsmaßnahme soll sterile Ausrüstung zur Durchführung einer Parazentese zur Verfügung

stehen. Die Krankengeschichte des Patienten im Hinblick auf Überempfindlichkeitsreaktionen muss vor der Durchführung des intravitrealen Verfahrens sorgfältig überprüft werden. Vor der Injektion sollen eine angemessene Anästhesie und ein topisches Breitband-Mikrobizid zur Desinfektion der periokulären Haut, des Augenlids und der Augenoberfläche verabreicht werden.

Die Injektionsnadel soll 3,5 mm bis 4,0 mm hinter dem Limbus in die Glaskörperhöhle eingeführt werden, dabei soll der horizontale Meridian vermieden und die Injektionsnadel in Richtung der Bulbusmitte gezielt werden. Das Injektionsvolumen von 0,05 ml wird dann langsam verabreicht; nachfolgende Injektionen sollen an einer anderen Stelle der Sklera erfolgen.

Nach einer intravitrealen Injektion müssen die Patienten angewiesen werden, alle Symptome, die auf Endophthalmitis hindeuten (z. B. Augenschmerzen, Rötung des Auges, Photophobie, verschwommenes Sehen), unverzüglich zu melden.