

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lytenava 25 mg/ml šķīdums injekcijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs ml šķīduma satur 25 mg gamma bevacizumaba* (*bevacizumab gamma*).

Katrs flakons satur 7,5 mg gamma bevacizumaba 0,3 ml šķīdumā. Tas nodrošina izmantojamo daudzumu, lai ievadītu vienreizēju 0,05 ml devu, kas satur 1,25 mg gamma bevacizumaba.

*Gamma bevacizumabs ir humanizēta monoklonāla antivielas, kas iegūta Ķīnas kāmjū olnīcu šūnās, izmantojot rekombinanto DNS tehnoloģiju.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija).

Bezkrāsains līdz viegli brūns šķīdums ar pH 6,1 un osmolalitāti 235–315 mOsm/kg.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Lytenava ir paredzēta lietošanai pieaugušajiem neovaskulāras (mitrās), ar vecumu saistītas makulas deģenerācijas (nVMD) ārstēšanai.

4.2. Devas un lietošanas veids

Šīs zāles drīkst ievadīt kvalificēts veselības aprūpes speciālists, kuram ir pieredze intravitreālu injekciju veikšanā.

Devas

Ieteicamā deva ir 1,25 mg, ko ievada intravitreālas injekcijas veidā ik pēc 4 nedēļām (reizi mēnesī). Tas atbilst 0,05 ml injekcijas tilpumam.

Ārstēšanu sāk ar vienu injekciju mēnesī, līdz sasniegts maksimālais redzes asums un/vai nav slimības aktivitātes pazīmju, t. i., nav redzes asuma izmaiņu vai nav citu slimības pazīmju un simptomu nepārtrauktas ārstēšanas laikā. Gamma bevacizumaba efektivitātes kinētika (skatīt 5.1. apakšpunktu) liecina, ka sākotnēji var būt nepieciešamas trīs vai vairāk secīgas ikmēneša injekcijas. Pēc tam veselības aprūpes speciālists var individualizēt ārstēšanas intervālus, pamatojoties uz slimības aktivitāti, ko novērtē pēc redzes asuma un/vai anatomiskajiem parametriem.

Pēc tam veselības aprūpes speciālistam ir jānosaka uzraudzības un ārstēšanas intervāli un tie jābalsta uz slimības aktivitāti, tostarp klīnisko izmeklēšanu, funkcionālo testēšanu vai attēlveidošanas tehnikām (piemēram, optiskās koherences tomogrāfiju vai fluoresceīna angiogrāfiju).

Ja vizuālie un anatomiskie rezultāti norāda, ka pacientam nav ieguvuma no turpmākas ārstēšanas, zāļu lietošana jāpārtrauc. Ārstēšana arī jāpārtrauc, ja ir klīniski indicēts (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Īpašas populācijas

Gados vecāki cilvēki

Pacientiem vecumā no 65 gadiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Nieru darbības traucējumi

Gamma bevacizumabs nav pētīts pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Pieejamie dati neliecina, ka pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ir nepieciešama devas pielāgošana.

Aknu darbības traucējumi

Gamma bevacizumabs nav pētīts pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Pieejamie dati neliecina, ka pacientiem ar aknu darbības traucējumiem būtu nepieciešama devas pielāgošana.

Pediatriskā populācija

Lytenava nav paredzēta lietošanai pediatriskajā populācijā nVMD ārstēšanai.

Ievadīšanas veids

Zāles ir paredzētas tikai intravitreālai lietošanai. Katru flakonu drīkst lietot tikai vienas acs ārstēšanai.

Tā kā flakonā (0,3 ml) tilpums ir lielāks par ieteicamo devu (0,05 ml), daļa no flakonā esošā tilpuma pirms lietošanas ir jāizvada.

Jānodrošina, ka injekcija tiek veikta uzreiz pēc devas sagatavošanas.

Intravitreāla injekcijas procedūra jāveic aseptiskos apstākļos, kas ietver ķirurģisko roku dezinfekciju, sterilus cimdus, sterilu pārklāju un sterilu plakstiņu pletēju (vai līdzvērtīgu instrumentu). Piesardzības nolūkā jābūt pieejamam sterilam paracentēzes aprīkojumam. Pirms intravitreālās procedūras veikšanas rūpīgi jāizvērtē, vai pacienta medicīniskajā anamnēzē nav paaugstinātas jutības reakcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pirms injekcijas jālieto atbilstoša anestēzija un plaša spektra lokāli lietojams baktericīds līdzeklis, lai dezinficētu periokulāro ādu, plakstiņu, kā arī acs virsmu.

Injekcijas adata jāievada stiklveida ķermenī 3,5–4,0 mm uz mugurpusi no limba, izvairoties no horizontālā meridiāna un vēršot to uz acs ābola centru. Pēc tam lēnām ievada 0,05 ml injekcijas tilpumu; turpmākām injekcijām jāizmanto cita sklēras vieta.

Norādījumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām

Pacienti ar aktīvām vai iespējamām acu vai periokulārām infekcijām.

Aktīvs intraokulārs iekaisums.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē ievadīto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Ar intravitreālu injekciju saistītas reakcijas

Intravitreālas injekcijas ir saistītas ar endoftalmītu, intraokulāru iekaisumu un tīklenes atslāpošanos/plīsumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ievadot zāles, vienmēr jāizmanto pareiza aseptiskas injekcijas tehnika.

Uzreiz pēc intravitreālas injekcijas ir jākontrolē, vai pacientiem nepaaugstinās intraokulārais spiediens. Atbilstoša kontrole var ietvert redzes nerva galvas perfūzijas pārbaudi vai tonometriju. Ja nepieciešams, jābūt pieejamam sterilam paracentēzes aprīkojumam. Turklāt pēc injekcijas pacienti jāuzrauga, lai infekcijas gadījumā būtu iespējama agrīna ārstēšana.

Pacientiem jānorāda, ka nekavējoties ir jāziņo par visiem simptomiem, piemēram, acs sāpēm, redzes zudumu, fotofobiju, redzes miglošanos, peldošiem punktiņiem redzes laukā vai apsārtumu, kas liecina par endoftalmītu vai kādu no iepriekš minētajiem notikumiem, lai varētu veikt tūlītēju un atbilstošu ārstēšanu.

Intraokulārā spiediena paaugstināšanās

Ārstējot ar asinsvadu endotēlija augšanas faktora (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) inhibitoriem, tostarp gamma bevacizumabu, pēc injekcijas (līdz 60 minūtēm) ir novērota intraokulārā spiediena paaugstināšanās (skatīt 4.8. apakšpunktu). Gan intraokulārais spiediens, gan redzes nerva perfūzija ir jākontrolē pirms un pēc intravitreālas injekcijas ar Lytenava un attiecīgi jāārstē.

Īpaši piesardzības pasākumi ir nepieciešami pacientiem ar slikti kontrolētu glaukomu (neinjicēt zāles, kamēr acs iekšējais spiediens ir ≥ 30 mmHg).

Abpusēja ārstēšana

Gamma bevacizumaba drošums un efektivitāte, ievadot abās acīs vienlaicīgi, nav pētīta. Ja vienlaicīgi tiek veikta abpusēja ārstēšana, pastiprinātas iedarbības dēļ var palielināties gan okulāro, gan sistēmisko blakusparādību iespējamība.

Imūngenitāte

Tā kā šis ir terapeitisks proteīns, lietojot gamma bevacizumabu, pastāv imūngenitātes iespējamība. Pacientiem jānorāda informēt ārstu, ja viņiem rodas tādi simptomi kā sāpes acī vai palielināts diskomforts, acs apsārtuma pasliktināšanās, neskaidra vai pavājināta redze, palielināts mazu daļiņu skaits redzes laukā vai paaugstināta jutība pret gaismu.

Citu anti-VEGF (asinsvadu endotēlija augšanas faktora) zāļu vienlaicīga lietošana

Nav pieejami dati par vienlaicīgu gamma bevacizumaba lietošanu ar citām anti-VEGF zālēm tajā pašā acī. Gamma bevacizumabu nedrīkst lietot vienlaicīgi ar citām anti-VEGF zālēm (sistēmiskām vai okulārām).

Ārstēšanas pārtraukšana

Deva jāatceļ un terapiju nedrīkst atsākt agrāk par nākamo plānoto ārstēšanu šādos gadījumos:

- labākā koriģētā redzes asuma (*best-corrected visual acuity*, BCVA) samazināšanās par ≥ 30 burtiem salīdzinājumā ar pēdējo redzes asuma novērtējumu;

- tīklenes plīsums;
- subretināla asiņošana, kas ietver centrālās bedrītes (*fovea*) centru, vai asiņošanas apmērs ir $\geq 50\%$ no kopējā bojājuma laukuma;
- intraokulārais spiediens ≥ 30 mmHg;
- tromboembolija, tostarp miokarda infarkts (MI), akūts koronārais sindroms (AKS), insults, dziļo vēnu tromboze (DVT) un plaušu embolija (PE);
- veikta vai plānota intraokulāra operācija iepriekšējo vai nākamo 28 dienu laikā.

Tīklenes pigmentepitēlija plīsums

Riska faktori, kas saistīti ar tīklenes pigmentepitēlija plīsuma rašanos pēc nVMD ārstēšanas ar anti-VEGF līdzekļiem, ietver plašu un/vai izteiktu tīklenes pigmentepitēlija atslāņošanu. Sākot gamma bevacizumaba terapiju, pacientiem, kuriem ir šie tīklenes pigmentepitēlija plīsumu riska faktori, jāievēro piesardzība.

Regmatogēna tīklenes atslāņošanās vai makulas caurumi

Ārstēšana jāpārtrauc pacientiem ar regmatogēnu tīklenes atslāņošanu vai 3. vai 4. stadijas makulas caurumiem.

Sistēmiskā ietekme pēc intravitreālas lietošanas

Pēc VEGF inhibitoru intravitreālas injekcijas ir ziņots par ne-okulāro asiņošanu un arteriāliem trombemboliskiem notikumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Dati par drošumu tādu nVMD pacientu ārstēšanā, kuriem pēdējo trīs mēnešu laikā ir bijis insults, pārejoša išēmiska lēkme vai miokarda infarkts, ir ierobežoti. Ārstējot šādus pacientus, jāievēro piesardzība.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) vienā devā, t. i., būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti. Ņemot vērā bevacizumaba elimināciju, mijiedarbība nav sagaidāma. Tomēr gamma bevacizumabu nedrīkst lietot vienlaicīgi ar citām sistēmiskām vai okulārām anti-VEGF zālēm (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā ir jālieto efektīva kontracepcija ārstēšanas laikā ar gamma bevacizumabu un vismaz trīs mēnešus pēc pēdējās devas, pārtraucot ārstēšanu ar gamma bevacizumabu.

Grūtniecība

Nav datu par gamma bevacizumaba lietošanu grūtniecēm. Pamatojoties uz pētījumiem ar dzīvniekiem, lietojot citas anti-VEGF zāles, gamma bevacizumaba lietošana var radīt risku cilvēka embrija/augļa attīstībai. Tāpēc gamma bevacizumabu nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien potenciālais ieguvums neatsver potenciālo risku auglim.

Barošana ar krūti

Nav pieejami dati par gamma bevacizumaba klātbūtni cilvēka pienā, gamma bevacizumaba ietekmi uz zīdāini, kas barots ar krūti, vai gamma bevacizumaba ietekmi uz piena veidošanos/izdalīšanos. Nevar izslēgt risku jaundzimušajam/zīdāinim, kas barots ar krūti. Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt terapiju/atturēties no terapijas ar Lytenava jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Pētījumi par ietekmi uz fertilitāti ar gamma bevacizumabu netika veikti. Ir pierādīts, ka VEGF inhibīcija ietekmē folikulāro attīstību, *corpus luteum* funkciju un fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Ietekmi uz olnīcām var saistīt ar tiešu VEGF lokālas inhibīcijas rezultātu uz aktīvo angiogēnēzi, kas ir ļoti izteikta olnīcās.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Lytenava maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus iespējamu īslaicīgu vizuālu traucējumu dēļ pēc intravitreālas injekcijas un ar to saistītās acu apskates. Pacienti nedrīkst vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus, kamēr šie īslaicīgie vizuālie traucējumi nav mazinājušies.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Lielākā daļa nevēlamo blakusparādību, par kurām ziņots pēc gamma bevacizumaba ievadīšanas, ir saistītas ar intravitreālo injekcijas procedūru. Visbiežāk ziņotās blakusparādības bija konjunktīvas asiņošana (5,0 %), peldoši punktiņi redzes laukā (1,5 %), sāpes acīs (1,2 %) un paaugstināts intraokulārais spiediens (1,2 %). Retāk ziņots, bet nopietnākas nevēlamās blakusparādības bija intraokulārā spiediena paaugstināšanās (0,6 %), pārejošs aklums (0,3 %), endoftalmīts (0,3 %), intraokulārais iekaisums (0,3 %).

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Kopumā 341 pacients no diviem nejaušinātiem un viena atklāta tipa klīniskā pētījuma tika ārstēts ar ieteicamo devu 1,25 mg. Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots gamma bevacizumaba klīniskajos pētījumos, ir uzskaitītas turpmāk 1. tabulā.

Nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai. Katrā orgānu sistēmu klasē nevēlamās blakusparādības norādītas pēc to biežuma, sākot ar visbiežākajām. Nevēlamo blakusparādību sastopamības biežuma iedalījums ir šāds: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. Nevēlamo blakusparādību biežums

Orgānu sistēmu klase	Bieži	Retāk
Infekcijas un infestācijas		Endoftalmīts
Imūnās sistēmas traucējumi		Alerģija pret jodu
Acu bojājumi	Peldoši punktiņi redzes laukā, sāpes acī, konjunktīvas asiņošana.	Tīklenes pigmentepitēlija plīsums, stiklveida ķermeņa asiņošana, intraokulārs iekaisums, radzenes rētošanās, keratopātija, punktveida keratīts, pārejošs aklums, stiklveida ķermeņa atdalīšanās, fotopsija, nepatīkama sajūta acīs, radzenes abrāzija, acu kairinājums, acs nieze, acu sausums, okulārā hiperēmija.
Izmeklējumi	Paaugstināts intraokulārais spiediens	

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Ar zāļu klasi saistītas blakusparādības

Pastāv teorētisks arteriālu trombembolisku notikumu, tostarp insulta un miokarda infarkta, risks pēc VEGF inhibitoru intravitreālas lietošanas. Gamma bevacizumaba klīniskajos pētījumos pacientiem ar nVMD tika novērots zems arteriālo tromboembolisko notikumu sastopamības rādītājs (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pārdozēšana, kas pārsniedz ieteicamo injekcijas tilpumu, var paaugstināt intraokulāro spiedienu. Pārdozēšanas gadījumā ir jākontrolē intraokulārais spiediens un, ja ārstējošais veselības aprūpes speciālists to uzskata par nepieciešamu, ir jāuzsāk atbilstoša ārstēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: oftalmoloģiskie līdzekļi, antineovaskularizācijas līdzekļi, ATĶ kods: S01LA08

Darbības mehānisms

Gamma bevacizumabs ir rekombinanta humanizēta IgG1 monoklonāla antivielu (mAb) cilvēka asinsvadu endotēlija augšanas faktora (VEGF) ārstēšanai.

Gamma bevacizumabs saista VEGF un novērš VEGF mijiedarbību ar tā receptoriem (Flt-1 un KDR) uz endotēlija šūnu virsmas. Gamma bevacizumabs ir cilvēka VEGF inhibitors, kas saistās ar visām VEGF-A izoformām, tādējādi novēršot mijiedarbību ar receptoriem VEGFR-1 un VEGFR-2. Inhibējot VEGF-A, gamma bevacizumabs novērš endotēlija šūnu proliferāciju, neovaskularizāciju un asinsvadu caurlaidību. Angiogēnēzes inhibīcija darbojas, bloķējot patoloģisko asinsvadu augšanu acs aizmugurējā daļā.

Farmakodinamiskā iedarbība

Neovaskulārā VMD

NORSE TWO pētījumā anatomiskie parametri, kas saistīti ar asins un šķidruma noplūdi, kas raksturo horoidālo neovaskularizāciju (CNV), bija daļa no slimības aktivitātes novērtējumiem. Pacientiem, kuri saņēma 1,25 mg gamma bevacizumabu intravitreālas injekcijas mēnesī, 11. mēnesī tika novērots vidējais tīklenes centrālā biezuma (*central retinal thickness*, CRT) samazinājums par 119,7 mikroniem salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli.

Imūngenitāte

Netika novēroti nekādi pierādījumi par antivielu pret zālēm (*anti-drug antibodies*, ADA) ietekmi uz farmakokinētiku, efektivitāti vai drošumu, tomēr dati vēl aizvien ir ierobežoti.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Gamma bevacizumaba efektivitāte un drošums tika novērtēti divos nejaušinātos, daudzcentru, divkārši maskētos, aktīvi kontrolētos III fāzes pētījumos (NORSE ONE un NORSE TWO) pacientiem ar nVMD. NORSE ONE pētījumā tika iesaistīti gan pacienti ar iepriekš ārstētām, gan iepriekš neārstētām acīm, un kopumā 61 pacients tika nejaušināti iedalīts attiecībā 1:1 (31 pētāmā persona bevacizumaba grupā un 30 pētāmās personas ranibizumaba grupā). Pacientu vecums svārstījās no 61 līdz 97 gadiem, vidējais vecums bija 79 gadi; 97 % pacientu bija vecāki par 65 gadiem. NORSE TWO pētījumā tika iekļautas iepriekš neārstētas acis, un kopumā 228 pacienti tika nejaušināti iedalīti attiecībā 1:1 (113 pētāmās personas gamma bevacizumaba grupā un 115 pētāmās personas ranibizumaba grupā). Pacientu vecums svārstījās no 54 līdz 98 gadiem, vidējais vecums bija 79 gadi; 95 % pacientu bija vecāki par 65 gadiem.

Abos pētījumos pacienti, kuri tika nejaušināti iedalīti gamma bevacizumaba saņemšanai, tika ārstēti, ievadot 1,25 mg devu ar intravitreālu injekciju pētāmā acī vienreiz mēnesī 12 mēnešus. Pacienti, kuri tika nejaušināti iedalīti ranibizumaba kontroles grupā, saņēma 0,5 mg devu intravitreālas injekcijas veidā pētāmā acī vienreiz mēnesī trīs mēnešus (t. i., 0., 30. un 60. dienā), pēc tam ik pēc 90 dienām (t. i., 150. un 240. dienā), kas bija alternatīvs dozēšanas režīms. Lai novērtētu primāro mērķa kritēriju, kopumā piecas injekcijas ranibizumaba grupā salīdzināja ar 11 injekcijām gamma bevacizumaba grupā. Primārais mērķa kritērijs tika novērtēts 11. mēneša apmeklējuma laikā, kas bija aptuveni 30 dienas pēc pēdējās gamma bevacizumaba devas un 90 dienas pēc pēdējās ranibizumaba devas.

Primārais mērķa kritērijs abos pētījumos bija to pētāmo personu īpatsvars, kuru ieguvums līdz 11. mēnesim, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, bija ≥ 15 burti labākā koriģētā redzes asumā (*best corrected visual acuity*, BCVA), vērtējot pēc diabētiskās retinopātijas agrīnas terapijas pētījuma (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*, ETDRS) burtu skalas, ar primāro mērķi pierādīt gamma bevacizumaba efektivitāti nVMD populācijā. Sekundārie mērķa kritēriji vērtēja vidējo BCVA rādītāju izmaiņas no sākotnējā stāvokļa līdz 11. mēnesim un to pētāmo personu īpatsvaru, kuras BCVA zaudēja mazāk par 15 burtiem.

Rezultāti

NORSE pētījumā iesaistīto pētāmo personu īpatsvars, kuras sasniedza BCVA pieaugumu par ≥ 15 burtiem no pētījuma sākuma līdz 11. mēnesim, bija 7,7 % salīdzinājumā ar 20,8 % attiecīgi gamma bevacizumaba un ranibizumaba grupā (riska atšķirība 13,14 % [95 % TI = -35,50 %, 7,65 %]). Pamatojoties uz primāro mērķa kritēriju, NORSE pētījumā netika pierādīts gamma bevacizumaba pārkums pār ranibizumabu.

Norse TWO pētījumā tika sasniegts tā primārais efektivitātes mērķa kritērijs, un gamma bevacizumabs uzrādīja efektivitāti. To pētāmo personu īpatsvars, kuras sasniedza BCVA pieaugumu par ≥ 15 burtiem no pētījuma sākuma līdz 11. mēnesim, bija attiecīgi 41,7 % un 23,1 % gamma bevacizumaba un ranibizumaba grupā (riska atšķirība 18,59 % [95 % TI = 4,42 %, 30,86 %]). Primārā efektivitātes analīze bija statistiski nozīmīga par labu gamma bevacizumabam.

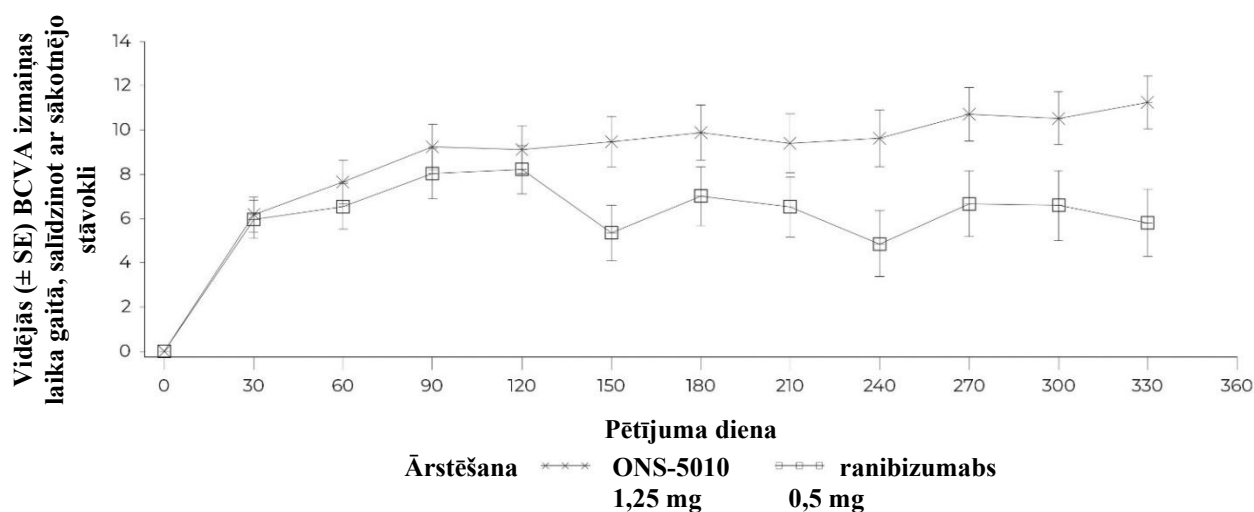
Gamma bevacizumaba efektivitāte tika turpmāk atbalstīta, novērtējot vidējās BCVA izmaiņas no sākotnējā stāvokļa līdz 11. mēnesim. Atšķirība starp ārstēšanas veidiem un to atbilstošajiem 95 % TI bija 3,805 (-0,016, 7,626) BCVA burti.

2. tabula. NORSE TWO primārie un sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji — atbildes reakciju analīze

	Ranibizumabs (N = 115)	Gamma bevacizumabs (N = 113)
Primārais mērķa kritērijs		
Pētāmās personas, kuras sasniedza ≥ 15 burtus 11 mēnešu laikā, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, n/N (%)	24/104 (23,1)	45/108 (41,7)
Riska atšķirība		18,59 %
(95 % TI)		4,42%; 30,86%
Sekundārie mērķa kritēriji		
BCVA vidējās izmaiņas no sākotnējā stāvokļa līdz 11 mēnešiem, vidēji (SN)	5,8 (14,80)	11,2 (12,19)
LS vidējās izmaiņas atšķirība		3,805
(95 % TI)		-0,016, 7,626
Pētāmās personas, kuras sasniedza ≥ 10 burtus 11 mēnešu laikā, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, n/N (%)	36/104 (34,6)	61/108 (56,5)
Riska atšķirība		21,87 %
(95 % TI)		7,26%, 34,87%
Pētāmās personas, kurassasniedza ≥ 5 burtus 11 mēnešu laikā, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, n/N (%)	53/104 (51,0)	74/108 (68,5)
Riska atšķirība		17,56 %
(95 % TI)		3,15%, 30,52%

	Ranibizumabs (N = 115)	Gamma bevacizumabs (N = 113)
Pētāmās personas, kuras 11 mēnešu laikā zaudē <15 burtus, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, n/N (%)	86/104 (82,7)	101/108 (93,5)
Riska atšķirība		10,83 %
(95 % TI)		1,68 %, 20,44 %

1. attēls. NORSE TWO — laika gaitā labāk koriģētā redzes asuma izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli*



*ONS-5010 (gamma bevacizumabs) tika dots reizi mēnesī 12 mēnešus; ranibizumabs tika dots reizi mēnesī 3 mēnešus (t. i., 0., 30. un 60. dienā), pēc tam ik pēc 90 dienām (t. i., 150. un 240. dienā). Kopumā, lai novērtētu efektivitātes mērķa kritērijus, tika salīdzinātas 5 injekcijas ranibizumaba grupā un 11 injekcijas ONS-5010 grupā.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus par gamma bevacizumabu visās pediatriskās populācijas apakšgrupās neovaskulāras VMD gadījumā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Gamma bevacizumabs tiek lietots intravitreāli, lai panāktu lokālu iedarbību acī.

Pēc vienreizējas gamma bevacizumaba devas 2 mg/kg intravenozas infūzijas veidā 45 veseliem brīvprātīgiem vīriešiem, maksimālā koncentrācija tika sasniegta divu stundu laikā. Ģeometriskās vidējās C_{max} un kopējās iedarbības (AUC_{0-t}) vērtības bija attiecīgi 40 µg/ml un 12 148 h•µg/ml.

Kopumā FK rādītāji serumā pēc gamma bevacizumaba intravitreālas ievadīšanas bija ievērojami zemāki nekā pēc intravenozas ievadīšanas. No ģenerētajiem klīniskajiem datiem nevarēja raksturot FK parametrus.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Pārskatot bevacizumaba preklīnisko drošuma novērtējumu, makaka sugas pērtiķu mātītēm, kam intravenozi ievadīja bevacizumabu divas reizes nedēļā 13 nedēļas, bija samazināts olnīcu svars un mikroskopiska korelācija ar *corpora lutea* neesamību pie devas ≥ 10 mg/kg, kas bija atgriezeniska pēc 4 nedēļu atgūšanās perioda. Ietekmi uz olnīcām var saistīt ar tiešu VEGF lokālās inhibīcijas rezultātu uz aktīvo angiogēnēzi, kas ir ļoti izteikta olnīcās.

Nav pieejami dati par kancerogenitāti vai mutagenitāti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts
Nātrija hidrogēnfosfāts
 α, α -trehalozes dihidrāts
Polisorbāts 20 (E432)
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši glabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C).

Nesasaldēt.

Flakonu uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Neatvērtu flakonu ārpus ledusskapja var uzglabāt temperatūrā, kas zemāka par 25 °C, ne ilgāk kā 12 stundas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Lytenava 25 mg/ml injekciju šķīdums satur 0,3 ml šķīduma 2 ml flakonā (1. klases stikls) ar aizbāzni (butilgumiju), Flakons satur 7,5 mg gamma bevacizumaba.

Iepakojuma izmērs ir 1 flakons.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos.

Šķīdums vizuāli jāpārbauda pēc izņemšanas no ledusskapja un pirms ievadīšanas. Ja ir redzamas daļiņas vai apduļķojums, flakonu nedrīkst lietot un ir jāievēro atbilstošas aizstāšanas procedūras.

Flakona saturs ir sterils un paredzēts tikai vienreizējai lietošanai. Nelietot, ja iepakojums vai flakons ir bojāts vai tam ir beidzies derīguma termiņš.

Flakons satur vairāk nekā ieteicamo devu 1,25 mg. Ievadot visu flakona tilpumu, var rasties pārdozēšana. Pirms injekcijas no šļirces uzmanīgi jāizspiež liekais zāļu daudzums un visi gaisa burbuļi. Injekcijas deva jāiestata uz 0,05 ml devas marķējuma (1,25 mg gamma bevacizumaba). Nodrošiniet, ka injekcija tiek veikta uzreiz pēc devas sagatavošanas.

Izmantojiet aseptisku metodi, lai veiktu šādus sagatavošanas posmus:

1. sagatavoties intravitreālai injekcijai ar šādām ieteicamām tirdzniecībā pieejamām vienreiz lietojamām medicīniskajām ierīcēm (nav nodrošinātas):
 - 5 mikronu sterila adata ar filtru, 18. izmērs $\times$ 1½ collas (mikroakrila kopolimēra filtrs; polikarbonāta/nerūsējoša tērauda 304 adata vai līdzvērtīga);
 - 1 ml sterila silikonu nesaturoša šļirce (polipropilēna/polietilēna vai līdzvērtīga) ar marķējumu 0,05 ml mērījumam;
 - sterila injekcijas adata, 30 izmērs $\times$ ½ collas (polipropilēns/nerūsējošais tērauds vai līdzvērtīgs);
 - spirtota salvetīte.
2. Pirms šķīduma atvilkšanas dezinficējiet flakona gumijas aizbāžņa ārējo daļu.
3. 5 mikronu adatu ar filtru pievieno 1 ml šļircei, izmantojot aseptisku paņēmieni.
4. Ieduriet filtra adatu flakona aizbāžņa centrā un pārliecinieties, ka adatas gals atrodas Lytenava šķīdumā, lai samazinātu gaisa burbuļu veidošanās iespēju.
5. Lai nodrošinātu, ka šļircē var sagatavot pilnu devu, atvelciet Lytenava saturu, flakonu turot vertikālā stāvoklī, nedaudz pieliecot, lai atvieglotu zāļu atvilkšanu.
6. Atvelkot Lytenava, pārliecinieties, ka virzuļa stienis ir pietiekami ievilkts atpakaļ, lai nodrošinātu pietiekamu tilpumu 0,05 ml injekcijas pagatavošanai.
7. Adata ar filtru jāizmet pēc flakona satura atvilkšanas, un to nedrīkst izmantot intravitreālai injekcijai.
8. Stingri piestipriniet šļirci ar 30. izmēra $\times$ ½ collas sterilu injekcijas adatu, cieši pieskrūvējot to šļircei. Uzmanīgi noņemiet adatas vāciņu, velkot to taisni. Nekad nenoslaukiet adatu.
9. Turiet šļirci ar adatu uz augšu. Ja ir gaisa burbuļi, uzmanīgi uzsitiet pa šļirci ar pirkstu, līdz burbuļi ceļas uz augšu.
10. Turiet šļirci acs līmenī un uzmanīgi spiediet uz virzuļa stieni, līdz virzuļa gals ir salāgots ar līniju, kas uz šļirces iezīmē 0,05 ml.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/1/24/1798/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2024. gada 27. maijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I)
UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS
NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ
DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Texas, LLC
3939 Fujifilm Way
College Station, Texas (TX) 77845
Amerikas Savienotās Valstis (ASV)

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojami drošuma ziņojumi (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Pirms Lytenava laišanas katras dalībvalsts tirgū reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāvienojas ar valsts kompetento iestādi par izglītības programmas saturu un formātu, tostarp par saziņas līdzekļiem, informācijas izplatīšanas veidiem un citiem programmas aspektiem.

Izglītojošās programmas mērķis ir pienācīgi informēt pacientus/aprūpētājus par Lytenava riskiem, šo risku galvenajām pazīmēm un simptomiem un norādīt, kad nekavējoties jāvērsas pie ārsta. Izglītības programmas mērķis ir samazināt riskus un jebkādas radušās komplikācijas, veicinot tūlītēju iejaukšanos.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks nodrošina, ka katrā dalībvalstī, kurā Lytenava tiek tirgotas, visiem pacientiem un viņu aprūpētājiem, kuri varētu būt pakļauti Lytenava iedarbībai, ir pieejami šādi izglītojoši materiāli:

- informācijas kopums pacientiem.

Pacienta informācijas pakete sastāv no zāļu lietošanas instrukcijas un pacienta/aprūpētāja instrukcijas. Pacienta instrukcijas ir sniegtas rakstiski un audio formātā, un tajās būs iekļauti šādi galvenie elementi:

- neovaskulārās ar vecumu saistītas makulas deģenerācijas (nVMD) apraksts;
- Lytenava apraksts, kā tā darbojas un kas sagaidāms no ārstēšanas ar Lytenava;
- ar Lytenava saistīto galveno risku, t. i., infekciozā endoftalmīta, galveno pazīmju un simptomu apraksts;
- apraksts par to, kad nekavējoties vērsties pie veselības aprūpes speciālista, ja rodas šo risku pazīmes un simptomi;
- ieteikumi par pienācīgu aprūpi pēc injekcijas.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lytenava 25 mg/ml šķīdums injekcijām
bevacizumab gamma

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Viens ml satur 25 mg gamma bevacizumaba. Katrs flakons satur 7,5 mg gamma bevacizumaba / 0,3 ml šķīduma.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: α , α -trehalozes dihidrāts, nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrijs hidrogēnfosfāts, polisorbāts 20 (E432), ūdens injekcijām

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

1 × 0,3 ml flakons

7,5 mg/0,3 ml

Reizes deva: 1,25 mg/0,05 ml. Liekais daudzums, ko paredzēts izspiest.

5. LIETOŠANAS N IEVADĪŠANAS VEIDS(I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravitreāla lietošana

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C).
Nesalsdēt.

Flakonu uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/1/24/1798/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija (Lot)

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ
IEPAKOJUMA**

FLAKONS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(I)

Lytenava 25 mg/ml injekcija
gevacizumab gamma
Intravitreālai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija (Lot)

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

7,5 mg/0,3 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Lytenava 25 mg/ml šķīdums injekcijām bevacizumab gamma

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Lytenava un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Lytenava lietošanas
3. Kā lietot Lytenava
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Lytenava
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Lytenava un kādam nolūkam tās lieto

Kas ir Lytenava

Lytenava satur aktīvo vielu gamma bevacizumabu, kas pieder zāļu grupai, ko dēvē par antinovaskularizācijas līdzekļiem.

Kādam nolūkam Lytenava lieto

Lytenava tiek lietotas pieaugušajiem, lai ārstētu acu slimību, ko dēvē par neovaskulāru (mitro) ar vecumu saistītu makulas deģenerāciju (nVMD).

Šo acu stāvokli raksturo anomāla asinsvadu veidošanās un augšana zem makulas. Makula ir tīklenes centrālā daļa acs aizmugurē, un tā ir atbildīga par skaidru redzi. Patoloģiska augšana un asinsvadu veidošanās var izraisīt šķidruma vai asiņu noplūdi acī un ietekmēt makulas funkciju.

Kā Lytenava darbojas

Lytenava specifiski saistās ar olbaltumvielu, ko dēvē par cilvēka asinsvadu endotēlija augšanas faktoru A (VEGF-A) un kas atrodas acī. Šis augšanas faktors izraisa acī pārmērīgu asinsvadu augšanu, kas var pasliktināt redzi. Piesaistoties šim augšanas faktoram, Lytenava var bloķēt tā darbību un novērst patoloģisku augšanu. Tas var palīdzēt stabilizēt vai uzlabot Jūsu redzi.

2. Kas Jums jāzina pirms Lytenava lietošanas

Jūs nedrīkstat saņemt Lytenava, ja

- Jums ir alerģija pret gamma bevacizumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- Jums ir infekcija acī vai ap to;
- Jums ir iekaisums acī.

Ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums, pastāstiet par to savam ārstam.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Lytenava lietošanas konsultējieties ar ārstu, ja Jums ir:

- glaukoma, acu slimība, ko parasti izraisa augsts spiediens acī;
- iepriekš bijuši gaismas uzplaiksnījumi vai peldoši punktiņi redzes laikā vai ja šo punktiņu (mazi, tumši plankumiņi, kas kustas redzes laukā) lielums un skaits pēkšņi palielinās;
- bijis nosprostots asinsvads, ko izraisījis asins receklis, piemēram, sirdslēkme, insults, trombi, kas veidojas kāju vai plaušu dziļajās vēnās;
- pēdējo četru nedēļu laikā ir veikta acu operācija vai nākamo četru nedēļu laikā ir plānota acu operācija;
- jebkad ir bijušas acu slimības vai Jūs izmantojāt acu ārstēšanas līdzekļus.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums ir:

- pēkšņs redzes zudums;
- acu infekcijas vai iekaisuma pazīmes, piemēram:
 - acs apsārtuma pasliktināšanās vai pastiprināts diskomforts acīs;
 - palielinās peldošo punktiņu skaits redzes laukā vai jutība pret gaismu;
 - sāpes acī;
 - neskaidra vai pavājināta redze.

Ir svarīgi zināt:

- Lytenava drošums un efektivitāte, lietojot abām acīm vienlaicīgi, nav pētīta. Šāda lietošana var palielināt blakusparādību risku.
- Injekcijas ar Lytenava var īslaicīgi palielināt acu spiedienu 60 minūšu laikā pēc injekcijas. Pēc katras injekcijas ārsts to kontrolēs.
- Ārsts pārbaudīs faktorus, kas palielina viena acs aiz mugurē esošā slāņa plīšanas vai atdalīšanās risku.

Lietojo dažas citas zāles, kas darbojas līdzīgi kā Lytenava, pastāv risks, ka var veidoties asins receklis, kas var bloķēt asinsvadus. Tas var izraisīt sirdslēkmi vai insultu. Tā kā asinīs iekļūst neliels zāļu daudzums, pastāv teorētisks šādu notikumu risks pēc Lytenava injekcijas acī.

Sīkāku informāciju par blakusparādībām, kas varētu rasties Lytenava terapijas laikā, skatīt 4. punktā ("Iespējamās blakusparādības").

Bērni un pusaudži, kas jaunāki par 18 gadiem

Lytenava lietošana bērniem un pusaudžiem nav pierādīta, tāpēc tā nav ieteicama.

Citas zāles un Lytenava

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, ko lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība un barošana ar krūti

- Sievietēm, kurām var iestāties grūtniecība, ārstēšanas laikā un vismaz trīs mēnešus pēc pēdējās Lytenava injekcijas jālieto efektīva kontracepcijas metode.
- Nav pieredzes par gamma bevacizumaba lietošanu grūtniecēm. Lytenava nav ieteicams lietot grūtniecības laikā, ja vien potenciālais ieguvums nav lielāks par potenciālo risku nedzimušam bērnam. Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jūs esat stāvoklī, vai plānojat grūtniecību, pirms ārstēšanas ar Lytenava konsultējieties ar ārstu.
- Lytenava nav ieteicams lietot barošanas ar krūti laikā, jo nav zināms, vai gamma bevacizumabs izdalās mātes pienā. Pirms ārstēšanas ar Lytenava konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Pēc ārstēšanas ar Lytenava Jums var rasties īslaicīga redzes miglošanās. Ja tā notiek, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpoiet mehānismus, līdz tie izzūd.

Lytenava satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Lytenava

Ārsts ievada Lytenava vienas injekcijas veidā acī. Parastā injekcijas deva ir 0,05 ml (kas satur 1,25 mg gamma bevacizumaba). Intervālam starp divām vienā acī injicētām devām ir jābūt aptuveni četrām nedēļām.

Pirms injekcijas ārsts rūpīgi nomazgās Jūsu aci, lai novērstu infekciju. Ārsts Jums ievadīs arī vietējo anestēzijas līdzekli, lai samazinātu vai novērstu sāpes, kas Jums varētu rasties injekcijas gadījumā.

Ārstēšanu uzsāk ar vienu Lytenava injekciju ik pēc četrām nedēļām. Pēc pirmajām dažām terapijām (apmēram trīs) ārsts noteiks turpmāko ārstēšanas biežumu, novērojot Jūsu acs stāvokli, proti, redzi un acs veselību.

Cik ilgi Lytenava terapija ilgst?

Tā ir ilgstoša ārstēšana, kas, iespējams, turpinās vairākus mēnešus vai gadus. Regulāro plānoto vizīšu laikā Jūsu ārsts pārbaudīs, vai ārstēšana darbojas. Laikā starp injekcijām ārsts var arī pārbaudīt Jūsu acis. Ja Jums ir jautājumi par to, cik ilgi Jūs saņemsiet Lytenava, konsultējieties ar ārstu.

Ja esat izlaidis Lytenava devu

Ja esat izlaidis devu, pēc iespējas ātrāk ieplānojiet jaunu ārsta apmeklējumu.

Pirms Lytenava terapijas pārtraukšanas

Ja apsverat Lytenava ārstēšanas pārtraukšanu, lūdzu, dodieties uz nākamo apmeklējumu un apspriediet to ar ārstu. Ārsts Jums sniegs padomu un nolems, cik ilgi Jūs jāārstē ar Lytenava. Ārstēšanas pārtraukšana var palielināt redzes zuduma risku, un Jūsu redze var pasliktināties.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Lytenava injekcijas blakusparādības rodas vai nu no pašām zālēm, vai injekcijas procedūras un galvenokārt skar aci.

Nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja Jums rodas kāda no šīm nopietnajām blakusparādībām:

- paaugstināts spiediens acī, kas prasa tūlītēju iejaukšanos (retāk, var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem);
- nopietns iekaisums acs iekšpusē ko bieži izraisa infekcijas, un ko dēvē par endoftalmītu (retāk, var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem); vai
- īslaicīgs aklums (retāk, var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem).

Šo nopietno blakusparādību simptomi ir sāpes vai pastiprināta nepatīkama sajūta acī, acs apsārtuma pasliktināšanās, neskaidra vai pasliktināta redze, palielināts mazu daļiņu skaits acī vai paaugstināta jutība pret gaismu.

Citas iespējamās blakusparādības ir šādas:

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- sīkas daļiņas vai punktiņi redzes laukā (izgulsnējumi stiklveida ķermenī);
- sāpes acī;
- asiņošana acs aizsargājošajā slānī, ko sauc par konjunktīvu (konjunktīvas asiņošana);
- paaugstināts acs spiediens.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- viena acs aizmugurē esošā slāņa atdalīšanās vai plīšana (retinālā pigmentepitēlija plīsums, stiklveida ķermeņa atdalīšanās)
- asiņošana acī;
- varavīksnenes iekaisums, acs iekrāsotā daļa (irīts)
- radzenes rētošanās;
- radzenes iekaisums vai bojājums, dzidrs slānis, kas pārklāj varavīksneni (keratopātija, punktveida keratīts);
- pamanāmi gaismas uzplaisnījumi redzes laukā (fotopsija);
- diskomforta sajūta acī;
- radzenes nobrāzums (radzenes abrāzija);
- acs kairinājums;
- acs nieze (acs prurīts);
- acu sausums;
- sarkana acs (okulārā hiperēmija);
- alerģija pret jodu.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikuma](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Lytenava

Jūsu ārsts, farmaceits vai medmāsa ir atbildīga par šo zāļu uzglabāšanu un visu neizlietoto zāļu pareizu iznīcināšanu. Tālāk sniegtā informācija paredzēta veselības aprūpes speciālistiem.

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona pēc “Der. līdz” Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C). Nesasaldēt.

Neatvērtu flakonu ārpus ledusskapja var uzglabāt temperatūrā, kas zemāka par 25 °C, ne ilgāk kā 12 stundas.

Flakonu uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Lytenava satur

- Aktīvā viela ir gamma bevacizumabs. Katrs ml satur 25 mg gamma bevacizumaba. Katrs flakons satur 7,5 mg gamma bevacizumaba / 0,3 ml šķīduma. Tas nodrošina atbilstošu daudzumu vienreizējas 0,05 ml devas ievadīšanai, kas satur 1,25 mg gamma bevacizumaba.
- Citas sastāvdaļas ir nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrijs hidrogēnfosfāts, α , α -trehalozes dihidrāts, polisorbāts 20 (E432), ūdens injekcijām.

Lytenava ārējais izskats un iepakojums

Lytenava 25 mg/ml šķīdums injekcijām (injekcijas) ir bezkrāsains līdz viegli brūns.

Iepakojumā ir viens stikla flakons ar butilgumijas aizbāzni. Flakons ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

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

Ražotājs

MIAS Pharma Limited
Suite 1, Stafford House, Strand Road
Portmarnock
Dublīn
D13 WC83
Īrija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Šķīdums vizuāli jāpārbauda pēc izņemšanas no ledusskapja un pirms ievadīšanas. Ja ir redzamas daļiņas vai apduļķojums, flakonu nedrīkst lietot un ir jāievēro atbilstošas aizstāšanas procedūras.

Flakona saturs ir sterils un paredzēts tikai vienreizējai lietošanai. Nelietot, ja iepakojums vai flakons ir bojāts vai tam ir beidzies derīguma termiņš.

Flakons satur vairāk nekā ieteicamā deva 1,25 mg. Ievadot visu flakona tilpumu, var rasties pārdozēšana. Pirms injekcijas no šļirces uzmanīgi jāizspiež liekais zāļu daudzums un visi gaisa burbuļi. Injekcijas deva jāiestata uz 0,05 ml devas marķējuma (1,25 mg gamma bevacizumaba).

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē ievadīto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Ievadīšanas veids:

Lytenava tiek nodrošināta vienreizējai lietošanai paredzētā flakonā tikai intravitreālai lietošanai. Katru flakonu drīkst lietot tikai vienas acs ārstēšanai.

Izmantojiet aseptisku metodi, lai veiktu šādus sagatavošanas posmus:

1. sagatavoties intravitreālai injekcijai ar šādām ieteicamām tirdzniecībā pieejamām vienreiz lietojamām medicīniskajām ierīcēm (nav nodrošinātas):
 - 5 mikronu sterila adata ar filtru, 18. izmērs × 1½ collas (mikroakrila kopolimēra filtrs; polikarbonāta/nerūsējoša tērauda 304 adata vai līdzvērtīga);
 - 1 ml sterila, silikonu nesaturoša šļirce (polipropilēna/polietilēna vai līdzvērtīga) ar marķējumu 0,05 ml mērījumam;
 - sterila injekcijas adata, 30. izmērs × ½ collas (polipropilēns/nerūsējošais tērauds vai līdzvērtīgs);
 - spirta salvetīte uztriepe.
2. Pirms šķīduma atvilkšanas dezinficējiet flakona gumijas aizbāžņa ārējo daļu.
3. 5 mikronu adatu ar filtru pievieno 1 ml šļircei, izmantojot aseptisku paņēmieni.
4. Ieduriet filtra adatu flakona aizbāžņa centrā un pārliecinieties, ka adatas gals atrodas Lytenava šķīdumā, lai samazinātu gaisa burbuļu veidošanās iespēju.

5. Lai nodrošinātu, ka šļircē var sagatavot pilnu devu, atvelciet visu Lytenava saturu, flakonu turot vertikālā stāvoklī, nedaudz pieliecot, lai atvieglotu zāļu atvilkšanu.
6. Atvelkot Lytenava, pārļiecinieties, ka virzuļa stienis ir pietiekami ievilkts atpakaļ, lai nodrošinātu pietiekamu tilpumu 0,05 ml injekcijas pagatavošanai.
7. Filtra adatu jāizmet pēc flakona satura izņemšanas, un to nedrīkst izmantot intravitreālai injekcijai.
8. Stingri piestipriniet šļircei 30. izmēra $\times \frac{1}{2}$ collas sterilu injekcijas adatu, cieši pieskrūvējot to šļirces centrā. Uzmanīgi noņemiet adatas vāciņu, velkot to taisni. Nekad nenošlaukiet adatu.
9. Turiet šļirci ar adatu uz augšu. Ja ir gaisa burbuļi, uzmanīgi uzsitiet pa šļirci ar pirkstu, līdz burbuļi ceļas uz augšu.
10. Turiet šļirci acs līmenī un uzmanīgi spiediet uz virzuļa stieni, līdz virzuļa gals ir salāgots ar līniju, kas uz šļirces iezīmē 0,05 ml.

Intravitreāla injekcijas procedūra jāveic aseptiskos apstākļos, kas ietver ķirurģisko roku dezinfekciju, sterilus cimdus, sterilu pārklāju un sterilu plakstiņu plētēju (vai līdzvērtīgu instrumentu). Piesardzības nolūkā jābūt pieejamam sterilam paracentēzes aprīkojumam. Pirms intravitreālās procedūras veikšanas rūpīgi jāizvērtē, vai pacienta medicīniskajā anamnēzē nav paaugstinātas jutības reakcijas. Pirms injekcijas jālieto atbilstoša anestēzija un plaša spektra lokāli lietojams baktericīds līdzeklis, lai dezinficētu periokulāro ādu, plakstiņu, kā arī acs virsmu.

Injekcijas adatu jāievada stiklveida ķermenī 3,5–4,0 mm uz mugurpusi no limba, izvairoties no horizontālā meridiāna un vēršot to uz acs ābola centru. Pēc tam lēnām ievada 0,05 ml injekcijas tilpumu; turpmākām injekcijām jāizmanto cita sklēras vieta.

Pēc intravitreālas injekcijas pacientiem jānodrošina norādījumi nekavējoties ziņot par simptomiem, kas liecina par endoftalmītu (piemēram, sāpes acīs, acs apsārtums, fotofobija, redzes saplūšana).