

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lytenava 25 mg/ml roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy mililitr roztworu zawiera 25 mg bewacyzumabu gamma*.

Każda fiolka zawiera 7,5 mg bewacyzumabu gamma w 0,3 ml roztworu. Zapewnia to użyteczną ilość wystarczającą do podania pojedynczej dawki o objętości 0,05 ml, zawierającej 1,25 mg bewacyzumabu gamma.

* Bewacyzumab gamma to humanizowane przeciwciało monoklonalne wytwarzane w komórkach jajnika chomika chińskiego metodą rekombinacji DNA.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań).

Bezbarwny do lekko brązowego roztwór o pH wynoszącym 6,1 i osmolalności wynoszącej 235–315 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Lytenava jest wskazany u osób dorosłych w leczeniu neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem (nAMD).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Ten produkt leczniczy musi być podawany przez wykwalifikowanego pracownika medycznego z doświadczeniem we wstrzyknięciach doszklistkowych.

Dawkowanie

Zalecana dawka wynosi 1,25 mg we wstrzyknięciu doszklistkowym co 4 tygodnie (raz na miesiąc). Odpowiada to objętości wstrzyknięcia wynoszącej 0,05 ml.

Leczenie rozpoczyna się od jednego wstrzyknięcia na miesiąc i kontynuuje do uzyskania maksymalnej ostrości wzroku lub braku oznak aktywności choroby, tj. braku zmian ostrości wzroku lub innych objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby w trakcie nieprzerwanego stosowania leczenia. Kinetyka odpowiadająca za skuteczność działania bewacyzumabu gamma (patrz punkt 5.1) wskazuje, że początkowo mogą być niezbędne co najmniej trzy wykonywane comiesięcznie wstrzyknięcia. W późniejszym okresie pracownik medyczny może dobrać odstępy w podawaniu produktu do

indywidualnych potrzeb pacjenta, opierając się na aktywności choroby ocenianej na podstawie ostrości wzroku lub parametrów anatomicznych.

Odstępy w podawaniu i monitorowaniu powinny być określone przez pracownika medycznego i powinny wynikać z aktywności choroby, w tym wyników badań klinicznych, czynnościowych lub obrazowych (np. optycznej tomografii koherencyjnej lub angiografii fluoresceinowej).

Jeśli wyniki badań wzroku lub parametrów anatomicznych wskazują, że pacjent nie odnosi korzyści z kontynuacji leczenia, należy odstawić ten produkt leczniczy. Leczenie należy też odstawić w momencie zaistnienia wskazań klinicznych (patrz punkt 4.4).

Specjalne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku od 65. roku życia nie jest konieczne dostosowywanie dawki.

Upośledzenie czynności nerek

Bewacyzumabu gamma nie badano u pacjentów z upośledzeniem czynności nerek. Dostępne dane nie sugerują, by u takich pacjentów konieczne było dostosowywanie dawki.

Upośledzenie czynności wątroby

Bewacyzumabu gamma nie badano u pacjentów z upośledzeniem czynności wątroby. Dostępne dane nie sugerują, by u takich pacjentów konieczne było dostosowywanie dawki.

Dzieci i młodzież

Produkt Lytenava nie znajduje zastosowania w leczeniu nAMD w populacji dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Produkt leczniczy wyłącznie do podawania do ciała szklanego. Zawartość pojedynczej fiolki należy podawać wyłącznie do jednego oka.

Ponieważ objętość płynu zawartego w fiolce (0,3 ml) przewyższa zalecaną dawkę (0,05 ml), przed podaniem należy usunąć jego część.

Należy wykonać wstrzyknięcie bezpośrednio po przygotowaniu dawki.

Wstrzyknięcie doszkliskowe należy podawać w warunkach aseptycznych, które obejmują zastosowanie produktu do dezynfekcji dłoni używanego przy zabiegach chirurgicznych, jałowych rękawiczek, sterylnej serwetki i sterylnej rozwaraczki do powiek (lub podobnego narzędzia). W ramach środków ostrożności dostępny powinien być jałowy sprzęt do paracentezy. Przed przeprowadzeniem procedury podania doszkliskowego należy dokładnie zweryfikować informacje z wywiadu pacjenta pod kątem występowania reakcji nadwrażliwości (patrz punkt 4.4). Przed podaniem wstrzyknięcia należy zastosować odpowiednie znieczulenie, a na skórę w okolicy oka, powiekę i powierzchnię oka — miejscowy produkt bakteriobójczy o szerokim spektrum działania.

Iglę iniekcyjną należy wprowadzić na 3,5–4,0 mm za rąbką rogówki do jamy ciała szklanego, unikając południka poziomego, kierując ją w stronę środka gałki ocznej. Następnie należy powoli podać wstrzyknięcie o objętości 0,05 ml. Kolejne wstrzyknięcia należy wykonywać w inne miejsce twardówki.

Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Pacjenci z czynnymi bądź podejrzanymi zakażeniami oka lub okolicy oka.

Czynne zapalenie wewnątrzgałkowe.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Reakcje związane ze wstrzyknięciem doszklistkowym

Wstrzyknięcia doszklistkowe wiązały się z występowaniem zapalenia wnętrza gałki ocznej, zapalenia wewnątrzgałkowego i odklejenia/przedarcia siatkówki (patrz punkt 4.8). Podczas podawania tego produktu leczniczego należy zawsze korzystać z właściwej techniki aseptycznego wykonywania wstrzyknięć.

Bezpośrednio po wykonaniu wstrzyknięcia doszklistkowego pacjentów należy monitorować pod kątem wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego. Odpowiednie monitorowanie może obejmować kontrolę perfuzji tarczy nerwu wzrokowego lub badanie tonometryczne. Dostępny powinien być jałowy sprzęt do wykonania paracentezy.

Ponadto po wykonaniu wstrzyknięcia pacjentów należy monitorować pod kątem zakażenia w celu wczesnego włączenia leczenia.

Pacjentów należy poinformować o konieczności bezzwłocznego zgłaszania wszelkich objawów, takich jak ból oka, utrata wzroku, fotofobia, niewyraźne widzenie, męty lub zaczerwienienie, które mogą wskazywać na wystąpienie zapalenia wnętrza gałki ocznej, oraz wskazanych powyżej zdarzeń, aby móc szybko zastosować odpowiednie postępowanie.

Wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego

Po wykonaniu wstrzyknięcia (w okresie do 60 minut) w związku z zastosowaniem leczenia inhibitorami czynnika wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF), w tym bewacyzumabem gamma, obserwowano występowanie wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego (patrz punkt 4.8). Przed wykonaniem wstrzyknięcia doszklistkowego produktu Lytenava i po jego podaniu należy monitorować ciśnienie wewnątrzgałkowe i perfuzję tarczy nerwu wzrokowego oraz zastosować odpowiednie postępowanie.

U pacjentów ze słabo kontrolowaną jaskrą należy zachować szczególną ostrożność (i nie podawać produktu leczniczego, jeśli ciśnienie wewnątrzgałkowe wynosi ≥ 30 mmHg).

Leczenie obojga oczu

Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności bewacyzumabu gamma podawanego jednocześnie do obojga oczu. Jeśli w tym samym czasie leczenie podaje się do obojga oczu, może to nasilić możliwość występowania zdarzeń niepożądanych, zarówno ze strony narządu wzroku, jak i ogólnoustrojowych, z powodu zwiększonej ekspozycji.

Immunogenność

Bewacyzumab gamma, jako białko lecznicze, ma potencjał immunogeny. Pacjentów należy pouczyć, by informowali lekarza, jeśli wystąpią u nich takie objawy, jak ból oka lub rosnący dyskomfort, nasilające się zaczerwienienie oka, niewyraźne widzenie lub osłabiony wzrok oraz rosnąca liczba drobnych cząstek w polu widzenia lub zwiększona wrażliwość na światło.

Jednoczesne stosowanie innych produktów leczniczych anty-VEGF

Nie są dostępne dane dotyczące jednoczesnego podania bewacyzumabu gamma i innych produktów leczniczych anty-VEGF do tego samego oka. Bewacyzumabu gamma nie należy stosować jednocześnie z innymi produktami leczniczymi anty-VEGF (układowymi lub podawanymi do oka).

Wstrzymywanie leczenia

Podanie dawki należy wstrzymać i nie należy wznowiać leczenia wcześniej niż w kolejnej planowej dacie podania, jeśli:

- występuje spadek najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) o ≥ 30 liter w porównaniu z poprzednim badaniem ostrości wzroku;
- występuje przedarcie siatkówki;
- występuje krwotok podsiatkówkowy z zajęciem centralnej części dołka lub jeśli krwotok zajmuje $\geq 50\%$ całkowitej powierzchni zmiany;
- ciśnienie wewnątrzgałkowe wynosi ≥ 30 mmHg;
- występuje choroba zakrzepowo-zatorowa, w tym zawał mięśnia sercowego, ostry zespół wieńcowy, udar, zakrzepica żył głębokich i zatorowość płucna;
- w ciągu wcześniejszych lub kolejnych 28 dni przeprowadzony został lub planowany jest zabieg wewnątrzgałkowy.

Przerwanie nabłonka barwnikowego siatkówki

Czynniki ryzyka związane z powstaniem przerwania nabłonka barwnikowego siatkówki po zastosowaniu leczenia anty-VEGF w przypadku nAMD obejmują rozległe lub wysokie odklejenie nabłonka barwnikowego siatkówki. Włączając leczenie bewacyzumabem gamma u pacjentów z czynnikami ryzyka przerwania nabłonka barwnikowego siatkówki, należy zachować ostrożność.

Przedarciowe odwarstwienie siatkówki lub otwory w plamce żółtej

Leczenie należy przerwać u pacjentów z przedarciowym odwarstwieniem siatkówki lub otworami w plamce żółtej stopnia III albo IV.

Działanie ogólnoustrojowe po podaniu do ciała szklanego

Po doszkliskowym wstrzyknięciu inhibitorów VEGF obserwowano przypadki krwotoków poza narządem wzroku i incydentów zakrzepowo-zatorowych w obrębie tętnic (patrz punkt 4.8). Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania w leczeniu pacjentów z nAMD z udarem, przemijającymi napadami niedokrwieniami lub zawałem mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 3 miesięcy w wywiadzie są ograniczone. Należy zachować ostrożność podczas leczenia takich pacjentów.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w każdej dawce, co oznacza, że zasadniczo nie zawiera sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Ze względu na sposób eliminacji bewacyzumabu nie oczekuje się wystąpienia interakcji. Bewacyzumabu gamma nie należy jednak stosować jednocześnie z innymi produktami leczniczymi anty-VEGF (układowymi lub podawanymi do oka; patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

W trakcie leczenia bewacyzumabem gamma i przez co najmniej trzy miesiące po podaniu ostatniej dawki (przerwaniu leczenia bewacyzumabem gamma) kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną antykoncepcję.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania bewacyzumabu gamma u kobiet w okresie ciąży. Leczenie bewacyzumabem gamma — zgodnie z badaniami innych produktów anti-VEGF na zwierzętach — może stanowić zagrożenie dla rozwoju zarodkowo-płodowego u człowieka. Dlatego bewacyzumabu gamma nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Dane na temat przenikania bewacyzumabu gamma do mleka ludzkiego, wpływu bewacyzumabu gamma na niemowlęta karmione piersią lub na wytwarzanie/wydzielanie mleka nie są dostępne. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków i niemowląt karmionych piersią. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać terapię produktem Lytenava, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

W przypadku bewacyzumabu gamma nie prowadzono badań nad rozrodczością ani płodnością. Wykazano, że hamowanie VEGF ma wpływ na rozwój pęcherzyka, czynność ciała żółtego i płodność (patrz punkt 5.3). Wpływ na jajniki można przypisać bezpośredniemu wpływowi miejscowego hamowania VEGF na trwającą angiogenezę, która w jajniku zachodzi w znacznym stopniu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Lytenava wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn ze względu na możliwe przemijające zaburzenia widzenia po podaniu doszklistkowym i wykonywanych w związku z nim badaniach oka. Pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn do momentu ustąpienia tych przemijających zaburzeń widzenia.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Większość działań niepożądanych zgłaszanych po podaniu bewacyzumabu gamma jest związana z procedurą wstrzyknięcia doszklistkowego. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: krwotok spojówkowy (5,0%), męty ciała szklстого (1,5%), ból oka (1,2%) i ciśnienie wewnątrzgałkowe podwyższone (1,2%). Mniej częstymi, ale poważniejszymi działaniami niepożądanymi były: wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego (0,6%), przejściowa ślepota (0,3%), zapalenie wnętrza gałki ocznej (0,3%) i zapalenie wewnątrzgałkowe (0,3%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W ramach jednego prowadzonego metodą otwartej próby i dwóch randomizowanych badań klinicznych zalecaną dawką 1,25 mg leczono łącznie 341 pacjentów. Działania niepożądane zgłoszone w badaniach klinicznych bewacyzumabu gamma zebrano w poniższej tabeli 1.

Poniżej wymieniono działania niepożądane uszeregowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. W obrębie każdej klasy układów i narządów działania niepożądane wymieniono ze zmniejszającą się częstością, podając najczęstsze działanie jako pierwsze. Kategorie częstości występowania każdego z działań niepożądanych definiuje się następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o danej częstości występowania działania niepożądane są wymienione według nasilenia w porządku malejącym.

Tabela 1. Częstość występowania działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Zapalenie wnętrza gałki ocznej
Zaburzenia układu immunologicznego		Alergia na jod
Zaburzenia oka	Męty ciała szklistego Ból oka Krwotok spojówkowy	Przerwanie nabłonka barwnikowego siatkówki Krwotok do ciała szklistego Zapalenie wewnątrzgałkowe Blizna rogówki Keratopatia Punktowate zapalenie rogówki Przejęściowa ślepota Odłączenie ciała szklistego Fotopsja Dyskomfort w oku Otarcie rogówki Podrażnienie oka Świąd oka Suchość oka Przekrwienie oczu
Badania diagnostyczne	Ciśnienie wewnątrzgałkowe podwyższone	

Opis wybranych działań niepożądanych

Inne działania niepożądane związane z produktami należącymi do danej klasy

Teoretycznie po podaniu inhibitorów VEGF do ciała szklistego istnieje ryzyko wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych w obrębie tętnic, w tym udaru i zawału mięśnia sercowego. W badaniach klinicznych bevacyzumabu gamma u pacjentów z nAMD odsetek wystąpień incydentów zakrzepowo-zatorowych był niski (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie przez podanie większej niż zalecana objętości wstrzyknięcia może spowodować podwyższenie ciśnienia wewnątrzgałkowego. W przypadku przedawkowania należy więc monitorować wartość ciśnienia wewnątrzgałkowego i włączyć odpowiednie leczenie, jeśli pracownik medyczny uzna to za konieczne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki oftalmologiczne, leki stosowane w neowaskularyzacji, kod ATC: S01LA08

Mechanizm działania

Bewacyzumab gamma to rekombinowane, humanizowane przeciwciało monoklonalne (mAb) klasy IgG1 przeciwko ludzkiemu czynnikowi wzrostu śródbłónka naczyniowego (VEGF).

Bewacyzumab gamma wiąże VEGF i zapobiega oddziaływaniu tej cząsteczki z jej receptorami (Flt-1 i KDR) na powierzchni komórek śródbłónka. Bewacyzumab gamma jest inhibitorem ludzkiego VEGF, który wiąże wszystkie izoformy VEGF-A, zapobiegając ich oddziaływaniu z receptorami VEGFR-1 i VEGFR-2. Hamując działanie VEGF-A, bewacyzumab gamma ogranicza proliferację komórek śródbłónka, neowaskularyzację i przepuszczalność naczyń krwionośnych. Hamowanie angiogenezy blokuje powstawanie nieprawidłowych naczyń krwionośnych w tylnej części oka.

Działanie farmakodynamiczne

Neowaskularna postać AMD

W badaniu NORSE TWO częścią oceny aktywności choroby były parametry anatomiczne związane z przeciekaniem krwi i płynu charakterystycznym dla neowaskularyzacji naczyniówkowej (CNV). U pacjentów otrzymujących comiesięczne wstrzyknięcia doszkliskowe z 1,25 mg bewacyzumabu gamma zaobserwowano średni spadek centralnej grubości siatkówki (CRT) o 119,7 mikrona w miesiącu 11. w porównaniu z wartością wyjściową.

Immunogenność

Nie zaobserwowano przesłanek, by przeciwciała przeciwelektowe (ADA) miały wpływ na farmakokinetykę, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania, choć dostępne dane są wciąż ograniczone.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania bewacyzumabu gamma oceniano w dwóch randomizowanych, wieloośrodkowych, podwójnie maskowanych badaniach klinicznych fazy III z aktywną kontrolą (badania NORSE ONE i NORSE TWO) u pacjentów z nAMD. Do badania NORSE ONE włączano zarówno uprzednio leczonych, jak i nieleczonych (w odniesieniu do badanego oka) pacjentów, a łącznie 61 pacjentów zrandomizowano w stosunku 1:1 (31 uczestników w grupie bewacyzumabu i 30 uczestników w grupie ranibizumabu). Wiek pacjentów wynosił 61–97 lat, średnio 79 lat, a 97% pacjentów było powyżej 65. roku życia. Do badania NORSE TWO włączano uprzednio nieleczonych (w odniesieniu do badanego oka) pacjentów, a łącznie 228 pacjentów zrandomizowano w stosunku 1:1 (113 uczestników w grupie bewacyzumabu gamma i 115 uczestników w grupie ranibizumabu). Wiek pacjentów wynosił 54–98 lat, średnio 79 lat, a 95% pacjentów było powyżej 65. roku życia.

W obydwu badaniach pacjentom zrandomizowanym do otrzymywania bewacyzumabu gamma podawano go do badanego oka we wstrzyknięciu doszkliskowym w dawce 1,25 mg co miesiąc przez

12 miesięcy. Pacjenci zrandomizowani do grupy kontrolnej z ranibizumabem otrzymywali do badanego oka we wstrzyknięciu doszklistkowym dawkę 0,5 mg co miesiąc przez 3 miesiące (tj. w dniach 0, 30 i 60), a następnie co 90 dni (tj. w dniach 150 i 240), co jest szerszym interwałem dawkowania niż ten zalecony w drukach informacyjnych. Ogółem w ramach oceny pierwszorzędnego punktu końcowego porównywano 5 wstrzyknięć w grupie ranibizumabu z 11 wstrzyknięciami w grupie bewacyzumabu gamma. Pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano na wizycie w miesiącu 11, przypadającej około 30 dni po ostatniej dawce bewacyzumabu gamma i 90 dni po ostatniej dawce ranibizumabu.

W obydwu badaniach pierwszorzędnym punktem końcowym był odsetek uczestników z poprawą najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) między miesiącem 11 a punktem wyjściowym o ≥ 15 liter; BCVA mierzono z użyciem tablic ETDRS (ang. *early treatment diabetic retinopathy study*), a głównym celem było wykazanie skuteczności bewacyzumabu gamma w populacji z nAMD. W ramach drugorzędowych punktów końcowych oceniano zmianę między miesiącem 11 a punktem wyjściowym w zakresie średniej BCVA i odsetek uczestników z pogorszeniem BCVA o mniej niż 15 liter.

Wyniki

W badaniu NORSE ONE odsetek uczestników osiągających poprawę BCVA między miesiącem 11 a punktem wyjściowym o ≥ 15 liter wynosił odpowiednio 7,7% oraz 20,8% w grupach bewacyzumabu gamma i ranibizumabu (różnica ryzyka 13,14% [95% CI = -35,50%, 7,65%]). Zgodnie z pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniu NORSE ONE nie wykazano wyższej skuteczności bewacyzumabu gamma w porównaniu z ranibizumabem.

W badaniu NORSE TWO osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy w ocenie skuteczności, a bewacyzumab gamma był skuteczny. Odsetek uczestników osiągających poprawę BCVA między miesiącem 11 a punktem wyjściowym o ≥ 15 liter wynosił odpowiednio 41,7% oraz 23,1% w grupach bewacyzumabu gamma i ranibizumabu (różnica ryzyka 18,59% [95% CI = 4,42%, 30,86%]). Pierwszorzędowa analiza skuteczności była istotna statystycznie na korzyść bewacyzumabu gamma.

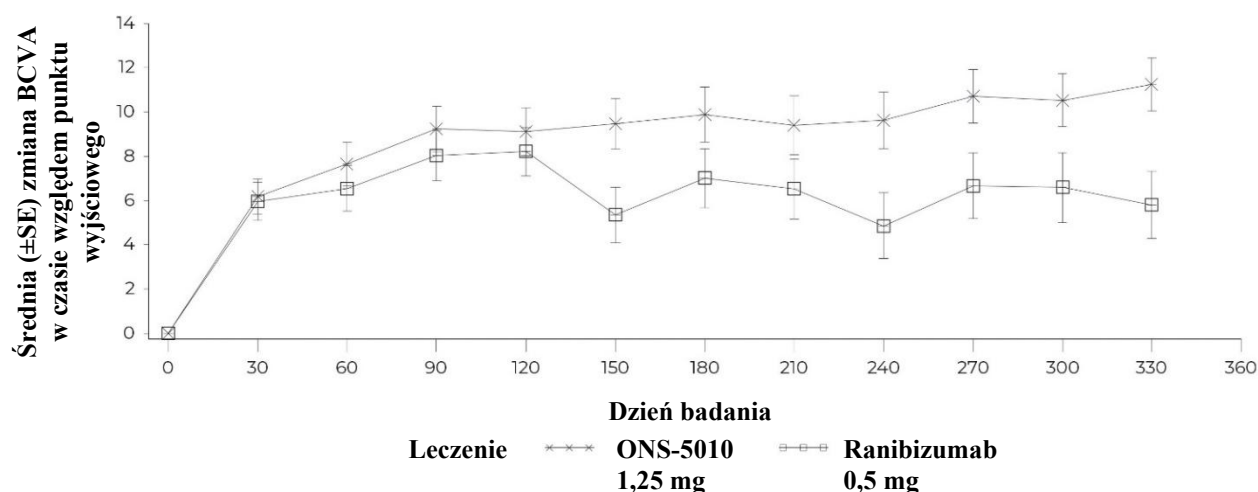
Skuteczność bewacyzumabu gamma potwierdzała dodatkowo ocena zmiany średniej BCVA między miesiącem 11. a punktem wyjściowym. Różnica między leczeniem i odpowiadający jej 95% CI wynosiły 3,805 (-0,016, 7,626) litery w ocenie BCVA.

Tabela 2. Pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe w ocenie skuteczności w badaniu NORSE TWO — analiza pacjentów odpowiadających na leczenie

	Ranibizumab (N = 115)	Bewacyzumab gamma (N = 113)
Pierwszorzędowy punkt końcowy		
Uczestnicy z poprawą o ≥ 15 liter między miesiącem 11 a punktem wyjściowym, n/N (%)	24/104 (23,1)	45/108 (41,7)
Różnica ryzyka		18,59%
95% CI		4,42%; 30,86%
Drugorzędowe punkty końcowe		
Średnia zmiana BCVA między miesiącem 11 a punktem wyjściowym, średnia (odchylenie standardowe [SD])	5,8 (14,80)	11,2 (12,19)
Różnica w średniej najmniejszych kwadratów (LS) zmiany		3,805

	Ranibizumab (N = 115)	Bewacyzumab gamma (N = 113)
95% CI		-0,016, 7,626
Uczestnicy z poprawą o ≥ 10 liter między miesiącem 11 a punktem wyjściowym, n/N (%)	36/104 (34,6)	61/108 (56,5)
Różnica ryzyka		21,87%
95% CI		7,26%, 34,87%
Uczestnicy z poprawą o ≥ 5 liter między miesiącem 11 a punktem wyjściowym, n/N (%)	53/104 (51,0)	74/108 (68,5)
Różnica ryzyka		17,56%
95% CI		3,15%, 30,52%
Uczestnicy z pogorszeniem o < 15 liter między miesiącem 11 a punktem wyjściowym, n/N (%)	86/104 (82,7)	101/108 (93,5)
Różnica ryzyka		10,83%
95% CI		1,68%, 20,44%

Rycina 1. Badanie NORSE TWO: zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku w czasie względem punktu wyjściowego*



* ONS-5010 (bewacyzumab gamma) podawano raz w miesiącu przez 12 miesięcy. Ranibizumab podawano raz w miesiącu przez 3 miesiące (tj. w dniach 0, 30 i 60), a następnie co 90 dni (tj. w dniach 150 i 240). Ogółem w ramach oceny punktów końcowych dotyczących skuteczności porównywano 5 wstrzyknięć w grupie ranibizumabu z 11 wstrzyknięciami w grupie ONS-5010.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego bewacyzumab gamma we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z neowaskularną postacią AMD (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Bewacyzumab gamma podaje się do ciała szklanego, by lokalnie działał na oko.

Po podaniu pojedynczej dawki bewacyzumabu gamma 2 mg/kg mc. we wlewie dożylnym 45 zdrowym ochotnikom płci męskiej szczytowe stężenie osiągnęto po 2 godzinach. Średnia geometryczna C_{max} i całkowita ekspozycja (AUC_{0-t}) wynosiły odpowiednio 40 µg/ml i $12\,148\text{ h} \times \mu\text{g/ml}$.

Ogółem parametry PK bewacyzumabu gamma w surowicy po podaniu doszkliskowym były znacznie niższe niż te w przypadku podania dożylnego. Na podstawie uzyskanych danych klinicznych nie można scharakteryzować parametrów PK.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W ramach przeglądu oceny przedklinicznej bezpieczeństwa stosowania bewacyzumabu u samic makaków otrzymujących dożylnie bewacyzumab dwa razy na tydzień przez 13 tygodni występujące zmniejszenie masy jajnika i związany z tym obserwowany mikroskopowo brak ciała żółtego przy dawce $\geq 10\text{ mg/kg mc.}$ były odwracalne po upływie 4 tygodni. Wpływ na jajniki można przypisać bezpośredniemu wpływowi miejscowego hamowania VEGF na trwającą angiogenezę, która w jajniku zachodzi w znacznym stopniu.

Nie są dostępne dane na temat działania rakotwórczego ani mutagennego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu diwodorofosforan jednowodny
Disodu wodorofosforan
 α,α -trehaloza dwuwodna
Polisorbat 20 (E432)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Nieotwartą fiolkę można przechowywać poza lodówką w temperaturze poniżej 25°C przez maksymalnie 12 godzin.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt Lytenava 25 mg/ml roztwór do wstrzykiwań zawiera 0,3 ml roztworu w fiolce o pojemności 2 ml (ze szkła typu I) z korkiem (z gumy butylowej), co odpowiada zawartości 7,5 mg bewacyzumabu gamma.

Wielkość opakowania: 1 fiołka.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Podczas wyjmowania produktu z lodówki, a przed jego podaniem należy przeprowadzić kontrolę wzrokową roztworu. W przypadku występowania cząstek lub zmętnienia nie używać fiołki i zastosować odpowiednie procedury zastępowania.

Zawartość fiołki jest jałowa i przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku. Nie używać, jeśli opakowanie lub fiołka są uszkodzone ani jeśli upłynął termin ważności.

Zawartość fiołki jest większa niż zalecana dawka 1,25 mg. Podanie całej objętości fiołki może skutkować przedawkowaniem. Nadmiar produktu leczniczego i pęcherzyki powietrza należy dokładnie usunąć ze strzykawki przed wstrzyknięciem. Podawana dawka powinna być ustalona na podziałce 0,05 ml (1,25 mg bewacyzumabu gamma). Należy wykonać wstrzyknięcie bezpośrednio po przygotowaniu dawki.

Następujące kroki przygotowawcze należy wykonać z zastosowaniem techniki aseptycznej:

1. Przygotować wstrzyknięcie doszkliskowe, korzystając z następujących, dostępnych w handlu, jednorazowych wyrobów medycznych (nie dołączono):
 - jałowa igła z filtrem 5 mikronów, 18G × 1,5" (mikrofiltr z kopolimeru akrylowego; igła z poliwęglanu / stali nierdzewnej 304 lub równoważna);
 - jałowa, niezawierająca silikonu strzykawka o pojemności 1 ml z podziałką pozwalającą odmierzyć 0,05 ml (polipropylen/polietylen lub równoważna);
 - jałowa igła iniekcyjna, 30G × 0,5" (polipropylen / stal nierdzewna lub równoważna);
 - gazik nasączony alkoholem.
2. Przed pobraniem produktu zdezynfekować zewnętrzną część korka fiołki.
3. Korzystając z techniki aseptycznej, założyć igłę z filtrem 5 mikronów na strzykawkę o pojemności 1 ml.
4. Wbić igłę z filtrem w środek korka fiołki i upewnić się, że koniec igły jest zanurzony w roztworze produktu Lytenava, by ograniczyć możliwość powstawania pęcherzyków powietrza.
5. Pobrać produkt Lytenava, tak by upewnić się, że w strzykawce będzie można przygotować do podania pełną dawkę — trzymać w tym celu fiołkę w pionie, lekko ją przechylając, by ułatwić pobranie wystarczającej objętości produktu.
6. Upewnić się, że przy pobieraniu produktu Lytenava tłoczek został wystarczająco cofnięty, by uzyskać objętość wystarczającą do przygotowania wstrzyknięcia 0,05 ml.
7. Po pobraniu zawartości fiołki usunąć igłę z filtrem. Nie używać jej do wykonywania wstrzyknięcia doszkliskowego.
8. Dokładnie przyłączyć jałową igłę iniekcyjną 30G × 0,5" do strzykawki, nakręcając ją na konus strzykawki. Ostrożnie zdjąć osłonkę igły, pociągając ją i nie przekrzywiając jej. Nigdy nie dezynfekować igły gazikiem.
9. Trzymać strzykawkę z igłą skierowaną do góry. Jeśli widoczne są pęcherzyki powietrza, delikatnie ostukać strzykawkę palcem, by pęcherzyki się uniosły.
10. Trzymając igłę na poziomie wzroku, delikatnie wcisnąć tłoczek, aż jego końcówka znajdzie się na wysokości podziałki strzykawki oznaczającej 0,05 ml.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1798/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 maja 2024

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA (WYTWÓRCY) BIOLOGICZNEJ
SUBSTANCJI CZYNNEJ (BIOLOGICZNYCH SUBSTANCJI
CZYNNYCH) ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY
(WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI) ZA ZWOLNIENIE
SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Texas, LLC
3939 Fujifilm Way
College Station, Teksas (TX) 77845
Stany Zjednoczone (USA)

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: charakterystyka produktu leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem produktu Lytenava do obrotu w każdym z państw członkowskich podmiot odpowiedzialny (MAH) musi uzgodnić z właściwym organem narodowym treść i formę programu edukacyjnego, w tym kanały komunikacji, sposoby dystrybucji i wszelkie inne aspekty programu.

Program edukacyjny ma na celu odpowiednie poinformowanie pacjentów/opiekunów o zagrożeniach związanych z produktem Lytenava, głównych objawach przedmiotowych i podmiotowych dotyczących tych zagrożeń i sytuacjach, w których należy pilnie zgłaszać się po pomoc medyczną. Celem programu jest ograniczenie ryzyka i ewentualnych późniejszych powikłań przez zachęcanie do szybkiego reagowania.

Podmiot odpowiedzialny zapewni, że w każdym państwie członkowskim, w którym produkt Lytenava jest wprowadzony do obrotu, wszyscy pacjenci, którzy mają otrzymać produkt, oraz ich opiekunowie będą mieli dostęp do poniższego pakietu materiałów edukacyjnych lub je otrzymają:

- pakiet informacji dla pacjenta.

Pakiet informacji dla pacjenta zawiera ulotkę dla pacjenta i przewodnik dla pacjenta/opiekuna. Przewodnik dla pacjenta jest udostępniany w formie tekstowej i nagrania dźwiękowego oraz obejmuje następujące główne elementy:

- opis neowaskularnej postaci zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem (nAMD);
- opis produktu Lytenava, sposobu jego działania i ewentualnych skutków leczenia tym produktem;
- opis podstawowych objawów przedmiotowych i podmiotowych głównych zagrożeń związanych z produktem Lytenava, tj. zakaźnego zapalenia wnętrza gałki ocznej;
- opis sytuacji, w których należy pilnie zgłosić się po pomoc medyczną w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych wspomnianych zagrożeń;
- zalecenia dotyczące właściwego postępowania po wstrzyknięciu.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Lytenava 25 mg/ml roztwór do wstrzykiwań
bewacyzumab gamma

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Jeden mililitr zawiera 25 mg bewacyzumabu gamma. Każda fiolka zawiera 7,5 mg bewacyzumabu gamma w 0,3 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: α,α -trehaloza dwuwodna, sodu diwodorofosforan jednowodny, disodu wodorofosforan, polisorbat 20 (E432), woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

1 × fiolka 0,3 ml

7,5 mg/0,3 ml

Pojedyncza dawka: 1,25 mg/0,05 ml. Niewykorzystywaną objętość roztworu należy usunąć.

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie do ciała szklistego

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C).
Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1798/001

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Lytenava 25 mg/ml płyn do wstrzykiwań
bewacyzumab gamma
Podanie do ciała szklistego

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

7,5 mg/0,3 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Lytenava 25 mg/ml roztwór do wstrzykiwań bewacyzumab gamma

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Lytenava i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Lytenava
3. Jak stosować lek Lytenava
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Lytenava
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Lytenava i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Lytenava

Lek Lytenava zawiera substancję czynną bewacyzumab gamma, który należy do leków zwanych lekami zapobiegającymi neowaskularyzacji.

W jakim celu stosuje się lek Lytenava

Lek Lytenava jest stosowany u osób dorosłych w leczeniu neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem (nAMD).

W przypadku tej choroby oka dochodzi do nieprawidłowego powstawania i wzrostu naczyń krwionośnych w obszarze pod plamką żółtą. Plamka żółta to środkowa część siatkówki, znajdująca się z tyłu oka i odpowiadająca za wyraźne widzenie. Nieprawidłowe powstawanie i wzrost naczyń krwionośnych może powodować przesączanie się płynu lub krwi do oka i zaburzać pracę plamki żółtej.

Jak działa lek Lytenava

Lek Lytenava swoiście wiąże białko (ludzki czynnik wzrostu śródbłonka naczyńniowego A — VEGF-A) występujące w oku. Występujący w nadmiarze czynnik wzrostu powoduje nieprawidłowy wzrost naczyń krwionośnych w oku, co prowadzi do pogorszenia się wzroku. Lek Lytenava, wiążąc ten czynnik wzrostu, blokuje jego działanie i zapobiega takiemu nieprawidłowemu wzrostowi. Może to pomóc ustabilizować lub poprawić wzrok pacjenta.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Lytenava

Kiedy nie stosować leku Lytenava

- jeśli pacjent ma uczulenie na bewacyzumab gamma lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli pacjent ma zakażenie oka lub obszaru wokół oka;
- jeśli pacjent ma stan zapalny oka.

Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują któreś z powyższych przeciwwskazań.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Lytenava należy omówić z lekarzem, jeśli:

- pacjent choruje na jaskrę — chorobę oczu zwykle wywołaną wysokim ciśnieniem w oku;
- pacjent widywał wcześniej błyski światła lub męty ciała szklistego lub nastąpił nagły wzrost wielkości i liczby mętów (niewielkich, ciemnych cząstek poruszających się w polu widzenia);
- pacjent miał zablokowane — wskutek zakrzepu — naczynia krwionośne i przeszedł np. zawał serca lub udar bądź doszło do powstania zakrzepów w żyłach głębokich nóg lub płuc;
- pacjent przeszedł zabieg operacyjny na oku w ciągu ostatnich 4 tygodni lub taki zabieg zaplanowano na kolejne 4 tygodnie;
- pacjent miał kiedykolwiek chorobę oka lub jakikolwiek zabieg na oku.

Należy niezwłocznie powiadomić lekarza, jeśli u pacjenta doszło do:

- nagłej utraty widzenia;
- wystąpienia objawów zakażenia lub zapalenia oka, takich jak:
 - nasilone zaczerwienienie oka lub nasilony dyskomfort oka;
 - zwiększona liczba mętów ciała szklistego w polu widzenia lub wrażliwość na światło;
 - ból oka;
 - niewyraźne widzenie lub osłabiony wzrok.

Istotne jest, by mieć świadomość, że:

- bezpieczeństwo stosowania ani skuteczność leku Lytenava podawanego jednocześnie do obojga oczu nie były badane. Takie stosowanie może zwiększać ryzyko działań niepożądanych;
- wstrzyknięcie leku Lytenava może w ciągu 60 minut od podania powodować chwilowy wzrost ciśnienia w oku. Lekarz będzie monitorował ciśnienie wewnątrzgałkowe po podaniu leku;
- lekarz sprawdzi występowanie czynników zwiększających ryzyko przedarcia lub odklejenia jednej z warstw w tylnej części oka.

W przypadku podania innych leków, które działają podobnie do leku Lytenava, występuje ryzyko powstania zakrzepów krwi, które mogą zablokować naczynia krwionośne. Może to spowodować zawał serca lub udar. Ponieważ niewielka ilość leku przedostaje się do krwiobiegu, teoretycznie istnieje ryzyko takich zdarzeń po wstrzyknięciu leku Lytenava do oka.

Więcej informacji o działaniach niepożądanych, które mogą wystąpić w czasie leczenia lekiem Lytenava, podano w punkcie 4 („Możliwe działania niepożądane”).

Dzieci i młodzież w wieku poniżej 18 lat

Nie ustalono możliwości stosowania leku Lytenava u dzieci i młodzieży, wobec czego jest ono niezalecane.

Lek Lytenava a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Ciąża i karmienie piersią

- Kobiety zdolne do posiadania potomstwa muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia lekiem Lytenava i przez co najmniej trzy miesiące od ostatniego wstrzyknięcia leku.
- Dane dotyczące stosowania bewacyzumabu gamma u ciężarnych kobiet są niedostępne. Lek Lytenava nie jest zalecany w okresie ciąży, chyba że potencjalne korzyści przeważają nad potencjalnymi zagrożeniami dla nienarodzonego dziecka. Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.
- Lek Lytenava nie jest zalecany w okresie karmienia piersią, ponieważ nie wiadomo, czy bewacyzumab gamma przenika do mleka ludzkiego. Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Lytenava należy zasięgnąć porady u lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Po podaniu leku Lytenava może wystąpić chwilowe niewyraźne widzenie o różnym stopniu nasilenia. W takim przypadku, dopóki widzenie nie wróci do normy, nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

Lek Lytenava zawiera sód

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, co oznacza, że zasadniczo nie zawiera sodu.

3. Jak stosować lek Lytenava

Lek Lytenava jest podawany przez lekarza w pojedynczym wstrzyknięciu do oka. Typowo stosowana objętość wstrzyknięcia wynosi 0,05 ml (co odpowiada 1,25 mg bewacyzumabu gamma). Odstęp między kolejnymi podaniami dawki leku do tego samego oka powinien wynosić około czterech tygodni.

Przed podaniem wstrzyknięcia lekarz dokładnie odkazi oko, by zapobiec zakażeniom. Lekarz poda też miejscowy lek znieczulający, który zniesie lub ograniczy ewentualne dolegliwości bólowe związane z podaniem wstrzyknięcia.

Leczenie rozpoczyna się z częstotścią podawania leku Lytenava co 4 tygodnie. Po kilku pierwszych podaniach leku (około 3) lekarz określi częstotść podawania kolejnych dawek na podstawie oceny stanu oka, w tym np. widzenia i występowania nieprawidłowości.

Jak długo utrzymuje się działanie leku Lytenava

Lek przeznaczony jest do długotrwałego stosowania, trwającego miesiące lub lata. Lekarz w trakcie planowych wizyt będzie sprawdzał, czy leczenie działa. Lekarz może też zalecić badanie oczu w okresie między wstrzyknięciami. W przypadku pytań o długość stosowania leku Lytenava należy zwrócić się do lekarza.

Pominięcie dawki leku Lytenava

W przypadku pominięcia dawki leku należy jak najszybciej umówić się na kolejną wizytę u lekarza.

Przerywanie leczenia lekiem Lytenava

Jeśli pacjent rozważa przerwanie przyjmowania leku Lytenava, powinien omówić to z lekarzem podczas kolejnej wizyty. Lekarz udzieli pacjentowi porady i określi, jak długo powinno trwać leczenie lekiem Lytenava. Przerwanie leczenia może zwiększać ryzyko utraty wzroku, a wzrok może się pogorszyć.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Działania niepożądane leku Lytenava we wstrzyknięciu wynikają z samego leku lub procedury wstrzyknięcia i głównie dotyczą oka.

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem w przypadku wystąpienia dowolnego z poniższych poważnych działań niepożądanych:

- wzrost ciśnienia w oku wymagający natychmiastowej pomocy lekarskiej (niezbyt często, może dotyczyć do 1 na 100 osób);
- poważne zapalenie wnętrza oka, często wywoływane przez zakażenia, nazywane zapaleniem wnętrza gałki ocznej (niezbyt często, może dotyczyć do 1 na 100 osób);

- chwilowa ślepota (niezbyt często, może dotyczyć do 1 na 100 osób).
Objawami tych poważnych działań niepożądanych są ból lub zwiększony dyskomfort w oku, nasilające się zaczerwienienie oka, niewyraźne widzenie lub osłabiony wzrok, zwiększona liczba drobnych cząstek w polu widzenia lub zwiększona wrażliwość na światło.

Inne możliwe działania niepożądane to:

Częste (mogą dotyczyć maksymalnie 1 na 10 osób):

- niewielkie cząstki lub plamki w polu widzenia (męty ciała szklanego);
- ból oka;
- krwawienie w obrębie warstwy ochronnej pokrywającej oko — spojówce (krwotok spojówkowy);
- podwyższone ciśnienie w oku.

Niezbyt częste (mogą dotyczyć maksymalnie 1 na 100 osób):

- odklejenie lub przedarcie jednej z warstw w tylnej części oka (przerwanie nabłonka barwnikowego siatkówki, odłączenie ciała szklanego);
- krwawienie do oka;
- zapalenie tęczówki — barwnej części oka;
- blizna rogówki;
- zapalenie lub uszkodzenie rogówki — warstwy pokrywającej tęczówkę (keratopatia, punktowate zapalenie rogówki);
- występowanie błysków światła w polu widzenia (fotopsja);
- dyskomfort oka;
- zarysowanie rogówki (otarcie rogówki);
- podrażnienie oka;
- swędzenie oka (świąd oka);
- suchość oka;
- zaczerwienione oko (przekrwienie oczu);
- alergia na jod.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Lytenava

Za przechowywanie tego leku i właściwe usuwanie niezużytych pozostałości odpowiadają lekarz, farmaceuta lub pielęgniarka. Informacje przeznaczone dla fachowego personelu medycznego:

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie fiołki po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C). Nie zamrażać.

Nieotwartą fiołkę można przechowywać poza lodówką w temperaturze poniżej 25°C przez maksymalnie 12 godzin.

Przechowywać fiołkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Lytenava

- Substancją czynną leku jest bewacyzumab gamma. Każdy mililitr zawiera 25 mg bewacyzumabu gamma. Każda fiolka zawiera 7,5 mg bewacyzumabu gamma w 0,3 ml roztworu. Zapewnia to odpowiednią ilość wystarczającą do podania pojedynczej dawki o objętości 0,05 ml, zawierającej 1,25 mg bewacyzumabu gamma.
- Pozostałe składniki to: sodu diwodorofosforan jednowodny, disodu wodorofosforan, α, α -trehaloza dwuwodna, polisorbat 20 (E432), woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Lytenava i co zawiera opakowanie

Lek Lytenava 25 mg/ml roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań) jest bezbarwny do lekko brązowego.

Opakowanie zawiera jedną szklaną fiolkę z korkiem z gumy butylowej. Fiolka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

Wytwórca

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Podczas wyjmowania produktu z lodówki, a przed jego podaniem należy przeprowadzić kontrolę wzrokową roztworu. W przypadku występowania cząstek lub zmętnienia nie używać fiolki i zastosować odpowiednie procedury zastępowania.

Zawartość fiolki jest jałowa i przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku. Nie używać, jeśli opakowanie lub fiolka są uszkodzone ani jeśli upłynął termin ważności.

Zawartość fiolki jest wyższa niż zalecana dawka 1,25 mg. Podanie całej objętości fiolki może skutkować przedawkowaniem. Nadmiar produktu leczniczego i pęcherzyki powietrza należy dokładnie usunąć ze strzykawki przed wstrzyknięciem. Podawana dawka powinna być ustalona na podziale 0,05 ml (1,25 mg bewacyzumabu gamma).

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Sposób podawania

Produkt Lytenava dostarczany jest w fiolce do jednorazowego użytku i przeznaczony wyłącznie do podawania do ciała szklistego. Zawartość pojedynczej fiolki należy podawać wyłącznie do jednego oka.

Następujące kroki przygotowawcze należy wykonać z zastosowaniem techniki aseptycznej:

1. Przygotować wstrzyknięcie doszklistkowe, korzystając z następujących, dostępnych w handlu, jednorazowych wyrobów medycznych (nie dołączono):
 - jałowa igła z filtrem 5 mikronów, 18G × 1,5" (mikrofiltr z kopolimeru akrylowego; igła z poliwęglanu / stali nierdzewnej 304 lub równoważna);
 - jałowa, niezawierająca silikonu strzykawka o pojemności 1 ml z podziałką pozwalającą odmierzyć 0,05 ml (polipropylen/polietylen lub równoważna);
 - jałowa igła iniekcyjna, 30G × 0,5" (polipropylen / stal nierdzewna lub równoważna);
 - gazik nasączony alkoholem.
2. Przed pobraniem produktu zdezynfekować zewnętrzną część korka fiolki.
3. Korzystając z techniki aseptycznej, założyć igłę z filtrem 5 mikronów na strzykawkę o pojemności 1 ml.
4. Wbić igłę z filtrem w środek korka fiolki i upewnić się, że koniec igły jest zanurzony w roztworze produktu Lytenava, by ograniczyć możliwość powstawania pęcherzyków powietrza.
5. Pobrać cały produkt Lytenava, tak by upewnić się, że w strzykawce będzie można przygotować do podania pełną dawkę — trzymać w tym celu fiolkę w pionie, lekko ją przechylając, by ułatwić pobranie wystarczającej objętości produktu.
6. Upewnić się, że przy pobieraniu produktu Lytenava tłoczek został wystarczająco cofnięty, by uzyskać objętość wystarczającą do przygotowania wstrzyknięcia 0,05 ml.
7. Po pobraniu zawartości fiolki usunąć igłę z filtrem. Nie używać jej do wykonywania wstrzyknięcia doszklistkowego.
8. Dokładnie przyłączyć jałową igłę iniekcyjną 30G × 0,5" do strzykawki, nakręcając ją na konus strzykawki. Ostrożnie zdjąć osłonkę igły, pociągając ją i nie przekrzywiając jej. Nigdy nie dezynfekować igły gazikiem.
9. Trzymać strzykawkę z igłą skierowaną do góry. Jeśli widoczne są pęcherzyki powietrza, delikatnie ostukać strzykawkę palcem, by pęcherzyki się uniosły.
10. Trzymając igłę na poziomie wzroku, delikatnie wcisnąć tłoczek, aż jego końcówka znajdzie się na wysokości podziałki strzykawki oznaczającej 0,05 ml.

Wstrzyknięcie doszklistkowe należy podawać w warunkach aseptycznych, które obejmują zastosowanie produktu do dezynfekcji dłoni używanego przy zabiegach chirurgicznych, jałowych rękawiczek, sterylnej serwety i sterylnego rozwieracza do powiek (lub podobnego narzędzia). W ramach środków ostrożności dostępny powinien być jałowy sprzęt do paracentezy. Przed przeprowadzeniem procedury podania doszklistkowego należy dokładnie zweryfikować informacje z wywiadu pacjenta pod kątem występowania reakcji nadwrażliwości. Przed podaniem wstrzyknięcia należy zastosować odpowiednie znieczulenie, a na skórę w okolicy oka, powiekę i powierzchnię oka — miejscowy produkt bakteriobójczy o szerokim spektrum działania.

Iglę iniekcyjną należy wprowadzić na 3,5–4,0 mm za rąbką rogówki do jamy ciała szklistego, unikając pośludnika poziomego, kierując ją w stronę środka gałki ocznej. Następnie należy pozwolić podać wstrzyknięcie o objętości 0,05 ml. Kolejne wstrzyknięcia należy wykonywać w inne miejsce twardówki.

Należy pouczyć pacjenta, by w okresie po podaniu wstrzyknięcia doszklistkowego bezzwłocznie zgłaszał wszelkie objawy mogące wskazywać na zapalenie wnętrza gałki ocznej (np. ból oka, zaczerwienienie oka, fotofobie, niewyraźne widzenie).