

**ANEXO I**  
**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Lytenava 25 mg/ml solução injetável

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada ml de solução contém 25 mg de bevacizumab gamma \*.

Cada frasco para injetáveis contém 7,5 mg de bevacizumab gamma em 0,3 ml de solução. Trata-se de uma quantidade utilizável para administrar uma dose única de 0,05 ml contendo 1,25 mg de bevacizumab gamma.

\*Bevacizumab gamma é um anticorpo monoclonal humanizado produzido em células de ovário de hamster chinês através de tecnologia de ADN recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Solução injetável (injeção)

Solução incolor a ligeiramente acastanhada, com um pH de 6,1 e uma osmolalidade de 235 – 315 mOsm/kg.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Lytenava é indicado em adultos para o tratamento da degenerescência macular relacionada com a idade (DMI) neovascular (húmida)

### **4.2 Posologia e modo de administração**

Este medicamento deve ser administrado por um profissional de saúde qualificado, com experiência em injeções intravítreas.

#### Posologia

A dose recomendada é de 1,25 mg administrada por injeção intravítrea a cada 4 semanas (mensalmente). Isto corresponde a um volume de injeção de 0,05 ml.

O tratamento é iniciado com uma injeção por mês até que a acuidade visual máxima seja atingida e/ou não haja sinais de atividade da doença, i. e., sem alteração da acuidade visual ou de outros sinais e sintomas da doença sob tratamento continuado. A cinética da eficácia do bevacizumab gamma (ver secção 5.1) indica que podem ser necessárias três ou mais injeções mensais consecutivas inicialmente. Posteriormente, o profissional de saúde pode individualizar os intervalos de tratamento com base na atividade da doença, avaliada por acuidade visual e/ou parâmetros anatómicos.

Os intervalos de monitorização e tratamento devem, em seguida, ser determinados pelo profissional de saúde e devem ser baseados na atividade da doença, incluindo exame clínico, testes funcionais ou técnicas de imagiologia (por exemplo, tomografia de coerência ótica ou angiografia de fluoresceína).

Se os resultados visuais e anatómicos indicarem que o doente não está a beneficiar do tratamento continuado, o medicamento deve ser descontinuado. O tratamento também deve ser suspenso se clinicamente indicado (ver secção 4.4).

### Populações especiais

#### *Idosos*

Não é necessário ajuste posológico em doentes com idade igual ou superior a 65 anos.

#### *Insuficiência renal*

O bevacizumab gamma não foi estudado em doentes com insuficiência renal. Os dados disponíveis não sugerem a necessidade de um ajuste da dose em doentes com insuficiência renal.

#### *Insuficiência hepática*

Bevacizumab gamma não foi estudado em doentes com insuficiência hepática. Os dados disponíveis não sugerem a necessidade de um ajuste da dose em doentes com insuficiência hepática.

#### *População pediátrica*

Não existe qualquer utilização relevante de Lytenava na população pediátrica para o tratamento da DMI.

### Modo de administração

O medicamento destina-se exclusivamente a uma utilização intravítreia. Cada frasco para injetáveis só deve ser utilizado para o tratamento de um único olho.

Uma vez que o volume contido no frasco para injetáveis (0,3 ml) é superior à dose recomendada (0,05 ml), uma porção do volume contido no frasco para injetáveis deve ser descartada antes da administração.

Certifique-se de que a injeção é administrada imediatamente após a preparação da dose.

O procedimento de injeção intravítreia deve ser realizado em condições asséticas, o que inclui a utilização de desinfeção cirúrgica das mãos, luvas estéreis, um campo estéril e um espéculo palpebral estéril (ou equivalente). O equipamento de paracentese estéril deve estar disponível como medida de precaução. A história clínica do doente relativamente a reações de hipersensibilidade deve ser cuidadosamente avaliada antes de realizar o procedimento intravítreo (ver secção 4.4). Antes da injeção, deve ser administrada anestesia adequada e um microbicida tópico de largo espetro para desinfetar a pele periocular, a pálpebra e a superfície ocular.

A agulha de injeção deve ser inserida 3,5-4,0 mm depois do limbo na cavidade vítreia, evitando o meridiano horizontal e orientando-se para o centro do globo. O volume de injeção de 0,05 ml é então administrado lentamente; deve ser utilizado um local escleral diferente para as injeções subsequentes.

Para instruções acerca da preparação do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Doentes com infeções oculares ou perioculares ativas ou suspeitas.

Inflamação intraocular ativa.

#### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

##### Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

##### Reações relacionadas com a injeção intravítreia

As injeções intravítreas foram associadas a endoftalmite, inflamação intraocular e destacamentos/lágrimas retinais (ver secção 4.8). Deve ser sempre utilizada uma técnica de injeção assética adequada na administração do medicamento.

Imediatamente após a injeção intravítreia, os doentes devem ser monitorizados para deteção de elevação da pressão intraocular. A monitorização adequada pode consistir numa verificação da perfusão da cabeça do nervo óptico ou da tonometria. Se necessário, deve estar disponível equipamento estéril para a paracentese.

Além disso, os doentes devem ser monitorizados após a injeção para permitir o tratamento precoce em caso de ocorrência de uma infecção.

Os doentes devem ser instruídos a comunicar sem demora quaisquer sintomas, tais como dor ocular, perda da visão, fotofobia, visão turva, flocos ou vermelhidão, sugestivos de endoftalmite ou de qualquer um dos acontecimentos acima mencionados, a fim de permitir o tratamento imediato e adequado.

##### Aumento da pressão intraocular

Foram registados aumentos da pressão intraocular após a injeção (até 60 minutos) durante o tratamento com inibidores do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), incluindo bevacizumab gamma (ver secção 4.8). Tanto a pressão intraocular como a perfusão da cabeça do nervo óptico devem ser monitorizadas antes e após a injeção intravítreia com Lytenava e tratadas de forma adequada.

São necessárias precauções especiais em doentes com glaucoma mal controlado (não injetar o medicamento enquanto a pressão intraocular é  $\geq 30$  mmHg).

##### Tratamento bilateral

A segurança e eficácia do bevacizumab gamma administrado concomitantemente em ambos os olhos não foram estudadas. Se o tratamento bilateral for efetuado ao mesmo tempo, poderá levar a um aumento do potencial de acontecimentos adversos, tanto oculares como sistémicos, devido ao aumento da exposição.

##### Imunogenicidade

Uma vez que se trata de uma proteína terapêutica, existe um potencial de imunogenicidade com o bevacizumab gamma. Os doentes devem ser instruídos para informar o seu médico se desenvolverem sintomas, tais como dor ocular ou aumento do desconforto, agravamento da vermelhidão ocular, visão turva ou diminuída, aumento do número de pequenas partículas na sua visão ou aumento da sensibilidade à luz.

## Utilização concomitante de outros medicamentos anti-VEGF (fator de crescimento endotelial vascular)

Não existem dados disponíveis sobre a utilização concomitante de bevacizumab gamma com outros medicamentos anti-VEGF no mesmo olho. O bevacizumab gamma não deve ser administrado concomitantemente com outros medicamentos anti-VEGF (sistémicos ou oculares).

## Tratamento de retenção

A dose deve ser suspensa e o tratamento não deve ser retomado antes do tratamento seguinte programado em caso de:

- uma diminuição da melhor acuidade visual corrigida (MAVC) de  $\geq 30$  letras em comparação com a última avaliação da acuidade visual;
- um descolamento da retina;
- uma hemorragia subretiniana que envolva o centro da fóvea ou, se o tamanho da hemorragia for  $\geq 50\%$  da área total de lesão;
- uma pressão intraocular  $\geq 30$  mmHg
- tromboembolismo, incluindo enfarte do miocárdio (MI), síndrome coronária aguda (SCA), acidente vascular cerebral, trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP)
- cirurgia intraocular realizada ou planeada no período nos 28 dias anteriores ou seguintes.

## Lesão do epitélio pigmentar da retina

Os fatores de risco associados ao desenvolvimento de uma fratura epitélio pigmentar da retina após terapia anti-VEGF para DMI incluem um descolamento da epitélio pigmentar da retina elevado. Quando se inicia a terapêutica com bevacizumab gamma, deve ser tomada precaução em doentes com estes fatores de risco para lesões do epitélio pigmentar da retina.

## Descolamento regmatogénico da retina ou buracos maculares

O tratamento deve ser descontinuado em indivíduos com descolamento regmatogénico da retina ou buracos maculares de fase 3 ou 4.

## Efeitos sistémicos após a utilização intravítreo

Foram notificados acontecimentos hemorrágicos não oculares e tromboembólicos arteriais após a injeção intravítreo de inibidores do VEGF (ver secção 4.8). Existem dados limitados sobre a segurança do tratamento de doentes com DMI com historial de acidente vascular cerebral, ataques isquémicos transitórios ou enfarte do miocárdio nos últimos 3 meses. Deve ser tomada precaução no tratamento desses doentes.

## Excipientes com efeito conhecido

Este medicamento contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente «isento de sódio».

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não foram realizados estudos de interação. Com base na eliminação do bevacizumab, não se esperam interações. No entanto, o bevacizumab gamma não deve ser administrado concomitantemente com outros medicamentos anti-VEGF sistémicos ou oculares (ver secção 4.4).

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento com bevacizumab gamma e durante, pelo menos, três meses após a última dose, quando interrompem o tratamento com bevacizumab gamma.

### Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de bevacizumab gamma em mulheres grávidas. Com base em estudos em animais com outros anti-VEGF, o tratamento com bevacizumab gamma pode representar um risco para o desenvolvimento fetal do embrião humano. Por conseguinte, o bevacizumab gamma não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que o potencial benefício supere o risco potencial para o feto.

### Amamentação

Não existem dados disponíveis sobre a presença de bevacizumab gamma no leite humano, os efeitos do bevacizumab gamma no latente amamentado ou os efeitos do bevacizumab gamma na produção/excreção de leite. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes amamentados. Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a abstenção da terapêutica com Lytenava tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

### Fertilidade

Não foram realizados estudos de reprodução ou fertilidade com o bevacizumab gamma. Demonstrou-se que a inibição do VEGF afeta o desenvolvimento folicular, a função do corpo lúteo e a fertilidade (ver secção 5.3). Os efeitos nos ovários podem ser atribuídos a um resultado direto da inibição local do VEGF na angiogénesis ativa, que é profunda no ovário.

## **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Lytenava tem uma influência menor na capacidade de conduzir e utilizar máquinas devido a possíveis perturbações visuais temporárias após a injeção intravítreia e o exame oftalmológico associado. Os doentes não devem conduzir ou utilizar máquinas até que estas perturbações visuais temporárias diminuam.

## **4.8 Efeitos indesejáveis**

### Resumo do perfil de segurança

A maioria das reações adversas notificadas após a administração de bevacizumab gamma estão relacionadas com o procedimento de injeção intravítreia. As reações adversas notificadas com mais frequência foram hemorragia conjuntival (5,0 %), flocos vítreos (1,5 %), dor ocular (1,2 %) e aumento da pressão intraocular (1,2 %). As reações adversas notificadas com menos frequência, mas mais graves foram aumentos da pressão intraocular (0,6 %), cegueira transitória (0,3 %), endoftalmite (0,3 %) e inflamação intraocular (0,3 %).

### Tabela de reações adversas

Um total de 341 doentes a partir de dois estudos clínicos aleatorizados e de um aberto foram tratados com a dose recomendada de 1,25 mg. As reações adversas notificadas nos estudos clínicos do bevacizumab gamma estão listadas na Tabela 1 abaixo.

As reações adversas são enumeradas de acordo com a classe de órgãos do sistema MedDRA. Em cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas são ordenadas por frequência, com as reações mais frequentes em primeiro lugar. As categorias de frequência correspondentes para cada reação adversa baseiam-se na seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1\,000$ , a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10\,000$  a  $< 1/1\,000$ ); muito raras ( $< 1/10\,000$ ); desconhecidas (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

**Tabela 1 Frequências de reações adversas**

Classe de sistemas de órgãos	Frequentes	Pouco frequentes
<b>Infeções e infestações</b>		Endoftalmite
<b>Doenças do sistema imunitário</b>		Alergia ao iodo
<b>Afeções oculares</b>	Flocos vítreos Dor ocular Hemorragia conjuntival	Lesão do epitélio pigmentar da retina Hemorragia vítreia Irite Cicatriz da córnea Queratopatia Queratite pontilhada Cegueira transitória Descolamento vítreo Fotopsia Desconforto ocular Abrasão da córnea Irritação ocular Prurido ocular Olho seco Hiperemia ocular
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>	Aumento da pressão intraocular	

#### Descrição de reações adversas selecionadas

##### *Reações adversas relacionadas com a classe de produto*

Existe um risco teórico de acontecimentos tromboembólicos arteriais, incluindo acidente vascular cerebral e enfarte do miocárdio, após a utilização intravítreia de inibidores do VEGF. Foi observada uma baixa taxa de incidência de acontecimentos tromboembólicos arteriais nos estudos clínicos com bevacizumab gamma em doentes com DMI (ver secção 4.4).

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

#### **4.9 Sobredosagem**

Uma sobredosagem com um volume de injeção superior ao recomendado pode aumentar a pressão intraocular. Em caso de sobredosagem, a pressão intraocular deve, por conseguinte, ser monitorizada e, se considerado necessário pelo profissional de saúde responsável pelo tratamento, deve ser iniciado o tratamento adequado.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Produtos Oftalmológicos, Agentes antineovascularização, código ATC: S01LA08

#### Mecanismo de ação

Bevacizumab gamma é um anticorpo monoclonal IgG1 humanizado recombinante (mAb) para o fator de crescimento do endotélio vascular humano (VEGF).

Bevacizumab gamma liga-se ao VEGF e impede a interação do VEGF com os seus receptores (FLT-1 e KDR) na superfície das células endoteliais. Bevacizumab gamma é um inibidor do VEGF humano que se liga a todas as isoformas do VEGF-A, impedindo assim a interação com os receptores VEGFR-1 e VEGFR-2. Ao inibir o VEGF-A, o bevacizumab gamma suprime a proliferação de células endoteliais, a neovascularização e a permeabilidade vascular. A inibição da angiogénese bloqueia o crescimento de vasos sanguíneos anormais no fundo do olho.

#### Efeitos farmacodinâmicos

##### *DMI neovascular*

No estudo Norse TWO, os parâmetros anatómicos relacionados com a derrame de sangue e fluido que caracterizam a neovascularização coroideia (NVC) fizeram parte das avaliações da atividade da doença. Observou-se uma diminuição média da espessura da retina no campo central (ERC) de 119,7 micra no mês 11 em comparação com a linha de base nos doentes a receberem injeções mensais de 1,25 mg de bevacizumab gamma intravítreo.

##### *Imunogenicidade*

Não se observou qualquer evidência do impacto dos anticorpos antifármaco (ADA) na farmacocinética, eficácia ou segurança, no entanto, os dados ainda são limitados.

#### Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e a segurança do bevacizumab gamma foram avaliadas em dois estudos de Fase III aleatorizados, multicéntricos, com dupla ocultação e com controlo ativo (Norse ONE e Norse TWO) em doentes com DMI. No estudo NORSE ONE, foram incluídos doentes com olhos de estudo previamente tratados e não tratados tendo sido aleatorizados um total de 61 doentes 1:1 (31 indivíduos no grupo do bevacizumab e 30 indivíduos no grupo do ranibizumab). As idades dos doentes variaram entre os 61 e os 97 anos, com uma idade média de 79 anos; 97 % dos doentes tinham mais de 65 anos. No estudo NORSE TWO, foram incluídos olhos de estudo sem tratamento prévio e um total de 228 doentes foram aleatorizados 1:1 (113 indivíduos no grupo do bevacizumab gamma e 115 indivíduos no grupo do ranibizumab). As idades dos doentes variaram entre os 54 e os 98 anos, com uma idade média de 79 anos; 95 % dos doentes tinham mais de 65 anos.

Em ambos os estudos, os doentes aleatorizados para receber bevacizumab gamma receberam uma dose de 1,25 mg por injeção intravítreo no olho do estudo todos os meses durante 12 meses. Os doentes aleatorizados para o controlo do ranibizumab receberam uma dose de 0,5 mg por injeção intravítreo no olho do estudo todos os meses durante 3 meses (ou seja, nos Dias 0, 30 e 60), seguida por cada 90 dias (ou seja, nos Dias 150 e 240), o que constituiu um regime posológico de submarcação. No total, 5 injeções no braço do ranibizumab foram comparadas com 11 injeções no braço do bevacizumab gamma para a avaliação do critério de avaliação primário. O critério de avaliação primário foi avaliado na visita do Mês 11, que foi aproximadamente 30 dias após a última dose de bevacizumab gamma e 90 dias após a última dose de ranibizumab.

O critério de avaliação primário em ambos os estudos foi a percentagem de indivíduos que obtiveram  $\geq 15$  letras na melhor acuidade visual corrigida (BCVA) desde a linha de base até ao mês 11, medida

pela pontuação alfabética do estudo de tratamento precoce da retinopatia diabética (ETDRS), sendo o objetivo principal demonstrar a eficácia do bevacizumab gamma numa população de DMI. Os critérios de avaliação secundários avaliaram a alteração em relação aos valores basais no mês 11 na média de MAVC e a percentagem de indivíduos que perderam menos de 15 letras na MAVC.

## Resultados

A percentagem de indivíduos no estudo NORSE ONE que atingiram um aumento de  $\geq 15$  letras na MAVC desde o início do estudo até aos 11 meses foi de 7,7 % vs. 20,8 %, respetivamente, nos grupos do bevacizumab gamma e ranibizumab (diferença de risco de 13,14 % [IC 95 % = -35,50 %, 7,65 %]). Com base no critério de avaliação primário, o estudo NORSE ONE não conseguiu demonstrar a superioridade do bevacizumab gamma em relação ao ranibizumab.

O estudo NORSE TWO cumpriu o seu objetivo primário de eficácia e o bevacizumab gamma demonstrou ser eficaz. A percentagem de indivíduos que atingiram um aumento de  $\geq 15$  letras na MAVC desde o início do estudo até aos 11 meses foi de 41,7 % e 23,1 %, respetivamente, nos grupos do bevacizumab gamma e do ranibizumab (diferença de risco de 18,59 % [IC 95 % = 4,42 %, 30,86 %]). A análise de eficácia primária foi estatisticamente significativa, a favor do bevacizumab gamma.

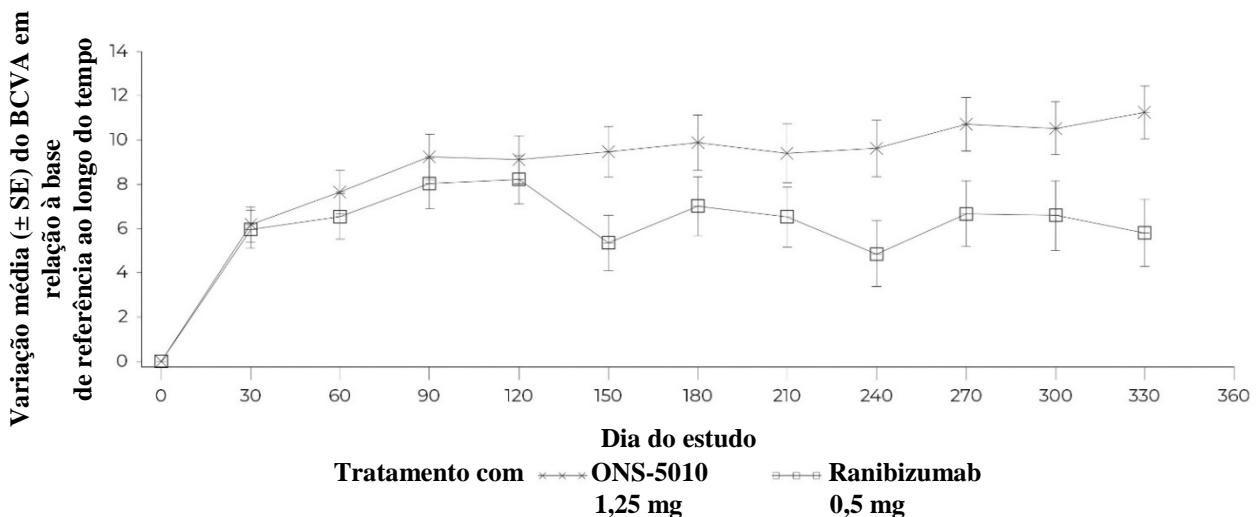
A eficácia do bevacizumab gamma foi adicionalmente suportada na avaliação da alteração desde a linha de base até ao mês 11 na MAVC média. A diferença entre os tratamentos e o IC de 95 % correspondente foi de 3,805 (-0,016, 7,626) letras MAVC.

**Tabela 2 Parâmetros de avaliação primários e parâmetros de avaliação secundários do NORSE TWO — análise dos respondentes**

	Ranibizumab (N = 115)	Bevacizumab gamma (N = 113)
<b>Parâmetro de avaliação primário</b>		
Indivíduos que obtiveram $\geq 15$ letras em relação à linha de base aos 11 meses, n/N (%)	24/104 (23,1)	45/108 (41,7)
Diferença de risco		18,59 %
IC 95 %		4,42 %; 30,86 %
<b>Parâmetros de avaliação secundários</b>		
Alteração média da MAVC desde a linha de base até aos 11 meses, média (DP)	5,8 (14,80)	11,2 (12,19)
Diferença de variação média MQ		3,805
IC 95 %		-0,016, 7,626
Indivíduos que obtiveram $\geq 10$ letras em relação à linha de base aos 11 meses, n/N (%)	36/104 (34,6)	61/108 (56,5)
Diferença de risco		21,87 %
IC 95 %		7,26 %, 34,87 %
Indivíduos que obtiveram $\geq 5$ letras em relação à linha de base aos 11 meses, n/N (%)	53/104 (51,0)	74/108 (68,5)

	<b>Ranibizumab (N = 115)</b>	<b>Bevacizumab gamma (N = 113)</b>
Diferença de risco		17,56 %
IC 95 %		3,15 %; 30,52 %
Indivíduos com perda de <15 letras em relação à linha de base aos 11 meses, n/N (%)	86/104 (82,7)	101/108 (93,5)
Diferença de risco		10,83 %
IC 95%		1,68 %, 20,44 %

**Figura 1 NORSE TWO — alteração da acuidade visual melhor corrigida em relação à linha de base ao longo do tempo \***



\* O ONS-5010 (bevacizumab gamma) foi administrado mensalmente durante 12 meses; o ranibizumab foi administrado mensalmente durante 3 meses (ou seja, nos Dias 0, 30 e 60), seguido por cada 90 dias (ou seja, nos Dias 150 e 240). No total, 5 injeções no braço do ranibizumab foram comparadas com 11 injeções no braço do ONS-5010 para a avaliação dos parâmetros secundários de eficácia.

#### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentar os resultados dos estudos com o bevacizumab gamma em todos os subgrupos da população pediátrica em DMI neurovascular (ver secção 4.2 para informações sobre o uso pediátrico).

#### **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

Bevacizumab gamma é administrado por via intravítreia para exercer efeitos locais no olho.

Após uma dose única de 2 mg/kg de perfusão intravítreia de bevacizumab gamma em 45 voluntários saudáveis do sexo masculino, a concentração máxima foi alcançada às 2 horas. Os valores médios geométricos da  $C_{\text{máx}}$  e da exposição total ( $AUC_{0-t}$ ) foram de 40  $\mu\text{g}/\text{ml}$  e 12 148  $\text{h} \cdot \mu\text{g}/\text{ml}$ , respectivamente.

Em geral, a farmacocinética sérica após a administração intravítreia de bevacizumab gama foi significativamente inferior à observada após a administração intravenosa. Não foi possível caraterizar nenhum parâmetro farmacocinético a partir dos dados clínicos gerados.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Numa revisão da avaliação de segurança pré-clínica do bevacizumab, os macacos cinomolgos fêmeas que receberam bevacizumab por via intravenosa duas vezes por semana durante 13 semanas apresentaram uma diminuição do peso do ovário e uma correlação microscópica da ausência de corpos lúteos a  $\geq 10$  mg/kg que foi reversível após um período de recuperação de 4 semanas. Os efeitos nos ovários podem ser atribuídos a um resultado direto da inibição local do VEGF na angiogénesis ativa, que é profunda no ovário.

Não estão disponíveis dados de carcinogenicidade ou mutagenicidade.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Di-hidrogenofosfato de sódio monohidratado  
Hidrogenofosfato dissódico  
 $\alpha$ ,  $\alpha$ -trealose di-hidrato  
Polissorbato 20 (E432)  
Água para preparações injetáveis

### **6.2 Incompatibilidades**

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar no frigorífico (2 °C - 8 °C).

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

O frasco para injetáveis não aberto pode ser conservado fora do frigorífico a uma temperatura inferior a 25 °C durante um período máximo de 12 horas.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Lytenava 25 mg/ml solução injetável contém 0,3 ml de solução num frasco para injetáveis de 2 ml (vidro de tipo 1) com uma tampa (borracha de butilo) que contém 7,5 mg de bevacizumab gamma.

Embalagem de 1 frasco para injetáveis.

### **6.5 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

A solução deve ser inspecionada visualmente após a remoção do frigorífico e antes da administração. Se forem visíveis partículas ou turvação, o frasco para injetáveis não deve ser utilizado e devem ser seguidos procedimentos de substituição adequados.

O conteúdo do frasco para injetáveis é estéril e apenas para utilização única. Não utilizar se a embalagem ou o frasco para injetáveis estiverem danificados ou fora do prazo de validade.

O frasco para injetáveis contém mais do que a dose recomendada de 1,25 mg. A administração de todo o volume do frasco para injetáveis pode resultar em sobredosagem. O medicamento em excesso e quaisquer bolhas de ar devem ser cuidadosamente expelidos da seringa antes da injeção. A dose de injeção deve ser ajustada para a marca de dose de 0,05 ml (1,25 mg de bevacizumab gamma). Certifique-se de que a injeção é administrada imediatamente após a preparação da dose.

Utilizar a técnica assética para efetuar as seguintes etapas de preparação:

1. Preparar a injeção intravítreia com os seguintes dispositivos médicos disponíveis comercialmente recomendados para utilização única (não fornecidos):
  - Agulha de filtro estéril de 5 micra, calibre 18 × 1½ polegada (filtro de copolímero microacrílico; agulha de policarbonato/aço inoxidável 304 ou equivalente)
  - 1 ml de seringa estéril sem silicone com marcação para medir 0,05 ml (polipropileno/poliétileno ou equivalente)
  - Agulha para injeção estéril, calibre 30 × ½ polegada (polipropileno/aço inoxidável ou equivalente)
  - Compressa embebida em álcool
2. Antes da retirar, desinfetar a parte exterior da tampa de borracha do frasco para injetáveis.
3. Colocar a agulha com filtro de 5 micra na seringa de 1 ml utilizando uma técnica assética.
4. Introduzir a agulha com filtro no centro da tampa do frasco para injetáveis e garanta que a ponta da agulha permanece dentro da solução de Lytenava para minimizar o potencial de formação de bolhas de ar.
5. Retirar o conteúdo do Lytenava para garantir que pode ser preparada uma dose completa na seringa, mantendo o frasco para injetáveis numa posição vertical, ligeiramente inclinado para facilitar uma remoção suficiente.
6. Garantir que a haste do êmbolo está suficientemente puxada para trás ao desenhar o Lytenava para fornecer um volume suficiente para preparar uma injeção de 0,05 ml.
7. A agulha de filtro deve ser eliminada após a retirada do conteúdo do frasco e não deve ser utilizada para a injeção intravítreia.
8. Fixar firmemente uma agulha de injeção estéril de calibre 30 × ½ polegada na seringa, enroscando-a bem no encaixe da seringa. Retirar cuidadosamente a tampa da agulha, puxando-a diretamente para fora. Não limpar a agulha em nenhum momento.
9. Segurar a seringa com a agulha virada para cima. Se existirem bolhas de ar, bater suavemente na seringa com o dedo até que as bolhas subam para o topo.
10. Segurar a seringa ao nível dos olhos e empurrar cuidadosamente a haste do êmbolo até a ponta do êmbolo ficar alinhada com a linha que marca 0,05 ml na seringa.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Outlook Therapeutics Limited  
10 Earlsfort Terrace  
Dublin 2  
D02 T380  
Irlanda

## **8. NÚMERO DE REGISTO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/24/1798/001

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO**

Data da primeira autorização: 27 de maio de 2024

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO RELATIVAMENTE AO FORNECIMENTO OU UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do(s) fabricante(s) da(s) substância(s) ativa(s) de origem biológica

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Texas, LLC  
3939 Biomedical Way  
College Station, Texas (TX) 77845  
Estados Unidos (EUA)

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

**C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

**D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento do Lytenava em cada Estado-Membro, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (Titular da AIM) deve acordar com a autoridade nacional competente o conteúdo e o formato do programa educacional, incluindo meios de comunicação, modalidades de distribuição e qualquer outro aspecto do programa.

O programa educacional destina-se a informar adequadamente os doentes/prestadores de cuidados sobre os riscos do Lytenava, os principais sinais e sintomas desses riscos e sobre quando deve consultar o seu médico com urgência. O objetivo do programa educativo é minimizar os riscos e quaisquer complicações resultantes, incentivando uma intervenção rápida. O titular da AIM deve garantir que, em cada Estado-Membro onde o Lytenava é comercializado, todos os doentes e os seus prestadores de cuidados, que se prevê que sejam expostos a Lytenava, têm acesso ao/recebem o seguinte pacote educacional:

- Pacote de informação para o doente

O pacote de informação para o doente consiste no folheto de informação para o doente e num guia para doentes/prestadores de cuidados. O guia do doente é fornecido em formato escrito e áudio e incluirá os seguintes elementos principais:

- Uma descrição da degenerescência macular relacionada com a idade neovascular (DMI)
- Uma descrição do Lytenava, do seu modo de funcionamento e do que se pode esperar do tratamento com o Lytenava
- Uma descrição dos principais sinais e sintomas dos principais riscos associados ao Lytenava, ou seja, endoftalmite infeciosa.
- Uma descrição de quando procurar assistência urgente por parte do prestador de cuidados de saúde caso surjam os sinais e sintomas destes riscos
- Recomendações para cuidados de saúde adequados após a injeção

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Lytenava 25 mg/ml solução injetável  
bevacizumab gamma

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Um ml contém 25 mg de bevacizumab gamma. Cada frasco para injetáveis contém 7,5 mg de bevacizumab gamma em 0,3 ml de solução.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes:  $\alpha$ ,  $\alpha$ -trealose di-hidratada, di-hidrogenofosfato de sódio mono-hidratado, hidrogenofosfato dissódico, polissorbato 20 (E432), água para injeções

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO****Solução injetável**

Frasco para injetáveis de 1 × 0,3 ml  
7,5 mg/0,3 ml  
Dose única: 1,25 mg/0,05 ml. Excesso de volume a expelir.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Utilização intravítreia

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).  
Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Outlook Therapeutics Limited  
10 Earlsfort Terrace  
Dublin 2  
D02 T380  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/24/1798/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**FRASCO PARA INJETÁVEIS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Lytentava 25 mg/ml por injeção

bevacizumab gamma

Utilização intravítreia

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. DATA DE VALIDADE**

VAL.

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

7,5 mg/0,3 ml

**6. OUTROS**

**B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente

### **Lytenava 25 mg/ml solução injetável** bevacizumab gamma

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto**

1. O que é Lytenava e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Lytenava
3. Como utilizar Lytenava
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como armazenar Lytenava
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Lytenava e para que é utilizado**

##### **O que é Lytenava**

Lytenava contém a substância ativa bevacizumab gamma, que pertence a um grupo de medicamentos denominados agentes antineovascularização.

##### **Para que é utilizado Lytenava**

Lytenava é utilizado em adultos para tratar uma doença ocular denominada degeneração macular relacionada à idade (DMI) neovascular (húmida)

Esta condição ocular caracteriza-se pela formação e crescimento anormais de vasos sanguíneos por baixo da mácula. A mácula é a parte central da retina na parte de trás do olho e é responsável pela visão clara. O crescimento anormal e a formação de vasos sanguíneos podem derramar fluido ou sangue para o olho e interferir com a função da mácula.

##### **Como funciona Lytenava**

Lytenava liga-se especificamente a uma proteína denominada Fator de crescimento endotelial vascular humano A (VEGF-A), presente no olho. Em excesso, este fator de crescimento provoca um crescimento anormal de vasos sanguíneos no olho, o que pode reduzir a visão. Ao ligar-se a este fator de crescimento, o Lytenava pode bloquear as suas ações e prevenir o crescimento anormal. Isto pode ajudar a estabilizar ou melhorar a sua visão.

#### **2. O que precisa de saber antes de utilizar Lytenava**

##### **Não pode receber Lytenava se**

- tem alergia ao bevacizumab gamma ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6);
- tem uma infecção dentro ou à volta do olho
- tem uma inflamação no seu olho

Informe o seu médico se alguma destas situações se aplica a si.

## **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico antes de utilizar Lytenava se tiver:

- glaucoma, uma doença ocular geralmente causada por pressão ocular elevada
- antecedentes de visualização de flashes de luz ou flocos ou aumento súbito do tamanho e do número de flocos (formas pequenas e escuras que se deslocam no campo de visão)
- vasos sanguíneos bloqueados, causados por um coágulo sanguíneo, tais como ataque cardíaco, AVC, coágulos sanguíneos formados nas veias profundas das pernas ou dos pulmões
- cirurgia ocular nas últimas 4 semanas ou cirurgia ocular prevista paraas próximas 4 semanas
- alguma vez teve doenças oculares ou tratamentos oculares

Informe imediatamente o seu médico se tiver:

- perda súbita da visão
- sinais de infecção ou inflamação ocular, tais como:
  - agravamento da vermelhidão ocular ou aumento do desconforto ocular
  - aumento do número de flocos na sua visão ou sensibilidade à luz
  - dor nos olhos
  - visão turva ou diminuída

É importante saber:

- a segurança e a eficácia do Lytenava administrado a ambos os olhos simultaneamente não foram estudadas. Essa utilização pode aumentar o risco de efeitos indesejáveis.
- as injeções com o Lytenava podem causar um aumento temporário da pressão ocular no espaço de 60 minutos após a injeção. O seu médico monitorizará esta situação após cada injeção.
- o seu médico irá verificar se há fatores que aumentam o risco de lesão ou descolamento de uma das camadas na parte posterior do olho.

Quando são administrados outros medicamentos que funcionam de forma semelhante ao Lytenava, existe um risco de formação de coágulos sanguíneos que podem bloquear os vasos sanguíneos. Isto pode conduzir a ataque cardíaco ou a acidente vascular cerebral. Dado que pequenas quantidades do medicamento entram no sangue, existe um risco teórico de tais acontecimentos após a injeção de Lytenava no olho.

Consulte a secção 4 («Efeitos indesejáveis possíveis») para obter informações mais pormenorizadas sobre os efeitos secundários que podem ocorrer durante a terapêutica com Lytenava.

## **Crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade**

A utilização do Lytenava em crianças e adolescentes não foi estabelecida e, por conseguinte, não é recomendada.

## **Outros medicamentos e Lytenava**

Informe o seu médico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos.

## **Gravidez e amamentação**

- As mulheres que possam engravidar devem utilizar um método contraceutivo eficaz durante o tratamento e durante, pelo menos, três meses após a última injeção de Lytenava.
- Não existe experiência de utilização do bevacizumab gamma em mulheres grávidas. Lytenava não é recomendado durante a gravidez, a menos que o potencial benefício seja superior ao potencial risco para o feto. Se está grávida, pensa estar grávida ou planeia engravidar, fale com o seu médico antes de iniciar o tratamento com Lytenava.
- Lytenava não é recomendado durante a amamentação, uma vez que não se sabe se o bevacizumab gamma passa para o leite materno. Consulte o seu médico ou farmacêutico antes do tratamento com Lytenava.

## **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Após o tratamento com Lytenava, pode sentir visão turva temporária. Se tal acontecer, não conduza ou utilize máquinas até ao desaparecimento dos sintomas.

## **Lytenava contém sódio**

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente «isento de sódio».

### **3. Como utilizar Lytenava**

Lytenava é administrado pelo seu médico numa injeção única no olho. A dose habitual de uma injeção é de 0,05 ml (que contém 1,25 mg de bevacizumab gamma). O intervalo entre duas doses injetadas no mesmo olho deve ser de cerca de quatro semanas.

Antes da injeção, o seu médico irá lavar cuidadosamente o seu olho para prevenir infecções. O seu médico irá também receitar-lhe um anestésico local para reduzir ou prevenir quaisquer dores que possa ter com a injeção.

O tratamento começa com uma injeção de Lytenava a cada 4 semanas. Após os primeiros tratamentos (cerca de 3), o seu médico irá determinar a frequência de tratamentos adicionais, monitorizando a condição do seu olho, tal como a sua visão e a saúde do seu olho.

## **Qual a duração do tratamento com Lytenava**

Trata-se de um tratamento de longa duração, possivelmente continuado durante meses ou anos. O seu médico verificará se o tratamento está a funcionar durante as suas consultas regulares programadas. O seu médico também pode verificar os seus olhos entre as injeções. Se tiver dúvidas sobre durante quanto tempo irá receber Lytenava, fale com o seu médico.

## **Se se esquecer de uma dose de Lytenava**

Caso se tenha esquecido de tomar uma dose, agende uma nova consulta com o seu médico o mais rapidamente possível.

## **Antes de interromper o tratamento com Lytenava**

Se estiver a considerar interromper o tratamento com Lytenava, discuta essa questão na sua próxima consulta com o seu médico. O seu médico irá aconselhá-lo e decidir quanto tempo deve ser tratado com Lytenava. A interrupção do tratamento pode aumentar o seu risco de perda de visão e a sua visão pode piorar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

### **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestam em todas as pessoas.

Os efeitos indesejáveis da injeção de Lytenava resultam do próprio medicamento ou do procedimento de injeção e afetam principalmente o olho.

Contacte **imediatamente o seu médico** se tiver algum dos seguintes efeitos indesejáveis graves:

- aumento da pressão ocular que requer intervenção imediata (pouco frequente, pode afetar até 1 em cada 100 pessoas)
- inflamação grave no interior do olho frequentemente causada por infecções, denominadas endoftalmites, (pouco frequentes, podem afetar até 1 em cada 100 pessoas) ou
- cegueira temporária (pouco frequente, pode afetar até 1 em cada 100 pessoas)

Os sintomas destes efeitos indesejáveis graves são dor ou aumento do desconforto no olho, agravamento da vermelhidão do olho, visão turva ou diminuída, aumento do número de pequenas partículas na sua visão ou aumento da sensibilidade à luz.

**Outros efeitos indesejáveis possíveis** são:

**Frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- pequenas partículas ou manchas na sua visão (flocos vítreos)
- dor nos olhos
- hemorragia na camada protetora que cobre o olho chamada conjuntiva (hemorragia conjuntival)
- aumento da pressão ocular

**Pouco frequentes** (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas):

- descolamento ou lesão de uma das camadas na parte de trás do olho (lesão do epitélio pigmentar da retina, descolamento vítreo)
- hemorragia no olho
- inflamação da íris, a parte colorida do olho (írite)
- cicatriz da córnea
- inflamação ou lesão da córnea, a camada transparente que cobre a íris (queratopatia, queratite pontilhada)
- percepção de flashes de luz no campo de visão (fotopsia)
- desconforto nos olhos
- lesão da córnea (abrasão da córnea)
- irritação ocular
- comichão do olho (prurido ocular)
- olho seco
- olho vermelho (hiperemia ocular)
- alergia ao iodo

**Efeitos indesejáveis comunicados**

Se tiver efeitos indesejáveis, fale com o seu médico. Tal inclui possíveis efeitos indesejáveis não listados no folheto. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## 5. Como armazenar Lytenava

O seu médico, farmacêutico ou enfermeiro é responsável pela conservação correta deste medicamento e pela eliminação correta de qualquer produto não utilizado. A informação que se segue destina-se aos profissionais de saúde.

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco para injetáveis, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C). Não congelar.

O frasco para injetáveis não aberto pode ser conservado fora do frigorífico a uma temperatura inferior a 25 °C durante um período máximo de 12 horas.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Lytenava**

- A substância ativa é o bevacizumab gamma. Cada ml contém 25 mg de bevacizumab gamma. Cada frasco para injetáveis contém 7,5 mg de bevacizumab gamma em 0,3 ml de solução. Isto fornece uma quantidade adequada para administrar uma dose única de 0,05 ml contendo 1,25 mg de bevacizumab gamma.
- Os outros ingredientes são di-hidrogenofosfato de sódio mono-hidratado, hidrogenofosfato dissódico, α, α-trealose di-hidratado, polissorbato 20 (E432) e água para injeções.

### **Qual o aspetto de Lytenava e conteúdo da embalagem**

Lytenava 25 mg/ml solução injetável (injeção) é incolor a ligeiramente acastanhada.

Embalagem contendo um frasco para injetáveis de vidro com tampa de borracha butílica. O frasco para injetáveis é para uso único.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

Outlook Therapeutics Limited

10 Earlsfort Terrace

Dublin 2

D02 T380

Dublim

Irlanda

### **Fabricante**

MIAS Pharma Limited

Suite 1, Stafford House, Strand Road

Portmarnock

Dublin

D13 WC83

Irlanda

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

### **Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>

---

### **A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:**

A solução deve ser inspecionada visualmente após a remoção do frigorífico e antes da administração. Se forem visíveis partículas ou turvação, o frasco para injetáveis não deve ser utilizado e devem ser seguidos procedimentos de substituição adequados.

O conteúdo do frasco para injetáveis é estéril e apenas para utilização única. Não utilizar se a embalagem ou o frasco para injetáveis estiverem danificados ou fora do prazo de validade.

O frasco para injetáveis contém mais do que a dose recomendada de 1,25 mg. A administração de todo o volume do frasco para injetáveis pode resultar em sobredosagem. O medicamento em excesso e quaisquer bolhas de ar devem ser cuidadosamente expelidos da seringa antes da injeção. A dose de injeção deve ser ajustada para a marca de dose de 0,05 ml (1,25 mg de bevacizumab gamma).

## **Rastreabilidade**

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

## **Modo de administração**

Lytenava é fornecido num frasco para injetáveis de utilização única apenas para administração intravítreos. Cada frasco para injetáveis só deve ser utilizado para o tratamento de um único olho.

Utilizar a técnica assética para efetuar as seguintes etapas de preparação:

1. Preparar a injeção intravítreos com os seguintes dispositivos médicos disponíveis comercialmente recomendados para utilização única (não fornecidos):
  - Agulha de filtro estéril de 5 micra, calibre  $18 \times 1\frac{1}{2}$  polegada (filtro de copolímero microacrílico; agulha de policarbonato/aço inoxidável 304 ou equivalente)
  - 1 ml de seringa estéril sem silicone com marcação para medir 0,05 ml (polipropileno/polietileno ou equivalente)
  - Agulha para injeção estéril, calibre  $30 \times \frac{1}{2}$  polegada (polipropileno/aço inoxidável ou equivalente)
  - Compressa embebida em álcool
2. Antes de retirar, desinfetar a parte exterior da tampa de borracha do frasco para injetáveis.
3. Colocar a agulha com filtro de 5 micra na seringa de 1 ml utilizando uma técnica assética.
4. Introduzir a agulha com filtro no centro da tampa do frasco para injetáveis e garanta que a ponta da agulha permanece dentro da solução de Lytenava para minimizar o potencial formação de bolhas de ar.
5. Retirar todo o conteúdo de Lytenava para garantir que pode ser preparada uma dose completa na seringa, mantendo o frasco para injetáveis numa posição vertical, ligeiramente inclinado para facilitar uma remoção suficiente.
6. Garantir que a haste do êmbolo está suficientemente puxada para trás ao desenhar o Lytenava para fornecer um volume suficiente para preparar uma injeção de 0,05 ml.
7. A agulha filtrante deve ser eliminada após a retirada do conteúdo do frasco para injetáveis e não deve ser utilizada para a injeção intravítreos.
8. Fixar firmemente uma agulha de injeção estéril de calibre  $30 \times \frac{1}{2}$  polegada, enroscando-a bem no encaixe da seringa. Retirar cuidadosamente a tampa da agulha, puxando-a diretamente para. Não limpar a agulha em nenhum momento.
9. Segurar a seringa com a agulha virada para cima. Se existirem bolhas de ar, bater suavemente na seringa com o dedo até que as bolhas subam para o topo.
10. Segurar a seringa ao nível dos olhos e puxar cuidadosamente a haste do êmbolo até que a ponta do êmbolo esteja alinhada com a linha que marca 0,05 ml na seringa.

O procedimento de injeção intravítreos deve ser realizado em condições assépticas, o que inclui a utilização de desinfecção cirúrgica das mãos, luvas esterilizadas, um campo esterilizado e um espéculo palpebral esterilizado (ou equivalente). Como medida de precaução, deve estar disponível equipamento de paracentese esterilizado. A história clínica do doente relativamente a reações de hipersensibilidade deve ser cuidadosamente avaliada antes da realização do procedimento intravítreo. Antes da injeção, deve ser administrada anestesia adequada e um microbicida tópico de largo espetro para desinfetar a pele periocular, a pálpebra e a superfície ocular.

A agulha de injeção deve ser inserida 3,5-4,0 mm depois do limbo na cavidade vítreos, evitando o meridiano horizontal e orientando-se para o centro do globo. O volume de injeção de 0,05 ml é então administrado lentamente; deve ser utilizado um local escleral diferente para as injeções subsequentes.

Após a injeção intravítreos, os doentes devem ser instruídos a notificar sem demora quaisquer sintomas sugestivos de endoftalmite (por exemplo, dor ocular, vermelhidão do olho, fotofobia, visão turva).