

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lytenava 25 mg/mL soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni mL di soluzione contiene 25 mg di bevacizumab gamma*.

Ogni flaconcino contiene 7,5 mg di bevacizumab gamma in 0,3 mL di soluzione. In questo modo si ottiene una quantità utile per somministrare una dose singola di 0,05 mL contenente 1,25 mg di bevacizumab gamma.

*Bevacizumab gamma è un anticorpo monoclonale umanizzato prodotto in cellule ovariche di criceto cinese mediante la tecnica del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (preparazione iniettabile)

Soluzione da incolore a leggermente marrone con un pH pari a 6,1 e un'osmolalità pari a 235-315 mOsm/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Lytenava è indicato per il trattamento di adulti con degenerazione maculare neovascolare (umida) correlata all'età (nAMD).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Questo medicinale deve essere somministrato da un operatore sanitario qualificato, esperto in iniezioni intravitreali.

Posologia

La dose raccomandata è di 1,25 mg, somministrati mediante iniezione intravitreale ogni 4 settimane (mensilmente), che corrispondono a un volume di iniezione pari a 0,05 mL.

Si inizia il trattamento con un'iniezione al mese fino al raggiungimento della massima acuità visiva e/o fino all'assenza di segni di attività della malattia, cioè nessuna alterazione dell'acuità visiva o di altri segni e sintomi della malattia durante il trattamento continuato. La cinetica dell'efficacia di bevacizumab gamma (vedere paragrafo 5.1) indica che inizialmente potrebbero essere necessarie tre o più iniezioni mensili consecutive. Successivamente, l'operatore sanitario può personalizzare gli intervalli di trattamento in base all'attività della malattia come valutata dall'acuità visiva e/o da parametri anatomici.

Gli intervalli di monitoraggio e trattamento devono quindi essere determinati dall'operatore sanitario e devono basarsi sull'attività della malattia, compresi gli esami clinici, i test funzionali o le tecniche di diagnostica per immagini (ad esempio, tomografia a coerenza ottica o angiografia con fluoresceina).

Se gli esiti visivi e anatomici indicano che il paziente non trae beneficio da un trattamento continuato, il medicinale deve essere sospeso. Il trattamento deve essere sospeso anche se clinicamente indicato (vedere paragrafo 4.4).

Popolazioni speciali

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti di età pari o superiore ai 65 anni.

Compromissione renale

Bevacizumab gamma non è stato studiato in pazienti con compromissione renale. I dati disponibili non suggeriscono la necessità di un aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza renale.

Compromissione epatica

Bevacizumab gamma non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica. I dati disponibili non suggeriscono la necessità di un aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica.

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Lytenava nella popolazione pediatrica per il trattamento della nAMD.

Modo di somministrazione

Il medicinale è destinato esclusivamente all'uso intravitreo. Ogni flaconcino deve essere utilizzato esclusivamente per il trattamento di un solo occhio.

Poiché il volume contenuto nel flaconcino (0,3 mL) è superiore alla dose raccomandata (0,05 mL), una parte del volume contenuto nel flaconcino deve essere gettata via prima della somministrazione.

Assicurarsi che l'iniezione sia somministrata immediatamente dopo la preparazione della dose.

La procedura di iniezione intravitreale deve essere effettuata in condizioni asettiche, che prevedono l'uso di prodotti per la disinfezione chirurgica delle mani, di guanti sterili, di un panno sterile e di uno speculum palpebrale sterile (o strumento equivalente). A scopo precauzionale, devono essere disponibili attrezzature sterili per paracentesi. È necessario valutare accuratamente l'anamnesi del paziente prima di eseguire la procedura intravitreale per eventuali reazioni di ipersensibilità (vedere paragrafo 4.4). Prima di effettuare l'iniezione, devono essere somministrati un'anestesia adeguata e un microbicida topico ad ampio spettro per disinfettare la pelle perioculare, la palpebra e la superficie oculare.

L'ago deve essere inserito 3,5-4,0 mm posteriormente al limbo nella cavità vitrea, evitando il meridiano orizzontale e indirizzandolo verso il centro del bulbo oculare. Si rilascia quindi lentamente il volume di iniezione di 0,05 mL; per le iniezioni successive deve essere utilizzato un punto della sclera diverso.

Per le istruzioni sulla preparazione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Pazienti con infezioni oculari o perioculari in corso o sospette.

Infiammazione intraoculare attiva.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Reazioni correlate all'iniezione intravitreale

Le iniezioni intravitreali sono state associate a endoftalmite, infiammazione intraoculare, distacco retinico e rotture retiniche (vedere paragrafo 4.8). Quando si somministra il medicinale si deve sempre impiegare un'adeguata tecnica di iniezione asettica.

Immediatamente dopo l'iniezione intravitreale, i pazienti devono essere monitorati per un eventuale aumento della pressione intraoculare. Un monitoraggio adeguato può consistere in un controllo della perfusione della testa del nervo ottico o una tonometria. Se necessario, devono essere disponibili attrezzature sterili per paracentesi.

Inoltre, i pazienti devono essere monitorati dopo l'iniezione per consentire un trattamento precoce in caso di infezione.

I pazienti devono essere istruiti della necessità di riferire immediatamente eventuali sintomi, quali dolore oculare, perdita della vista, fotofobia, visione annebbiata, mosche volanti o arrossamento, che suggeriscano un'endoftalmite o uno degli eventi summenzionati, in modo da consentire una gestione tempestiva e adeguata.

Aumenti della pressione intraoculare

Sono stati osservati aumenti della pressione intraoculare a seguito dell'iniezione (fino a 60 minuti dopo) durante il trattamento con inibitori del fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF), incluso bevacizumab gamma (vedere paragrafo 4.8). È pertanto necessario monitorare e trattare in modo adeguato sia la pressione intraoculare sia la perfusione della testa del nervo ottico prima e dopo l'iniezione intravitreale con Lytenava.

È necessario prendere precauzioni particolari nei pazienti con glaucoma scarsamente controllato (non iniettare il medicinale se la pressione intraoculare è ≥ 30 mmHg).

Trattamento bilaterale

Non sono state studiate la sicurezza e l'efficacia di bevacizumab gamma somministrato contemporaneamente in entrambi gli occhi. Se si esegue il trattamento bilaterale nello stesso momento, ciò potrebbe comportare un potenziale aumento di eventi avversi, oculari e sistemici, a causa di una maggiore esposizione.

Immunogenicità

Trattandosi di una proteina usata a scopo terapeutico, è possibile che con bevacizumab gamma si verifichi immunogenicità. I pazienti devono essere istruiti della necessità di informare il proprio medico nel caso in cui manifestino sintomi quali dolore oculare o aumento del fastidio, peggioramento dell'arrossamento oculare, annebbiamento o diminuzione della vista, maggiore quantità di particelle di piccole dimensioni nel campo visivo o maggiore sensibilità alla luce.

Uso concomitante di altri medicinali anti-VEGF (fattore di crescita dell'endotelio vascolare)

Non esistono dati disponibili sull'uso concomitante di bevacizumab gamma con altri medicinali anti-VEGF nello stesso occhio. Bevacizumab gamma non deve essere somministrato in concomitanza con altri medicinali anti-VEGF (sistemici o oculari).

Sospensione del trattamento

La dose non deve essere somministrata e il trattamento non deve essere ripreso prima della successiva iniezione programmata in caso di:

- una diminuzione della miglior acuità visiva corretta (BCVA, *best-corrected visual acuity*) ≥ 30 lettere rispetto all'ultima valutazione dell'acuità visiva;
- una lacerazione della retina;
- un'emorragia subretinica che coinvolga il centro della fovea o, se l'estensione dell'emorragia è ≥ 50 % di tutta l'area della lesione;
- una pressione intraoculare ≥ 30 mmHg;
- una tromboembolia, compresi infarto miocardico (IM), sindrome coronarica acuta (SCA), ictus, trombosi venosa profonda (TVP) ed embolia polmonare (EP);
- un intervento chirurgico intraoculare eseguito o previsto nei 28 giorni precedenti o successivi.

Lacerazione epiteliale del pigmento retinico

I fattori di rischio associati allo sviluppo di una lacerazione epiteliale del pigmento retinico in seguito a una terapia anti-VEGF per nAMD includono un distacco ampio e/o elevato dell'epitelio pigmentato retinico. Quando si avvia una terapia con bevacizumab gamma, si deve prestare cautela nei pazienti che presentano tali fattori di rischio per la lacerazione epiteliale del pigmento retinico.

Distacco retinico regmatogeno o fori maculari

Il trattamento deve essere interrotto nei soggetti con distacco retinico regmatogeno o fori maculari di stadio 3 o 4.

Effetti sistemici a seguito dell'uso intravitreo

A seguito di iniezione intravitreale di inibitori del VEGF sono stati segnalati emorragie non oculari ed eventi tromboembolici arteriosi (vedere paragrafo 4.8). I dati sulla sicurezza del trattamento sono limitati in pazienti affetti da nAMD con anamnesi di ictus, attacchi ischemici transitori o infarto del miocardio negli ultimi 3 mesi. Quando si trattano questi pazienti si deve usare cautela.

Eccipienti con effetti noti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè è essenzialmente “senza sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione. Sulla base dell'eliminazione di bevacizumab, non sono previste interazioni. Tuttavia, bevacizumab gamma non deve essere somministrato in concomitanza con altri medicinali anti-VEGF sistemici o oculari (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con bevacizumab gamma e per almeno tre mesi dopo l'ultima dose in caso di interruzione del trattamento con bevacizumab gamma.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di bevacizumab gamma nelle donne in gravidanza non esistono. Sulla base di studi condotti su animali con altri anti-VEGF, il trattamento con bevacizumab gamma può rappresentare un rischio per lo sviluppo embrio-fetale umano. Pertanto, bevacizumab gamma non deve essere usato durante la gravidanza, a meno che il potenziale beneficio non superi il potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Non vi sono dati disponibili sulla presenza di bevacizumab gamma nel latte materno, sugli effetti di bevacizumab gamma sul lattante o sugli effetti di bevacizumab gamma sulla produzione/escrezione di latte. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o astenersi dalla terapia con Lytenava tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono stati condotti studi sulla riproduzione o sulla fertilità con bevacizumab gamma. È stato dimostrato che l'inibizione del VEGF influisce sullo sviluppo follicolare, sulla funzione del corpo luteo e sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3). Gli effetti sulle ovaie possono essere attribuiti a un risultato diretto dell'inibizione locale del VEGF sull'angiogenesi in corso, che è evidente nelle ovaie.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Lytenava altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari a causa dei possibili disturbi visivi temporanei a seguito dell'iniezione intravitreale e del relativo esame oculare. I pazienti non devono guidare veicoli né usare macchinari fino a quando questi temporanei disturbi visivi non regrediscono.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

La maggior parte delle reazioni avverse segnalate in seguito alla somministrazione di bevacizumab gamma è correlata alla procedura di iniezione intravitreale. Le reazioni avverse segnalate più frequentemente sono state emorragia della congiuntiva (5,0 %), mosche volanti nel vitreo (1,5 %), dolore oculare (1,2 %) e pressione intraoculare aumentata (1,2 %). Le reazioni avverse segnalate meno frequentemente, ma più gravi, sono state aumenti della pressione intraoculare (0,6 %), cecità transitoria (0,3 %), endoftalmite (0,3 %), infiammazione intraoculare (0,3 %).

Tabella delle reazioni avverse

In totale sono stati trattati con la dose raccomandata di 1,25 mg 341 pazienti di due studi clinici randomizzati e di uno studio in aperto. Le reazioni avverse segnalate negli studi clinici su bevacizumab gamma sono elencate nella tabella 1 riportata di seguito.

Le reazioni avverse sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi secondo il Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA). All'interno di ciascuna classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono classificate in base alla frequenza, con le reazioni più frequenti al primo posto. Le categorie di frequenza per ciascuna reazione avversa si basano sulla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), molto raro ($< 1/10\,000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1 Frequenza delle reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Non comune
Infezioni ed infestazioni		Endoftalmite
Disturbi del sistema immunitario		Allergia allo iodio
Patologie dell'occhio	Mosche volanti nel vitreo Dolore oculare Emorragia della congiuntiva	Lacerazione epiteliale del pigmento retinico, Emorragia vitreale, Irite, Cicatrice corneale, Cheratopatia, Cheratite puntata, Cecità transitoria, Distacco vitreale, Fotopsia, Fastidio oculare, Abrasione corneale, Irritazione oculare, Prurito oculare, Secchezza oculare, Iperemia oculare
Esami diagnostici	Pressione intraoculare aumentata	

Descrizione di reazioni avverse selezionate*Reazioni avverse correlate alla classe del prodotto*

In seguito all'uso intravitreo degli inibitori del VEGF vi è un rischio teorico di eventi tromboembolici arteriosi, tra cui ictus e infarto miocardico. Negli studi clinici condotti con bevacizumab gamma in pazienti con nAMD è stata osservata una bassa incidenza di eventi tromboembolici arteriosi (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Un sovradosaggio con un volume di iniezione superiore a quello raccomandato può causare un aumento della pressione intraoculare. In caso di sovradosaggio, quindi, si deve monitorare la pressione intraoculare e avviare un trattamento adeguato, se ritenuto necessario dall'operatore sanitario curante.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: oftalmologici, agenti antineovascolarizzazione, codice ATC: S01LA08

Meccanismo d'azione

Bevacizumab gamma è un anticorpo monoclonale (mAb) IgG1 umanizzato ricombinante per il fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF) umano.

Bevacizumab gamma si lega al VEGF e ne impedisce l'interazione con i suoi recettori (Flt-1 e KDR) sulla superficie delle cellule endoteliali. Bevacizumab gamma è un inibitore del VEGF umano che si lega a tutte le isoforme di VEGF-A, impedendo in tal modo l'interazione con i recettori VEGFR-1 e VEGFR-2. Inibendo il VEGF-A, bevacizumab gamma sopprime la proliferazione, la neovascolarizzazione e la permeabilità vascolare delle cellule endoteliali. L'inibizione dell'angiogenesi blocca la crescita di vasi sanguigni anomali nella parte posteriore dell'occhio.

Effetti farmacodinamici

AMD neovascolare

Nello studio NORSE TWO, i parametri anatomici relativi alle fuoriuscite di sangue e liquidi che caratterizzano la neovascolarizzazione coroideale (CNV) rientravano tra le valutazioni dell'attività della malattia. Nei pazienti cui è stata somministrata una dose mensile di 1,25 mg di bevacizumab gamma per iniezione intravitreale è stata osservata una riduzione media dello spessore retinico centrale (CRT) di 119,7 micron al mese 11 rispetto al basale.

Immunogenicità

Non è stata osservata alcuna evidenza dell'impatto degli anticorpi anti-farmaco (ADA) sulla farmacocinetica, sull'efficacia o sulla sicurezza; tuttavia, i dati sono ancora limitati.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di bevacizumab gamma sono state valutate in due studi di fase III randomizzati, multicentrici, in doppio cieco e controllati verso trattamento attivo (NORSE ONE e NORSE TWO) in pazienti affetti da nAMD. In NORSE ONE, sono stati arruolati sia pazienti sottoposti precedentemente a trattamento oculare sia pazienti mai trattati e sono stati randomizzati 1:1 in totale 61 pazienti (31 soggetti nel gruppo trattato con bevacizumab e 30 soggetti nel gruppo trattato con ranibizumab). L'età dei pazienti era compresa tra 61 e 97 anni, con un'età media di 79 anni; il 97 % dei pazienti aveva più di 65 anni. In NORSE TWO sono stati arruolati pazienti mai sottoposti al trattamento oculare e sono stati randomizzati 1:1 in totale 228 pazienti (113 soggetti nel gruppo trattato con gamma bevacizumab e 115 soggetti nel gruppo trattato con ranibizumab). L'età dei pazienti era compresa tra 54 e 98 anni, con un'età media di 79 anni; il 95 % dei pazienti aveva più di 65 anni.

In entrambi gli studi, ai pazienti randomizzati al gruppo di trattamento con bevacizumab gamma è stata somministrata ogni mese per 12 mesi una dose di 1,25 mg mediante iniezione intravitreale nell'occhio in studio. Ai pazienti randomizzati al controllo con ranibizumab è stata somministrata una dose di 0,5 mg mediante iniezione intravitreale nell'occhio in studio ogni mese per 3 mesi (vale a dire nei giorni 0, 30 e 60) e successivamente ogni 90 giorni (nei giorni 150 e 240), con un regime di dosaggio controllato. In totale, ai fini della valutazione dell'endpoint primario sono state messe a confronto 5 iniezioni nel braccio con ranibizumab con 11 iniezioni nel braccio con bevacizumab gamma. L'endpoint primario è stato valutato alla visita del mese 11, cioè circa 30 giorni dopo l'ultima dose di bevacizumab gamma e 90 giorni dopo l'ultima dose di ranibizumab.

L'endpoint primario in entrambi gli studi era la percentuale di soggetti che avevano guadagnato al mese 11 ≥ 15 lettere nella miglior acuità visiva corretta (BCVA) rispetto al basale, misurata con il punteggio ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*) in lettere, con l'obiettivo primario di dimostrare l'efficacia di bevacizumab gamma in una popolazione con nAMD. Gli endpoint secondari hanno valutato la variazione al mese 11 rispetto al basale della BCVA media e la percentuale di soggetti che hanno perso meno di 15 lettere nella BCVA.

Risultati

La percentuale di soggetti nello studio NORSE ONE che ha conseguito un miglioramento di ≥ 15 lettere nella BCVA a 11 mesi rispetto al basale è stata del 7,7 % contro il 20,8 %, rispettivamente, nei gruppi con bevacizumab gamma e con ranibizumab (differenza di rischio del 13,14 % [IC al 95 % = -35,50 %, 7,65 %]). Sulla base dell'endpoint primario, lo studio NORSE ONE non è riuscito a dimostrare la superiorità di bevacizumab gamma rispetto a ranibizumab.

Lo studio NORSE TWO ha soddisfatto il suo endpoint primario di efficacia e bevacizumab gamma si è dimostrato efficace. La percentuale di soggetti che ha conseguito un miglioramento di ≥ 15 lettere nella BCVA a 11 mesi rispetto al basale è stata rispettivamente del 41,7 % e del 23,1 % nei gruppi con bevacizumab gamma e con ranibizumab (differenza di rischio del 18,59 % [IC al 95 % = 4,42%, 30,86 %]). L'analisi di efficacia primaria è risultata statisticamente significativa, a favore di bevacizumab gamma.

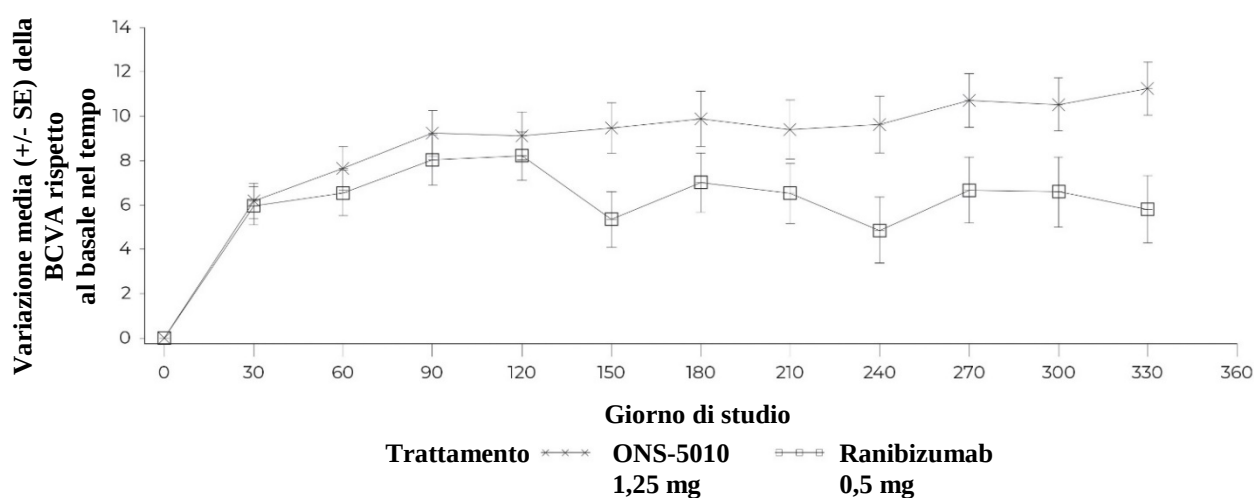
L'efficacia di bevacizumab gamma è stata ulteriormente corroborata nella valutazione della variazione della BCVA media a 11 mesi rispetto al basale. La differenza tra i trattamenti e il corrispondente IC al 95 % era di 3,805 (-0,016, 7,626) lettere nella BCVA.

Tabella 2 Endpoint di efficacia primari e secondari di NORSE TWO — analisi dei responder

Tabella 2 – Endpoint di efficacia primari e secondari di NORSE I VSC: analisi del responder		
	Ranibizumab (N = 115)	Bevacizumab gamma (N = 113)
Endpoint primario		
Soggetti che hanno acquisito ≥ 15 lettere a 11 mesi rispetto al basale, n/N (%)	24/104 (23,1)	45/108 (41,7)
Differenza di rischio		18,59 %
IC al 95 %		4,42 %; 30,86 %
Endpoint secondari		
Variazione media della BCVA a 11 mesi rispetto al basale, media (DS)	5,8 (14,80)	11,2 (12,19)
Differenza media LS nella variazione		3,805
IC al 95 %		-0,016, 7,626
Soggetti che hanno acquisito ≥ 10 lettere a 11 mesi rispetto al basale, n/N (%)	36/104 (34,6)	61/108 (56,5)
Differenza di rischio		21,87 %
IC al 95 %		7,26 %, 34,87 %
Soggetti che hanno acquisito ≥ 5 lettere a 11 mesi rispetto al basale, n/N (%)	53/104 (51,0)	74/108 (68,5)
Differenza di rischio		17,56 %
IC al 95 %		3,15 %, 30,52 %

	Ranibizumab (N = 115)	Bevacizumab gamma (N = 113)
Soggetti che hanno perso < 15 lettere a 11 mesi rispetto al basale, n/N (%)	86/104 (82,7)	101/108 (93,5)
Differenza di rischio		10,83 %
IC al 95 %		1,68 %, 20,44 %

Figura 1 NORSE TWO - Variazione della miglior acuità visiva corretta nel tempo rispetto al basale*



*ONS-5010 (bevacizumab gamma) è stato somministrato una volta al mese per 12 mesi; ranibizumab è stato somministrato ogni mese per 3 mesi (ossia nei giorni 0, 30 e 60) e successivamente ogni 90 giorni (ossia nei giorni 150 e 240). In totale, ai fini della valutazione degli endpoint di efficacia sono state messe a confronto 5 iniezioni nel braccio con ranibizumab con 11 iniezioni nel braccio con ONS-5010.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con bevacizumab gamma in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per l'AMD neovascolare (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Bevacizumab gamma viene somministrato per via intravitreale per esercitare effetti locali sull'occhio.

In seguito a una dose singola pari a 2 mg/kg di infusione endovenosa di bevacizumab gamma in 45 volontari maschi sani, il picco di concentrazione è stato raggiunto dopo 2 ore. I valori della media geometrica della C_{max} e dell'esposizione totale (AUC_{0-t}) erano rispettivamente di 40 µg/mL e 12 148 h•µg/mL.

In generale, la farmacocinetica sierica a seguito della somministrazione intravitreale di bevacizumab gamma è stata significativamente inferiore a quella osservata a seguito della somministrazione endovenosa. Non è stato possibile caratterizzare alcun parametro farmacocinetico dai dati clinici generati.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In un riesame della valutazione preclinica della sicurezza di bevacizumab, le scimmie cynomolgus femmine cui è stato somministrato bevacizumab per via endovenosa due volte alla settimana per 13 settimane hanno presentato una diminuzione del peso ovarico e una correlazione microscopica di assenza di corpi lutei a ≥ 10 mg/kg, reversibile dopo un periodo di recupero di 4 settimane. Gli effetti sulle ovaie possono essere attribuiti a un risultato diretto dell'inibizione locale del VEGF sull'angiogenesi in corso, che è evidente nelle ovaie.

Non sono disponibili dati relativi a cancerogenicità o mutagenicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Diidrogenofosfato di sodio monoidrato
Idrogenofosfato di disodio
 α,α -trealosio diidrato
Polisorbato 20 (E432)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C).

Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Il flaconcino chiuso può essere conservato fuori dal frigorifero a una temperatura inferiore a 25 °C per un massimo di 12 ore.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Lytenava 25 mg/mL soluzione iniettabile contiene 0,3 mL di soluzione in un flaconcino da 2 mL (vetro di tipo 1) dotato di tappo (gomma butilica) contenente 7,5 mg di bevacizumab gamma.

Confezione da 1 flaconcino.

6.5 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La soluzione deve essere ispezionata visivamente una volta tolta dal frigorifero e prima della somministrazione. Se sono visibili particelle in sospensione o torbidità, il flaconcino non deve essere utilizzato e devono essere seguite adeguate procedure di sostituzione.

Il contenuto del flaconcino è sterile ed esclusivamente monouso. Non utilizzare se la confezione o il flaconcino sono danneggiati o scaduti.

Il flaconcino contiene una dose superiore a quella raccomandata di 1,25 mg. La somministrazione dell'intero volume del flaconcino potrebbe comportare un sovradosaggio. Il medicinale in eccesso e le eventuali bolle d'aria devono essere accuratamente espulsi dalla siringa prima dell'iniezione. La dose

da iniettare deve essere regolata sul valore di 0,05 mL (1,25 mg di bevacizumab gamma). Assicurarsi che l'iniezione sia somministrata immediatamente dopo la preparazione della dose.

Utilizzare una tecnica asettica per eseguire le seguenti fasi di preparazione:

1. Preparare l'iniezione intravitale con i seguenti dispositivi medici monouso raccomandati e disponibili in commercio (non forniti):
 - ago sterile da 18 gauge $\times$ 1½ pollice, con filtro da 5 micron (micro filtro in copolimero acrilico; ago in policarbonato/acciaio inossidabile 304 o equivalente)
 - siringa sterile priva di silicone da 1 mL con tacche per misurare 0,05 mL (polipropilene/polietilene o equivalente)
 - ago sterile per iniezione da 30 gauge $\times$ ½ pollice (polipropilene/acciaio inossidabile o equivalente)
 - tampone imbevuto di alcol
2. Prima del prelievo, disinfettare la parte esterna del tappo in gomma del flaconcino.
3. Posizionare l'ago con filtro da 5 micron sulla siringa da 1 mL utilizzando una tecnica asettica.
4. Spingere l'ago con filtro al centro del tappo del flaconcino e assicurarsi che l'estremità dell'ago rimanga all'interno della soluzione di Lytenava per ridurre al minimo il rischio di formazione di bolle d'aria.
5. Aspirare il contenuto di Lytenava in modo da garantire la preparazione nella siringa di un'intera dose, mantenendo il flaconcino in posizione verticale, leggermente inclinato per facilitare un prelievo sufficiente.
6. Assicurarsi che l'asta dello stantuffo sia abbastanza arretrata al momento del prelievo di Lytenava per ottenere un volume sufficiente alla preparazione di un'iniezione da 0,05 mL.
7. L'ago con filtro deve essere eliminato dopo aver prelevato il contenuto del flaconcino e non deve essere utilizzato per l'iniezione intravitale.
8. Fissare sulla siringa un ago sterile per iniezione da 30 gauge $\times$ ½ pollice avvitandolo saldamente sul raccordo della siringa. Togliere con cautela il cappuccio dell'ago, tirando in linea retta. Non strofinare mai l'ago.
9. Tenere la siringa con l'ago rivolto verso l'alto. In presenza di bolle d'aria, picchiettare delicatamente la siringa con il dito fino a quando le bolle salgono verso l'alto.
10. Tenere la siringa all'altezza degli occhi e spingere con attenzione lo stantuffo fino a quando la sua estremità non è allineata con la tacca che segna 0,05 mL sulla siringa.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Outlook Therapeutics Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublino 2
D02 T380
Irlanda

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/24/1798/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 27 maggio 2024

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)
BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I)
DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

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

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio commerciale di Lytenava in ciascuno Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con l'autorità nazionale competente il contenuto e il formato del programma educativo, tra cui i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del suddetto programma. Il programma educativo ha lo scopo di istruire adeguatamente i pazienti/i caregiver in merito ai rischi di Lytenava, ai principali segni e sintomi di tali rischi e a quando rivolgersi con urgenza al proprio medico. L'obiettivo del programma consiste nel ridurre al minimo i rischi e le eventuali complicazioni che ne derivano, sollecitando un rapido intervento. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che, in ogni Stato membro in cui Lytenava è commercializzato, a tutti i pazienti e ai loro caregiver che potrebbero essere esposti a Lytenava, sia consentito l'accesso a/venga fornito il seguente pacchetto educativo:

- pacchetto informativo per il paziente.

Il pacchetto informativo per il paziente è costituito dal foglio illustrativo e da una guida per il paziente/caregiver. La guida per il paziente è fornita in formato cartaceo e audio e comprende i seguenti elementi principali:

- Una descrizione della degenerazione maculare neovascolare correlata all'età (nAMD)
- Una descrizione di Lytenava, del suo meccanismo d'azione e di cosa aspettarsi dal trattamento con Lytenava
- Una descrizione dei principali segni e sintomi dei principali rischi associati a Lytenava, ossia dell'endoftalmite infettiva
- Una descrizione di quando rivolgersi urgentemente ad un operatore sanitario in caso di comparsa di segni e sintomi dei suddetti rischi
- Raccomandazioni per cure adeguate dopo l'iniezione

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Lytenava 25 mg/mL soluzione iniettabile
bevacizumab gamma

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 mL contiene 25 mg di bevaziumab gamma. Ogni flaconcino contiene 7,5 mg di bevacizumab gamma in 0,3 mL di soluzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: α,α -trealosio diidrato, diidrogenofosfato di sodio monoidrato, idrogenofosfato di disodio, polisorbato 20 (E432), acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

1 flaconcino da 0,3 mL
7,5 mg/0,3 mL
Dose singola: 1,25 mg/0,05 mL. Il volume in eccesso deve essere eliminato.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso intravitreo

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C).

Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Outlook Therapeutics Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublino 2
D02 T380
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/24/1798/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Lytenava 25 mg/mL iniezione
bevacizumab gamma
Uso intravitreo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

7,5 mg/0,3 mL

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Lytenava 25 mg/mL soluzione iniettabile bevacizumab gamma

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Lytenava e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Lytenava
3. Come usare Lytenava
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Lytenava
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Lytenava e a cosa serve

Cos'è Lytenava

Lytenava contiene il principio attivo bevacizumab gamma, che appartiene a un gruppo di medicinali chiamati agenti di antineovascolarizzazione.

A cosa serve Lytenava

Lytenava è usato negli adulti per il trattamento di una malattia dell'occhio chiamata degenerazione maculare neovascolare (umida) correlata all'età (nAMD).

Questa malattia dell'occhio è caratterizzata dalla formazione e dalla crescita anomale dei vasi sanguigni al di sotto della macula. La macula è la parte centrale della retina nella parte posteriore dell'occhio ed è responsabile della visione distinta. La crescita e la formazione anomale dei vasi sanguigni possono provocare la fuoriuscita di liquidi o di sangue nell'occhio e interferire con la funzione della macula.

Come agisce Lytenava

Lytenava si lega specificamente a una proteina, chiamata fattore di crescita dell'endotelio vascolare A (VEGF-A) umano, presente nell'occhio. In quantità eccessiva, questo fattore di crescita causa una crescita anomala dei vasi sanguigni nell'occhio, con possibile riduzione della vista. Legandosi a questo fattore di crescita, Lytenava può bloccare l'azione e prevenire tale crescita anomala. Questo può contribuire a stabilizzare o a migliorare la sua vista.

2. Cosa deve sapere prima di usare Lytenava

Non deve ricevere Lytenava se:

- è allergico a bevacizumab gamma o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6),
- ha un'infezione all'interno o intorno all'occhio,

- ha un'infezione nell'occhio.
- Informi il medico se una di queste situazioni la riguarda.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di usare Lytenava se:

- ha il glaucoma, una malattia dell'occhio causata da un aumento della pressione oculare,
- le è mai capitato di vedere lampi di luce o mosche volanti o se il numero o la dimensione di queste macchie (piccole forme scure che si muovono nel campo visivo) è aumentato improvvisamente,
- ha avuto un'ostruzione dei vasi sanguigni causata da un coagulo di sangue, come un attacco cardiaco, un ictus, coaguli di sangue formati nelle vene profonde delle gambe o dei polmoni,
- è stato sottoposto a un intervento chirurgico all'occhio nelle ultime 4 settimane o è previsto un intervento chirurgico all'occhio nelle prossime 4 settimane,
- ha mai avuto malattie dell'occhio o trattamenti agli occhi.

Informi immediatamente il medico se manifesta:

- perdita improvvisa della vista,
- segni di infezione o infiammazione dell'occhio, quali:
 - peggioramento dell'arrossamento dell'occhio o aumento del fastidio,
 - maggior numero di mosche volanti nel suo campo visivo o sensibilità alla luce,
 - dolore all'occhio,
 - offuscamento o riduzione della vista.

È importante sapere che:

- la sicurezza e l'efficacia di Lytenava somministrato a entrambi gli occhi contemporaneamente non sono state studiate. Tale uso può aumentare il rischio di effetti indesiderati;
- le iniezioni di Lytenava possono provocare un aumento temporaneo della pressione oculare nei 60 minuti successivi all'iniezione. Il medico monitorerà tale effetto dopo ogni iniezione;
- il medico verificherà la presenza di fattori che aumentano il rischio di lacerazione o distacco di uno degli strati della parte posteriore dell'occhio.

Quando si somministrano altri medicinali che agiscono in modo simile a Lytenava, vi è il rischio di formazione di coaguli di sangue che possono bloccare i vasi sanguigni, con l'eventuale conseguenza di un attacco cardiaco o di un ictus. Poiché piccole quantità del medicinale penetrano nel sangue, vi è un rischio teorico di tali eventi dopo l'iniezione di Lytenava nell'occhio.

Vedere il paragrafo 4 ("Possibili effetti indesiderati") per informazioni più dettagliate sugli effetti indesiderati che possono verificarsi durante la terapia con Lytenava.

Bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni

L'uso di Lytenava in bambini e adolescenti non è stato definito e pertanto non è raccomandato.

Altri medicinali e Lytenava

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza e allattamento

- Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per almeno tre mesi dall'ultima iniezione di Lytenava.
- Non vi sono esperienze sull'uso di bevacizumab gamma nelle donne in gravidanza. Lytenava non è raccomandato durante la gravidanza, a meno che il beneficio potenziale non superi il rischio potenziale per il nascituro. Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, ne parli con il medico prima di iniziare il trattamento con Lytenava.
- L'uso di Lytenava non è raccomandato durante l'allattamento, poiché non è noto se bevacizumab gamma passi nel latte materno. Consulti il medico o il farmacista prima di sottoporsi al trattamento con Lytenava.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Dopo il trattamento con Lytenava potrebbe presentare un temporaneo offuscamento della vista. In tal caso, non guidi veicoli e non utilizzi macchinari fino a quando l'effetto non è risolto.

Lytenava contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè è essenzialmente “senza sodio”.

3. Come usare Lytenava

Lytenava viene somministrato dal medico mediante una singola iniezione nell'occhio. La dose abituale di un'iniezione è di 0,05 mL (contenenti 1,25 mg di bevacizumab gamma). L'intervallo tra due dosi iniettate nello stesso occhio deve essere di circa quattro settimane.

Prima dell'iniezione, il medico laverà accuratamente l'occhio per impedire infezioni. Il medico le darà anche un anestetico locale per ridurre o prevenire il dolore che potrebbe sentire con l'iniezione.

Il trattamento inizia con un'iniezione di Lytenava ogni 4 settimane. Dopo i primi trattamenti (circa 3), il medico stabilirà la frequenza dei trattamenti successivi monitorando le condizioni dell'occhio, come la vista e la salute dell'occhio.

Quanto tempo dura il trattamento con Lytenava

Si tratta di un trattamento a lungo termine, che potrebbe continuare per mesi o anni. Il medico verificherà che il trattamento stia funzionando durante le visite programmate periodicamente. Il medico può anche controllare gli occhi tra un'iniezione e l'altra. Se ha domande sulla durata della somministrazione di Lytenava, si rivolga al medico.

Se dimentica una dose di Lytenava

Se dimentica una dose, fissi al più presto un nuovo appuntamento con il medico.

Prima di interrompere il trattamento con Lytenava

Se sta prendendo in considerazione la possibilità di interrompere il trattamento con Lytenava, si rechi al prossimo appuntamento e ne parli con il medico. Il medico saprà consigliarla e deciderà la durata del trattamento con Lytenava. L'interruzione del trattamento può aumentare il rischio di perdita della vista e la vista potrebbe peggiorare.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati dell'iniezione di Lytenava derivano dal medicinale stesso o dalla procedura di iniezione e nella maggior parte dei casi interessano l'occhio.

Contatti immediatamente il medico se manifesta uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati gravi:

- aumento della pressione oculare che richiede un intervento immediato (non comune, può interessare fino a 1 persona su 100)
- grave infiammazione all'interno dell'occhio, spesso causata da infezioni, chiamata endoftalmite, (non comune, può interessare fino a 1 persona su 100)
- cecità temporanea (non comune, può interessare fino a 1 persona su 100)

I sintomi di questi effetti indesiderati gravi sono dolore o maggior fastidio all'occhio, peggioramento dell'arrossamento, offuscamento o diminuzione della vista, maggior quantità di particelle di piccole dimensioni nel campo visivo o maggiore sensibilità alla luce.

Altri possibili effetti indesiderati sono:

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10):

- visione di piccole particelle o macchie (mosche volanti)
- dolore all'occhio
- sanguinamento nello strato protettivo che ricopre l'occhio chiamato congiuntiva (emorragia congiuntivale)
- aumento della pressione oculare

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100):

- distacco o lacerazione di uno degli strati della parte posteriore dell'occhio (lacerazione epiteliale del pigmento retinico, distacco del vitreo)
- sanguinamento nell'occhio
- infiammazione dell'iride, la parte colorata dell'occhio (irite)
- cicatrice corneale
- infiammazione o danno alla cornea, lo strato trasparente che copre l'iride (cheratopatia, cheratite puntata)
- lampi di luce percepiti nel campo visivo (fotopsia)
- fastidio all'occhio
- graffiatura della cornea (abrasione corneale)
- irritazione dell'occhio
- prurito all'occhio (prurito oculare)
- secchezza dell'occhio
- occhio rosso (iperemia oculare)
- allergia allo iodio

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Lytenava

Il medico, il farmacista o l'infermiere sono responsabili della conservazione di questo medicinale e dello smaltimento corretto del medicinale non utilizzato. Le informazioni seguenti sono destinate agli operatori sanitari.

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta del flaconcino dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C). Non congelare.

Il flaconcino chiuso può essere conservato fuori dal frigorifero a una temperatura inferiore a 25 °C per un massimo di 12 ore.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Lytenava

- Il principio attivo è bevacizumab gamma. Ogni mL contiene 25 mg di bevacizumab gamma. Ogni flaconcino contiene 7,5 mg di bevacizumab gamma in 0,3 mL di soluzione. In questo modo si ottiene una quantità adeguata per somministrare una dose singola di 0,05 mL contenente 1,25 mg di bevacizumab gamma.
- Gli altri componenti sono diidrogenofosfato di sodio monoidrato, idrogenofosfato di disodio, α,α -trealosio diidrato, polisorbato 20 (E432), acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Lytenava e contenuto della confezione

Lytenava 25 mg/mL soluzione iniettabile (iniezione) è da incolore a leggermente marrone.

Confezione contenente un flaconcino di vetro con tappo di gomma butilica. Il flaconcino è monouso.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Outlook Therapeutics Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublino 2
D02 T380
Dublino
Irlanda

Produttore

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

La soluzione deve essere ispezionata visivamente una volta tolta dal frigorifero e prima della somministrazione. Se sono visibili particelle in sospensione o torbidità, il flaconcino non deve essere utilizzato e devono essere seguite adeguate procedure di sostituzione.

Il contenuto del flaconcino è sterile ed esclusivamente monouso. Non utilizzare se la confezione o il flaconcino sono danneggiati o scaduti.

Il flaconcino contiene una dose superiore a quella raccomandata di 1,25 mg. La somministrazione dell'intero volume del flaconcino potrebbe comportare un sovradosaggio. Il medicinale in eccesso e le eventuali bolle d'aria devono essere accuratamente espulsi dalla siringa prima dell'iniezione. La dose da iniettare deve essere regolata sul valore di 0,05 mL (1,25 mg di bevacizumab gamma).

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Modo di somministrazione

Lytenava è fornito in un flaconcino monouso esclusivamente per uso intravitreo. Ogni flaconcino deve essere utilizzato esclusivamente per il trattamento di un solo occhio.

Utilizzare una tecnica asettica per eseguire le seguenti fasi di preparazione:

1. Preparare l'iniezione intravitreale con i seguenti dispositivi medici monouso raccomandati e disponibili in commercio (non forniti):
 - ago sterile da 18 gauge $\times$ 1½ pollice, con filtro da 5 micron (micro filtro in copolimero acrilico; ago in policarbonato/acciaio inossidabile 304 o equivalente)
 - siringa sterile priva di silicone da 1 mL con tacche per misurare 0,05 mL (polipropilene/polietilene o equivalente)
 - ago sterile per iniezione da 30 gauge $\times$ ½ pollice (polipropilene/acciaio inossidabile o equivalente)
 - tampone imbevuto di alcol
2. Prima del prelievo, disinfettare la parte esterna del tappo in gomma del flaconcino.
3. Posizionare l'ago con filtro da 5 micron sulla siringa da 1 mL utilizzando una tecnica asettica.
4. Spingere l'ago con filtro al centro del tappo del flaconcino e assicurarsi che l'estremità dell'ago rimanga all'interno della soluzione di Lytenava per ridurre al minimo il rischio di formazione di bolle d'aria.
5. Aspirare tutto il contenuto di Lytenava in modo da garantire la preparazione nella siringa di un'intera dose, mantenendo il flaconcino in posizione verticale, leggermente inclinato per facilitare un prelievo sufficiente.
6. Assicurarsi che l'asta dello stantuffo sia abbastanza arretrata al momento del prelievo di Lytenava per ottenere un volume sufficiente alla preparazione di un'iniezione da 0,05 mL.
7. L'ago con filtro deve essere eliminato dopo aver prelevato il contenuto del flaconcino e non deve essere utilizzato per l'iniezione intravitreale.
8. Fissare sulla siringa un ago sterile per iniezione da 30 gauge $\times$ ½ pollice avvitandolo saldamente sul raccordo della siringa. Togliere con cautela il cappuccio dell'ago, tirando in linea retta. Non strofinare mai l'ago.
9. Tenere la siringa con l'ago rivolto verso l'alto. In presenza di bolle d'aria, picchiettare delicatamente la siringa con il dito fino a quando le bolle salgono verso l'alto.
10. Tenere la siringa all'altezza degli occhi e spingere con attenzione lo stantuffo fino a quando la sua estremità non è allineata con la tacca che segna 0,05 mL sulla siringa.

La procedura di iniezione intravitreale deve essere effettuata in condizioni asettiche, che prevedono l'uso di prodotti per la disinfezione chirurgica delle mani, di guanti sterili, di un panno sterile e di uno speculum palpebrale sterile (o strumento equivalente). A scopo precauzionale, devono essere disponibili attrezzature sterili per paracentesi. È necessario valutare accuratamente l'anamnesi del paziente prima di eseguire la procedura intravitreale per eventuali reazioni di ipersensibilità. Prima di effettuare l'iniezione, devono essere somministrati un'anestesia adeguata e un microbicide topico ad ampio spettro per disinfettare la pelle perioculare, la palpebra e la superficie oculare.

L'ago deve essere inserito 3,5-4,0 mm posteriormente al limbo nella cavità vitrea, evitando il meridiano orizzontale e indirizzandolo verso il centro del bulbo oculare. Si rilascia quindi lentamente il volume di iniezione di 0,05 mL; per le iniezioni successive deve essere utilizzato un punto della sclera diverso.

Dopo l'iniezione intravitreale, i pazienti devono essere istruiti della necessità di riferire immediatamente eventuali sintomi che suggeriscano un'endoftealmite (ad es. dolore all'occhio, arrossamento dell'occhio, fotofobia, offuscamento della vista).