

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Lucentis® 10 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Ein ml enthält 10 mg Ranibizumab*. Eine Fertigspritze enthält 0,165 ml, entsprechend 1,65 mg Ranibizumab. Das entnehmbare Volumen einer Fertigspritze beträgt 0,1 ml. Diese Menge reicht aus, um eine Einzeldosis von 0,05 ml, in denen 0,5 mg Ranibizumab enthalten sind, zu verabreichen.

* Ranibizumab ist das Fragment eines humanisierten monoklonalen Antikörpers, das mit Hilfe rekombinanter DNA-Technologie in *Escherichia coli* hergestellt wurde.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Injektionslösung

Klare, farblose bis blassgelbe wässrige Lösung.

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete**

Lucentis wird angewendet bei Erwachsenen zur:

- Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration (AMD)
- Behandlung einer Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ)
- Behandlung einer Visusbeeinträchtigung infolge eines Makulaödems aufgrund eines retinalen Venenverschlusses (RVV) (Venenastverschluss oder Zentralvenenverschluss)
- Behandlung einer Visusbeeinträchtigung infolge einer chorioidalen Neovaskularisation (CNV) aufgrund einer pathologischen Myopie (PM)

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Lucentis darf nur von qualifizierten Ophthalmologen, mit Erfahrung in der Durchführung intravitrealer Injektionen, appliziert werden.

Die empfohlene Dosis für Lucentis beträgt 0,5 mg, verabreicht als intravitreale Injektion. Dies entspricht einem Injektionsvolumen von 0,05 ml. Das Zeitintervall zwischen zwei Injektionen in dasselbe Auge sollte mindestens vier Wochen betragen.

Die Behandlung beginnt mit einer Injektion pro Monat bis bei kontinuierlicher Behandlung der maximale Visus erreicht ist und/oder keine Anzeichen von Krankheitsaktivität, wie etwa eine Veränderung der Sehschärfe sowie andere Krankheitsanzeichen und -symptome, mehr zu erkennen sind. Bei Patienten mit feuchter AMD, DMÖ und RVV können initial drei oder mehr aufeinanderfolgende monatliche Injektionen notwendig sein.

Anschließend sollten die Kontroll- und Behandlungsintervalle auf Basis der Krankheitsaktivität, gemessen anhand der Sehschärfe und/oder morphologischer Kriterien, vom Arzt festgelegt werden.

Wenn die visuellen und morphologischen Parameter nach Meinung des Arztes darauf hindeuten, dass der Patient von einer kontinuierlichen Behandlung nicht profitiert, sollte die Behandlung mit Lucentis unterbrochen werden.

Die Kontrolle der Krankheitsaktivität kann eine klinische Untersuchung, eine funktionelle Untersuchung oder bildgebende Verfahren beinhalten (beispielsweise eine optische Kohärenztomographie oder eine Fluoreszenzangiographie).

Wenn Patienten entsprechend einem „Treat & Extend“-Schema behandelt werden, können, sobald der maximale Visus erreicht ist und/oder keine Anzeichen einer Krankheitsaktivität vorliegen, die Behandlungsintervalle schrittweise verlängert werden, bis Anzeichen einer Krankheitsaktivität oder einer Visusbeeinträchtigung zurückkehren. Bei feuchter AMD sollte das Behandlungsintervall um nicht mehr als 2 Wochen auf einmal verlängert werden. Bei DMÖ kann das Behandlungsintervall um bis zu einen Monat auf einmal verlängert werden. Bei RVV kann das Behandlungsintervall ebenfalls schrittweise verlängert werden, allerdings liegen zu wenig Daten vor, um auf die Länge dieser Intervalle schließen zu können. Bei erneutem Auftreten von Krankheitsaktivität sollte das Behandlungsintervall entsprechend verkürzt werden.

Bei Behandlung einer Visusbeeinträchtigung infolge einer CNV aufgrund einer PM benötigen viele Patienten unter Umständen nur ein bis zwei Injektionen im ersten Jahr, wohingegen einige Patienten häufigere Behandlungen benötigen könnten (siehe Abschnitt 5.1).

Lucentis und Laserphotokoagulation bei DMÖ und bei einem Makulaödem aufgrund eines Venenastverschlusses (VAV)

Es gibt einige Erfahrungen mit der gleichzeitigen Anwendung von Lucentis mit einer Laserphotokoagulation (siehe Abschnitt 5.1). Wenn Lucentis am selben Tag verabreicht wird, sollte die Applikation frühestens 30 Minuten nach der Laserphotokoagulation erfolgen. Lucentis kann auch bei Patienten angewendet werden, die in der Vergangenheit mittels Laserphotokoagulation behandelt worden sind.

Lucentis und Photodynamische Therapie mit Visudyne® bei CNV aufgrund einer PM

Es liegen keine Erfahrungen über die gleichzeitige Anwendung von Lucentis und Visudyne® vor.

Zusätzliche Informationen für spezielle Patientengruppen**Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion**

Lucentis wurde nicht bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion untersucht. Jedoch sind bei diesen Patienten keine speziellen Vorkehrungen erforderlich.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Eine Anpassung der Dosis ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht notwendig (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

Es ist keine Anpassung der Dosis für ältere Patienten erforderlich. Es gibt nur begrenzte Erfahrungen bei Patienten mit DMÖ, die älter als 75 Jahre sind.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lucentis bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Die Fertigspritze ist nur zum einmaligen Gebrauch und für die ausschließliche intravitreale Anwendung vorgesehen. Die Fertigspritze enthält mehr als die empfohlene Dosis von 0,5 mg. Das entnehmbare Volumen der Fertigspritze (0,1 ml) darf nicht vollständig verwendet werden. Die überschüssige Menge ist vor der Injektion zu verwerfen. Die Injektion des gesamten Volumens der Fertigspritze kann eine Überdosierung zur Folge haben. Um die Luftblasen zusammen mit dem überschüssigen Arzneimittel zu entfernen, drücken Sie den Kolben vorsichtig, bis sich der Rand unterhalb der Kuppel des Gummistopfens auf einer Linie mit der schwarzen Dosierungsmarkierung der Spritze befindet (dies entspricht 0,05 ml, d.h. 0,5 mg Ranibizumab).

Lucentis sollte vor der Anwendung visuell auf Verfärbungen und Schwebstoffe untersucht werden.

Die intravitreale Injektion muss unter aseptischen Bedingungen durchgeführt werden. Dies beinhaltet eine chirurgische Händedesinfektion, sterile Operationshandschuhe, ein steriles Abdecktuch sowie ein steriles Lidspekulum (oder ein vergleichbares Instrument) und die Möglichkeit einer sterilen Parazentese (falls nötig). Vor der intravitrealen Verabreichung sollte eine gründliche Anamnese hinsichtlich möglicher Überempfindlichkeitsreaktionen erhoben werden (siehe Abschnitt 4.4). Vor der Injektion sind eine adäquate Anästhesie und die Desinfektion der periokularen Haut, des Augenlids und der Augenoberfläche mittels eines topischen Breitspektrum-Antiseptikums entsprechend den gängigen klinischen Standards durchzuführen.

Informationen zur Zubereitung von Lucentis sind in Abschnitt 6.6 beschrieben.

Die Injektionsnadel wird 3,5–4,0 mm posterior zum Limbus in Richtung Glaskörpermitte eingebracht, dabei sollte der horizontale Meridian vermieden werden und in Richtung Bulbusmitte gezielt werden. Danach sollte das Injektionsvolumen von 0,05 ml langsam injiziert werden; die nachfolgenden Injektionen sollten an unterschiedlichen Stellen der Sklera verabreicht werden. Jede Fertigspritze darf nur zur einmaligen Behandlung eines einzigen Auges verwendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

Patienten mit einer bestehenden okularen oder periokularen Infektion bzw. einem Verdacht darauf.

Patienten mit einer bestehenden schweren intraokularen Entzündung.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Durch die intravitreale Injektion bedingte Reaktionen

Intravitreale Injektionen, einschließlich jener von Lucentis, können mit Endophthalmitis, intraokularer Entzündung, rhegmatogener Netzhautablösung, Einriss der Retina oder iatrogener traumatischer Katarakt assoziiert sein (siehe Abschnitt 4.8). Lucentis muss immer unter aseptischen Injektionsbedingungen injiziert werden. Des Weiteren sollte der Patient im Anschluss an die Injektion eine Woche lang überwacht werden, um im Falle einer Infektion eine frühzeitige Behandlung zu ermöglichen. Die Patienten sollten angewiesen werden, mögliche Symptome einer Endophthalmitis oder eines der oben aufgeführten Ereignisse unverzüglich zu melden.

Intraokulare Drucksteigerung

Eine vorübergehende Zunahme des intraokularen Druckes (IOD) wurde innerhalb der ersten 60 Minuten nach der Injektion von Lucentis beobachtet. Eine anhaltende IOD-Zunahme wurde ebenfalls festgestellt (siehe Abschnitt 4.8). Sowohl der intraokuläre Druck als auch die Perfusion der Durchtrittsstelle des Nervus opticus müssen kontrolliert und bei Bedarf behandelt werden.

Bilaterale Behandlung

Die begrenzt vorliegenden Daten zur bilateralen Anwendung von Lucentis (einschließlich einer Verabreichung am selben Tag) weisen, verglichen mit einer unilateralen Behandlung, nicht auf ein erhöhtes Risiko für systemische unerwünschte Ereignisse hin.

Immunogenität

Es besteht die Möglichkeit einer Immunogenität durch Lucentis. Da bei Patienten mit DMÖ die Möglichkeit einer vermehrten systemischen Exposition besteht, kann ein erhöhtes Risiko, Überempfindlichkeitsreaktionen zu entwickeln, in dieser Patientenpopulation nicht ausgeschlossen werden. Deshalb sollen Patienten ebenfalls dazu angehalten werden, Zeichen einer zunehmenden intraokularen Entzündung zu berichten, da dies ein klinisches Anzeichen für die Ausbildung einer intraokularen Antikörperreaktion sein könnte.

Begleitbehandlung mit anderen Anti-VEGF-(vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)-Arzneimitteln

Lucentis sollte nicht gleichzeitig mit anderen anti-VEGF-Arzneimitteln (systemisch oder okular) verabreicht werden.

Aussetzen der Lucentis-Behandlung

In folgenden Fällen sollte die Dosierung unterbrochen und die Behandlung nicht früher als zum nächsten vorgesehenen Termin fortgesetzt werden:

- Verminderung der bestmöglich korrigierten Sehschärfe (*best corrected visual acuity* BCVA) von ≥ 30 Buchstaben im Vergleich zur zuletzt gemessenen Sehschärfe;
- intraokularer Druck von ≥ 30 mmHg;
- Einriss der Retina;

- Subretinale Blutung, bei der das Zentrum der Fovea betroffen ist oder die Größe der Blutung $\geq 50\%$ der gesamten betroffenen Läsion beträgt;
- durchgeführte oder geplante intraokuläre Operation innerhalb der vergangenen oder kommenden 28 Tage.

Retinaler Pigmentepitheleinriss

Zu den Risikofaktoren, die nach einer anti-VEGF-Therapie bei feuchter AMD zur Entwicklung eines retinalen Pigmentepitheleinrisses führen können, gehören auch großflächige und/oder starke Abhebungen des retinalen Pigmentepithels. Bei Beginn einer Therapie mit Lucentis sollte man bei Patienten, die diese Risikofaktoren für das Auftreten von retinalen Pigmentepitheleinrissen aufweisen, Vorsicht walten lassen.

Rhegmatogene Netzhautablösung oder Makulalöcher

Bei Patienten mit rhegmatogener Netzhautablösung oder Makulalöchern Grad 3 oder 4 sollte die Behandlung unterbrochen werden.

Behandlungsgruppen mit begrenzter Erfahrung

Es gibt nur begrenzte Erfahrungen bei der Behandlung von Patienten mit DMÖ infolge eines Typ-1-Diabetes. Lucentis wurde nicht untersucht bei Patienten, die zuvor bereits intravitreale Injektionen erhalten hatten, bei Patienten mit aktiven systemischen Infektionen, proliferativer diabetischer Retinopathie oder bei Patienten mit gleichzeitig bestehenden Augenerkrankungen, wie Netzhautablösung oder Makulaforamen. Es gibt ebenfalls keine Erfahrung mit der Anwendung von Lucentis bei diabetischen Patienten mit einem HbA1c-Wert über 12 % und unkontrolliertem Bluthochdruck. Der Arzt sollte diesen Erfahrungsmangel bei der Behandlung solcher Patienten berücksichtigen.

Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um die Wirkung von Lucentis bei RVV-Patienten mit irreversiblen, ischämisch-bedingtem Verlust der Sehfähigkeit beurteilen zu können.

Es liegen nur begrenzte Daten zur Wirkung von Lucentis bei Patienten mit PM, die sich zuvor einer erfolglosen Photodynamischen Therapie mit Verteporfin (vPDT) unterzogen hatten, vor. Auch wenn bei Patienten mit subfovealen und juxtafovealen Läsionen ein übereinstimmender Effekt beobachtet wurde, ist die Datenlage bei PM-Patienten mit extrafovealen Läsionen nicht ausreichend, um daraus auf eine Wirkung von Lucentis schließen zu können.

Systemische Effekte nach intravitrealer Anwendung

Nach intravitrealer Injektion von VEGF-Inhibitoren wurden systemische Nebenwirkungen, einschließlich nicht-okularer Hämorrhagien und arterieller thrombembolischer Ereignisse, berichtet.

Es gibt begrenzte Daten zur Sicherheit bei der Behandlung von DMÖ-Patienten, Patienten mit Makulaödem aufgrund eines RVV und Patienten mit CNV aufgrund einer PM, die einen Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacken in der Vorgeschichte aufweisen. Bei der Behandlung von solchen Patienten ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.8).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine formalen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Für eine Kombination von Photodynamischer Therapie (PDT) mit Verteporfin und Lucentis bei feuchter AMD und PM siehe Abschnitt 5.1.

Zur gleichzeitigen Anwendung von Laserphotokoagulation und Lucentis bei DMÖ und VAV siehe Abschnitte 4.2 und 5.1.

In klinischen Studien zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ war das Ergebnis bei mit Lucentis behandelten Patienten in Bezug auf die Sehschärfe und die zentrale retinale Netzhautdicke (CSFT) bei gleichzeitiger Behandlung mit Thiazolidindionen nicht beeinflusst.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Für Ranibizumab liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. Studien an Cynomolgus-Affen ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft oder embryonale/fetale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3). Die systemische Exposition nach intraokularer Verabreichung ist niedrig. Aufgrund des Wirkmechanismus muss Ranibizumab jedoch als potenziell teratogen und embryo-/fetotoxisch eingestuft werden. Somit darf Ranibizumab während der Schwangerschaft nicht verabreicht werden, es sei denn der erwartete Nutzen überwiegt das potenzielle Risiko für den Fetus. Frauen mit Kinderwunsch, die mit Ranibizumab behandelt wurden, wird empfohlen, nach der letzten Dosis Ranibizumab mindestens 3 Monate zu warten, bevor sie schwanger werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Lucentis in die Muttermilch übergeht. Während der Anwendung von Lucentis wird empfohlen nicht zu stillen.

Fertilität

Zur Fertilität liegen keine Daten vor.

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

Die Behandlung mit Lucentis kann die Sehfähigkeit vorübergehend beeinträchtigen und somit die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen (siehe Abschnitt 4.8). Patienten, die diese Veränderungen an sich feststellen, dürfen erst wieder am Verkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen, wenn die Beeinträchtigung ihrer Sehfähigkeit abgeklungen ist.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Die Mehrzahl der nach einer Lucentis-Behandlung gemeldeten Nebenwirkungen steht im Zusammenhang mit dem intravitrealen Injektionsvorgang.

Die am häufigsten berichteten, das Auge betreffenden Nebenwirkungen nach einer Lucentis-Injektion sind: Augenschmerzen, okuläre Hyperämie, erhöhter Augeninnendruck, Vitritis, Glaskörperabhebung, Einblutungen in die Retina, Beeinträchtigung der Sehfähigkeit, „Fliegende Mücken“ (Mouches volantes), Bindehautblutung, Augenirritation, Fremdkörpergefühl im Auge, verstärkter Tränenfluss, Blepharitis, trockenes Auge und Pruritus des Auges.

Die am häufigsten berichteten, nicht das Auge betreffenden Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Nasopharyngitis und Arthralgie.

Seltener berichtete, aber schwerwiegendere Nebenwirkungen sind Endophthalmitis, Erblindung, Netzhautablösung, Einriss der Retina und iatrogene traumatische Katarakt (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten sollten über die Symptome dieser möglichen Nebenwirkungen informiert werden und angehalten werden, ihren Arzt zu informieren, wenn sie Symptome entwickeln wie Augenschmerzen oder zunehmende Beschwerden, Verschlechterung der Augenrötung, verschwommenes oder vermindertes Sehvermögen, eine zunehmende Zahl kleiner Partikel in ihrem Sichtfeld oder erhöhte Lichtsensibilität.

Die in klinischen Studien nach einer Lucentis-Behandlung aufgetretenen Nebenwirkungen sind in nachfolgender Tabelle zusammengefasst.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen[#]

Die Nebenwirkungen sind nach Organsystemklassen und der Häufigkeit ihres Auftretens nach folgender Konvention geordnet: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Sehr häufig Nasopharyngitis
Häufig Harnwegsinfektionen*

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig Anämie

Erkrankungen des Immunsystems

Häufig Hypersensitivitätsreaktionen

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig Angstzustände

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig Kopfschmerzen

Augenerkrankungen

Sehr häufig Vitritis, Glaskörperabhebung, Einblutungen in die Retina, Beeinträchtigung der Sehfähigkeit,

Augenschmerzen, „Fliegende Mücken“ (Mouches volantes), Bindehautblutung, Augenirritation, Fremdkörpergefühl im Auge, verstärkter Tränenfluss, Blepharitis, trockenes Auge, okuläre Hyperämie, Pruritus des Auges.

Häufig

Netzhautdegeneration, Funktionsstörungen der Retina, Netzhautablösung, Netzhaut-einriss, Abhebung des retinalen Pigmentepithels, Einriss des retinalen Pigmentepithels, Visusverschlechterung, Glaskörperblutung, Funktionsstörungen des Glaskörpers, Uveitis, Iritis, Iridozyklitis, Katarakt, subkapsuläre Katarakt, Trübung der hinteren Linsenkapsel, Keratitis punctata, Abrasio corneae, Reizzustand der Vorderkammer, Verschwommensehen, Blutungen an der Injektionsstelle, Einblutungen ins Auge, Konjunktivitis, allergische Konjunktivitis, Augentränen, Photopsie, Photophobie, Augenbeschwerden, Augenlidödem, Augenlidschmerzen, Hyperämie der Konjunktiva.

Gelegentlich

Erblindung, Endophthalmitis, Hypopyon, Vorderkammerblutung, Keratopathie, Irisadhäsion, Ablagerungen auf der Kornea, Ödeme der Kornea, Striae der Kornea, Schmerzen an der Injektionsstelle, Reizungen an der Injektionsstelle, abnormes Gefühl im Auge, Reizungen des Augenlids.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig Husten

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig Übelkeit

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig Allergische Reaktionen (Hautausschlag, Urticaria, Pruritus, Erythem)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Sehr häufig Arthralgie

Untersuchungen

Sehr häufig Erhöhung des Augeninnendrucks

[#] Nebenwirkungen wurden definiert als unerwünschte Ereignisse (bei mindestens 0,5 Prozentpunkten der Patienten) welche häufiger (mindestens 2 Prozentpunkte) bei mit 0,5 mg Lucentis behandelten Patienten auftraten als bei jenen der Kontrollgruppe (Scheininjektion oder Verteporfin-PDT).

* nur in der DMÖ-Population beobachtet

Produktklassenspezifische Nebenwirkungen

In Phase-III-Studien zur feuchten AMD war bei Ranibizumab behandelten Patienten die Gesamthäufigkeit des Auftretens von Blutungen außerhalb des Auges eine Nebenwirkung, die möglicherweise mit der systemischen VEGF(Vaskulärer Endothelialer Wachstumsfaktor)-Inhibierung zusammenhängt, leicht erhöht. Es gab jedoch keine einheitliche Verteilung innerhalb der verschiedenen Blutungstypen. Es besteht ein theoretisches Risiko für arterielle thromboembolische Ereignisse, einschließlich Schlaganfall und Herzinfarkt, nach der intravitrealen Anwendung von VEGF-Inhibitoren. In klinischen Studien mit Lucentis an Patienten mit AMD, DMÖ, RVV und PM wurde eine geringe Inzidenzrate für arterielle thromboembolische Vorkommnisse beobachtet. Es gab keine größeren Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, die mit Ranibizumab behandelt wurden im Vergleich zur Kontrolle.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51–59, 63225 Langen, Tel.: + 49 6103 77 0, Fax: + 49 6103 77 1234, Website: www.pei.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Aus den klinischen Studien zur feuchten AMD und Post-Marketing-Daten wurden Fälle einer unbeabsichtigten Überdosierung berichtet. Als Nebenwirkungen in den genannten Fällen traten erhöhter Augeninnendruck, vorübergehende Blindheit, verringerte Sehschärfe, Hornhautödem, Schmerzen an der Hornhaut und Augenschmerzen auf. Falls eine zu hohe Dosis verabreicht wurde, sollte der Augeninnendruck überwacht und je nach Einschätzung durch den behandelnden Arzt gegebenenfalls behandelt werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ophthalmika, antineovaskuläre Mittel, ATC-Code: S01LA04

Ranibizumab ist das Fragment eines humanisierten rekombinanten monoklonalen Antikörpers, das gegen den humanen vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor A (VEGF-A) gerichtet ist. Es bindet mit hoher Affinität an VEGF-A-Isoformen (wie VEGF₁₁₀, VEGF₁₂₁ und VEGF₁₆₅) und verhindert so, dass VEGF-A an seine Rezeptoren VEGFR-1 und VEGFR-2 bindet. Die Bindung von VEGF-A an seine Rezeptoren induziert Endothelzell-Proliferation und Neovaskularisation sowie vaskuläre Leckage – alles Faktoren, von denen man annimmt, dass sie zur Progression der neovaskulären Form der altersabhängigen Makuladegene-

ration, der pathologischen Myopie oder zu einer Visusbeeinträchtigung entweder infolge eines diabetischen Makulaödems oder eines Makulaödems aufgrund eines RVV beitragen.

Behandlung der feuchten AMD

Die klinische Sicherheit und Wirksamkeit von Lucentis bei feuchter AMD wurde an Patienten mit neovaskulärer AMD mittels dreier randomisierter Doppelblind-Studien von 24 Monaten Dauer untersucht, in denen die Patienten entweder Scheininjektionen oder den Wirkstoff erhielten. Insgesamt wurden 1.323 Patienten (879 in der mit Wirkstoff behandelten Gruppe und 444 in der Kontrollgruppe) eingeschlossen.

In der Studie FVF2598g (MARINA) wurden 716 Patienten mit minimal klassischen Läsionen oder okkulten Läsionen ohne klassische Anteile im Verhältnis 1:1:1 randomisiert und erhielten monatliche Injektionen mit 0,3 mg bzw. 0,5 mg Lucentis oder Scheininjektionen.

In der Studie FVF2587g (ANCHOR) wurden 423 Patienten mit vorwiegend klassischer CNV im Verhältnis 1:1:1 randomisiert und erhielten monatlich 0,3 mg bzw. 0,5 mg Lucentis oder eine PDT mit Verteporfin (initial und nachfolgend alle 3 Monate, falls eine Fluoreszein-Angiografie eine weiterbestehende oder wiederauftretende vaskuläre Leckage zeigte).

Die wichtigsten Messgrößen sind in Tabelle 1 und in Abbildung 1 zusammengefasst.

Die Ergebnisse aus beiden Studien zeigen, dass eine fortdauernde Behandlung mit Ranibizumab auch für Patienten, die im ersten Behandlungsjahr ≥ 15 Buchstaben der bestmöglich korrigierten Sehschärfe (BCVA) verloren haben, einen Nutzen bringen kann.

In den beiden Studien MARINA und ANCHOR wurde, wie anhand des NEI VFQ-25 ermittelt, ein statistisch signifikanter, von Patientenseite berichteter Nutzen im Hinblick auf die visusbezogenen Funktionen bei Behandlung mit Ranibizumab gegenüber der Kontrollgruppe beobachtet.

In Studie FVF3192g (PIER) wurden 184 Patienten mit allen Formen der neovaskulären AMD im Verhältnis 1:1:1 randomisiert und erhielten für den Zeitraum von drei Monaten einmal monatlich entweder 0,3 mg bzw. 0,5 mg Lucentis oder eine Scheininjektion. Danach betrug der Abstand der Injektionen drei Monate. Ab dem 14. Behandlungsmonat durften Patienten mit Scheininjektionen in der Studie eine Behandlung mit Ranibizumab erhalten und ab dem 19. Monat waren häufigere Behandlungen möglich. Die Patienten der PIER-Studie erhielten durchschnittlich insgesamt 10 Behandlungen.

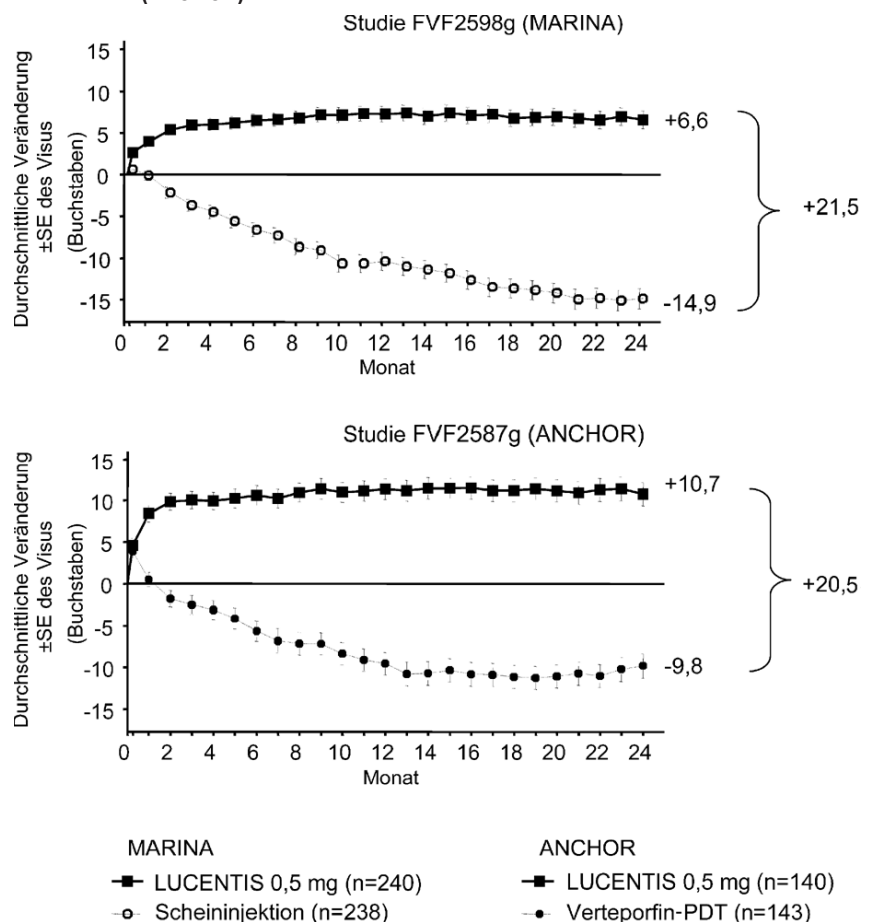
Nach einer anfänglichen Verbesserung des Visus (in Folge der monatlichen Verabreichung) verschlechterte sich die Sehschärfe der Patienten bei vierteljährlicher Gabe und ging nach Monat 12 bis auf das Ausgangsniveau zurück und dieser Effekt blieb bei den meisten mit Ranibizumab behandelten Patienten (82 %) bis Monat 24 erhalten. Begrenzte Daten von Patienten der Scheininjektionsgruppe, die später Ranibizumab er-

Tabelle 1 12- und 24-Monatsdaten der Studien FVF2598g (MARINA) und FVF2587g (ANCHOR)

Messgröße	Monat	FVF2598g (MARINA)		FVF2587g (ANCHOR)	
		Scheininjektionen (n = 238)	Lucentis 0,5 mg (n = 240)	PDT mit Verteporfin (n = 143)	Lucentis 0,5 mg (n = 140)
Verlust um < 15 Buchstaben an Sehschärfe (%) ^a (Erhalt der Sehkraft, primärer Endpunkt)	Monat 12	62 %	95 %	64 %	96 %
	Monat 24	53 %	90 %	66 %	90 %
Gewinn um ≥ 15 Buchstaben an Sehschärfe (%) ^a	Monat 12	5 %	34 %	6 %	40 %
	Monat 24	4 %	33 %	6 %	41 %
Durchschnittliche Veränderung der Sehschärfe (Buchstaben) (Standardabweichung) ^a	Monat 12	-10,5 (16,6)	+7,2 (14,4)	-9,5 (16,4)	+11,3 (14,6)
	Monat 24	-14,9 (18,7)	+6,6 (16,5)	-9,8 (17,6)	+10,7 (16,5)

^a $p < 0,01$

Abbildung 1 Durchschnittliche Veränderung des Visus vom Ausgangswert bis Monat 24 bei Studie FVF2598g (MARINA) und bei Studie FVF2587g (ANCHOR)



hielten, deuten darauf hin, dass ein frühzeitiges Einsetzen der Behandlung mit einem besseren Erhalt des Visus einhergeht.

Daten aus zwei Studien (MONT BLANC, BPD952A2308 und DENALI, BPD952A2309), die nach Zulassung durchgeführt wurden, bestätigten die Wirksamkeit von Lucentis, konnten jedoch keinen additiven Effekt

einer Kombinationsbehandlung von Lucentis mit Verteporfin (Visudyne-PDT) gegenüber der Lucentis-Monotherapie zeigen.

Behandlung einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Lucentis bei Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ wurden

in drei randomisierten, kontrollierten Studien von mindestens 12 Monaten Dauer untersucht. Insgesamt wurden in diese Studien 868 Patienten (708 Wirkstoff und 160 Kontrolle) aufgenommen.

In der Phase-II-Studie D2201 (RESOLVE) erhielten 151 Patienten Ranibizumab (6 mg/ml, n = 51, 10 mg/ml, n = 51) oder Scheinbehandlung (n = 49) durch monatliche intravitreale Injektionen. Die durchschnittliche Veränderung der BCVA von Monat 1 bis Monat 12 im Vergleich zum Ausgangswert betrug bei Ranibizumab-behandelten Patienten (n = 102) +7,8 ($\pm 7,72$) Buchstaben, verglichen mit -0,1 ($\pm 9,77$) Buchstaben bei Patienten mit Scheinbehandlung. Die durchschnittliche Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert betrug in Monat 12 10,3 ($\pm 9,1$) Buchstaben, verglichen mit -1,4 ($\pm 14,2$) Buchstaben ($p < 0,0001$ für den Behandlungsunterschied).

In der Phase-III-Studie D2301 (RESTORE) wurden 345 Patienten im Verhältnis 1:1:1 randomisiert und erhielten 0,5 mg Ranibizumab als Monotherapie und Schein-Laserphotokoagulation, eine Kombination aus 0,5 mg Ranibizumab und Laserphotokoagulation oder Scheininjektionen und Laserphotokoagulation.

240 Patienten, die zuvor die 12-monatige RESTORE-Studie abgeschlossen hatten, wurden in die nicht-verblindete, multizentrische, 24-monatige Extensionsstudie (RESTORE Extension) aufgenommen. Die Patienten wurden mit 0,5 mg Ranibizumab *pro re nata* (PRN) am selben Auge wie in der Hauptstudie (D2301 RESTORE) behandelt.

Die wichtigsten Resultate sind in Tabelle 2 (RESTORE und Extension) und Abbildung 2 (RESTORE) zusammengefasst.

Der Effekt nach 12 Monaten war in den meisten Subgruppen übereinstimmend. Im Vergleich zur Laserphotokoagulation schienen Patienten mit einem BCVA-Ausgangswert > 73 Buchstaben und einem Makula-ödem mit einer zentralen retinalen Netzhautdicke < 300 μm jedoch nicht von der Behandlung mit Ranibizumab zu profitieren.

Wie anhand des NEI VFQ-25 ermittelt, wurde im Hinblick auf die meisten visusbezogenen Funktionen bei Behandlung mit Ranibizumab (mit oder ohne Laser) ein statistisch signifikanter, von Patientenseite berichteter Nutzengewinn gegenüber der Kontrollgruppe beobachtet. Für andere Teilbewertungen dieses Fragebogens konnten keine Behandlungsunterschiede festgestellt werden.

Das in der 24-monatigen Extensionsstudie beobachtete Langzeit-Sicherheitsprofil von Ranibizumab deckt sich mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Lucentis.

In der Phase-IIIb-Studie D2304 (RETAIN) wurden 372 Patienten im Verhältnis 1:1:1 in einen der folgenden Arme randomisiert:

- Ranibizumab 0,5 mg mit begleitender Laserphotokoagulation im Rahmen eines „Treat & Extend“-Schemas (TE),
- Ranibizumab 0,5 mg als Monotherapie im Rahmen eines TE-Schemas,
- Ranibizumab 0,5 mg als Monotherapie im Rahmen eines PRN-Schemas.

Tabelle 2 Resultate in Monat 12 für Studie D2301 (RESTORE) und in Monat 36 für Studie D2301-E1 (RESTORE Extension)

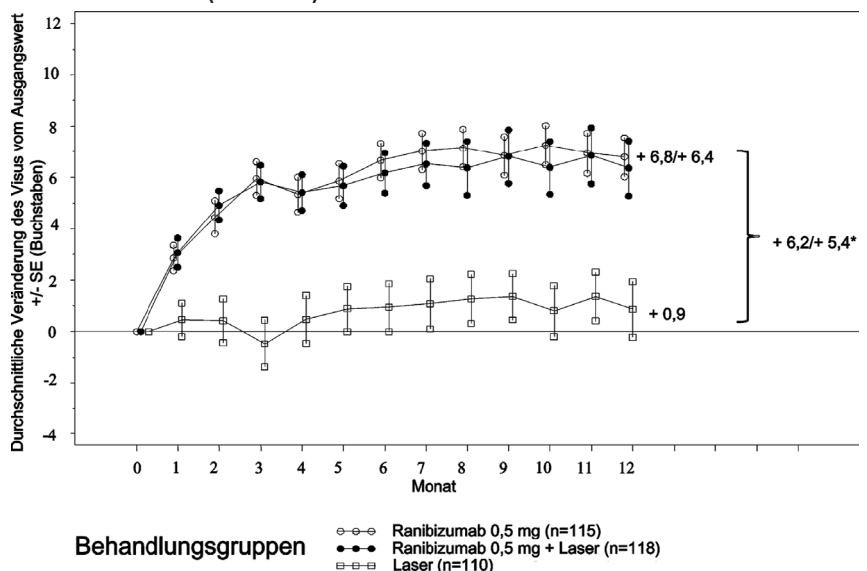
Messgrößen in Monat 12 im Vergleich zum Ausgangswert in Studie D2301 (RESTORE)	Ranibizumab 0,5 mg n = 115	Ranibizumab 0,5 mg + Laser n = 118	Laser n = 110
Durchschnittliche Veränderung der BCVA von Monat 1 bis Monat 12 ^a (\pm SD)	6,1 (6,4) ^a	5,9 (7,9) ^a	0,8 (8,6)
Durchschnittliche Veränderung der BCVA in Monat 12 (\pm SD)	6,8 (8,3) ^a	6,4 (11,8) ^a	0,9 (11,4)
Verbesserung um ≥ 15 Buchstaben oder BCVA ≥ 84 Buchstaben in Monat 12 (%)	22,6	22,9	8,2
Durchschnittliche Anzahl von Injektionen (Monat 0–11)	7,0	6,8	7,3 (Scheininjektionen)
Messgröße in Monat 36 im Vergleich zum Ausgangswert von Studie D2301 (RESTORE) in Studie D2301-E1 (RESTORE Extension)	Vorbehandelt mit Ranibizumab 0,5 mg n = 83	Vorbehandelt mit Ranibizumab 0,5 mg + Laser n = 83	Vorbehandelt mit Laser n = 74
Durchschnittliche Veränderung der BCVA in Monat 24 (SD)	7,9 (9,0)	6,7 (7,9)	5,4 (9,0)
Durchschnittliche Veränderung der BCVA in Monat 36 (SD)	8,0 (10,1)	6,7 (9,6)	6,0 (9,4)
Verbesserung um ≥ 15 Buchstaben oder BCVA ≥ 84 Buchstaben in Monat 36 (%)	27,7	30,1	21,6
Durchschnittliche Anzahl von Injektionen (Monat 12–35)*	6,8	6,0	6,5

^a $p < 0,0001$ für die Ranibizumab-Arme im Vergleich zum Laser-Arm.

n in D2301-E1 (RESTORE Extension) ist die Anzahl der Patienten, für die sowohl ein Ausgangswert am Anfang (Monat 0) der D2301 (RESTORE) als auch ein Wert von der Visite in Monat 36 vorlag.

* Der Anteil der Patienten, der während der gesamten Extensionsphase keine Ranibizumab-Injektion benötigte, betrug in den mit Ranibizumab, Ranibizumab + Laser bzw. Laser vorbehandelten Gruppen 19 %, 25 % bzw. 20 %.

Abbildung 2 Durchschnittliche Veränderung des Visus vom Ausgangswert der Studie D2301 (RESTORE) im Zeitverlauf



SE = Standardfehler des Mittelwertes

* Adjustierte (LS-) Mittelwertdifferenz, $p < 0,0001/0,0004$ basierend auf dem zweiseitigen stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Test

In allen Gruppen wurde Ranibizumab monatlich verabreicht, bis die BCVA bei mindestens drei aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen stabil war. Im Rahmen des TE-Schemas wurde Ranibizumab in Behandlungsintervallen von 2 bis 3 Monaten

verabreicht. In allen Gruppen wurde bei Verschlechterung der BCVA infolge einer DMÖ-Progression die monatliche Behandlung wieder aufgenommen und solange fortgesetzt, bis eine erneute Stabilisierung der BCVA erreicht wurde.

Die Anzahl der planmäßigen Behandlungstermine nach 3 initialen monatlichen Behandlungen betrug 13 unter dem TE-Schema bzw. 20 unter dem PRN-Schema. Unter beiden TE-Behandlungsschemata hielten mehr als 70 % der Patienten ihre BCVA bei einer durchschnittlichen Visitenfrequenz von ≥ 2 Monaten aufrecht.

Die wichtigsten Messgrößen sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

In DMÖ-Studien ging die Verbesserung der BCVA in allen Behandlungsgruppen mit einer Abnahme der durchschnittlichen CSFT über den Zeitverlauf einher.

Behandlung einer Visusbeeinträchtigung infolge eines Makulaödems aufgrund eines RVV

Die klinische Sicherheit und Wirksamkeit von Lucentis bei Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines Makulaödems aufgrund eines RVV wurden in den randomisierten, kontrollierten Doppelblind-Studien BRAVO und CRUISE untersucht, in die Probanden mit VAV (n = 397) bzw. ZVV (n = 392) eingeschlossen waren. In beiden Studien erhielten die Probanden entweder Injektionen mit 0,3 mg bzw. 0,5 mg Ranibizumab oder Scheininjektionen. Nach 6 Monaten wechselten die Pa-

tienten aus dem Scheininjektions-Arm in die Gruppe mit 0,5 mg Ranibizumab.

Die wichtigsten Messgrößen aus BRAVO und CRUISE sind in Tabelle 4 und in den Abbildungen 3 und 4 auf Seite 7 zusammengefasst.

In beiden Studien ging die Visusverbesserung mit dem kontinuierlichen und signifikanten Rückgang des Makulaödems einher, gemessen anhand der zentralen Netzhautdicke.

Bei Patienten mit ZVV (CRUISE und Extensionsstudie HORIZON): Die in den ersten 6 Monaten mit Scheininjektionen behandelten Probanden, die anschließend Ranibizumab erhielten, hatten keinen vergleichbaren Zugewinn an Sehschärfe in Monat 24 (~ 6 Buchstaben) wie die Probanden, die von Studienbeginn an mit Ranibizumab behandelt wurden (~ 12 Buchstaben).

Wie anhand des NEI VFQ-25 ermittelt, wurde hinsichtlich der Teilbewertungen für „Aktivitäten im Nahbereich“ und „Aktivitäten im Fernbereich“ bei Behandlung mit Ranibizumab ein statistisch signifikanter, von Patientenseite berichteter Nutzengewinn gegenüber der Kontrollgruppe beobachtet.

Die langfristige (24 Monate) klinische Sicherheit und Wirksamkeit von Lucentis bei Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines Makulaödems aufgrund eines RVV wurde in den Studien BRIGHTER (VAV) und CRYSTAL (ZVV) untersucht. In beiden Studien erhielten die Probanden 0,5 mg Ranibizumab nach einem PRN-Dosierungsschema anhand individueller Stabilisierungskriterien. BRIGHTER war eine 3-armige, randomisierte, aktiv kontrollierte Studie, in welcher 0,5 mg Ranibizumab als Monotherapie oder in Kombination mit begleitender Laserphotokoagulation mit alleiniger Laserphotokoagulation verglichen wurde. Nach 6 Monaten konnten die Probanden im Laserarm 0,5 mg Ranibizumab erhalten. CRYSTAL war eine einarmige Studie mit 0,5 mg Ranibizumab als Monotherapie.

Die wichtigsten Messgrößen aus BRIGHTER und CRYSTAL sind in Tabelle 5 auf Seite 8 dargestellt.

In BRIGHTER zeigte 0,5 mg Ranibizumab mit begleitender Lasertherapie eine Nichtunterlegenheit gegenüber der Ranibizumab-Monotherapie in Monat 24 im Vergleich zum Ausgangswert (95%-KI 2,8, 1,4).

In beiden Studien wurde ein schneller und statistisch signifikanter Rückgang der zentralen retinalen Netzhautdicke in Monat 1 im Vergleich zum Ausgangswert beobachtet. Dieser Effekt wurde bis Monat 24 aufrecht erhalten.

Die Wirkung von Ranibizumab war gleich, unabhängig vom Vorhandensein einer retinalen Ischämie. In BRIGHTER hatten mit Ranibizumab-Monotherapie behandelte Patienten mit (n = 46) beziehungsweise ohne (n = 133) Ischämie in Monat 24 eine durchschnittliche Veränderung von +15,3 beziehungsweise +15,6 Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert. In CRYSTAL hatten mit Ranibizumab-Monotherapie behandelte Patienten mit (n = 53) beziehungsweise ohne (n = 300) Ischämie eine durchschnittliche Veränderung von +15,0 bezie-

Tabelle 3 Resultate der Studie D2304 (RETAIN)

Messgröße im Vergleich zum Ausgangswert	TE-Ranibizumab 0,5 mg + Laser n = 117	TE-Ranibizumab 0,5 mg allein n = 125	PRN-Ranibizumab 0,5 mg n = 117
Durchschnittliche Veränderung der BCVA von Monat 1 bis Monat 12 (SD)	5,9 (5,5) ^a	6,1 (5,7) ^a	6,2 (6,0)
Durchschnittliche Veränderung der BCVA von Monat 1 bis Monat 24 (SD)	6,8 (6,0)	6,6 (7,1)	7,0 (6,4)
Durchschnittliche Veränderung der BCVA in Monat 24 (SD)	8,3 (8,1)	6,5 (10,9)	8,1 (8,5)
Verbesserung um ≥ 15 Buchstaben oder BCVA ≥ 84 Buchstaben in Monat 24 (%)	25,6	28,0	30,8
Durchschnittliche Anzahl von Injektionen (Monat 0–23)	12,4	12,8	10,7

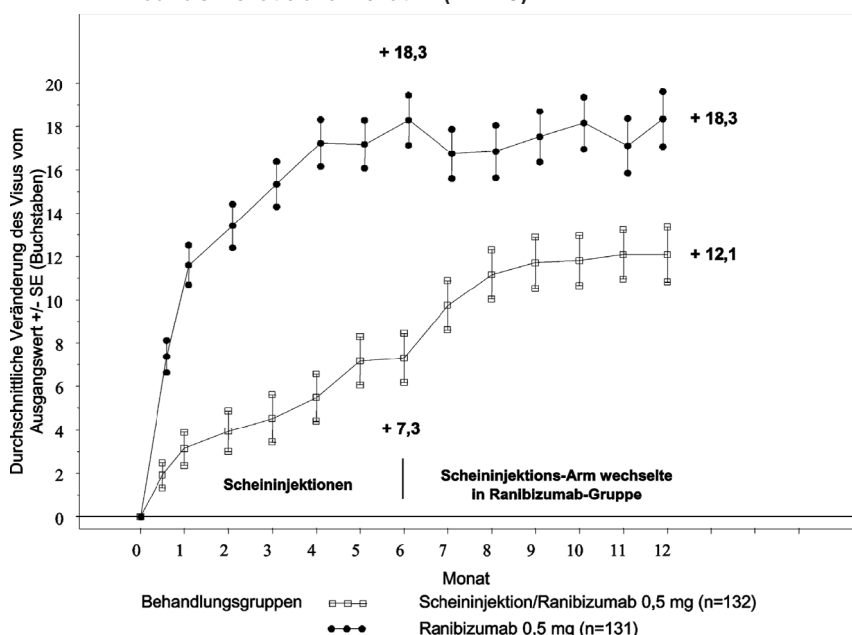
^a p < 0,0001 für die Beurteilung der Nichtunterlegenheit gegenüber PRN

Tabelle 4 Resultate in Monat 6 und 12 (BRAVO und CRUISE)

	BRAVO		CRUISE	
	Scheininjektion/ Lucentis 0,5 mg (n = 132)	Lucentis 0,5 mg (n = 131)	Scheininjektion/ Lucentis 0,5 mg (n = 130)	Lucentis 0,5 mg (n = 130)
Durchschnittliche Veränderung der Sehschärfe in Monat 6 ^a (Buchstaben) (SD) (primärer Endpunkt)	7,3 (13,0)	18,3 (13,2)	0,8 (16,2)	14,9 (13,2)
Durchschnittliche Veränderung der BCVA in Monat 12 (Buchstaben) (SD)	12,1 (14,4)	18,3 (14,6)	7,3 (15,9)	13,9 (14,2)
Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben in Monat 6 ^a (%)	28,8	61,1	16,9	47,7
Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben in Monat 12 (%)	43,9	60,3	33,1	50,8
Anteil (%) an Laser-Notfall-Behandlung über 12 Monate	61,4	34,4	NA	NA

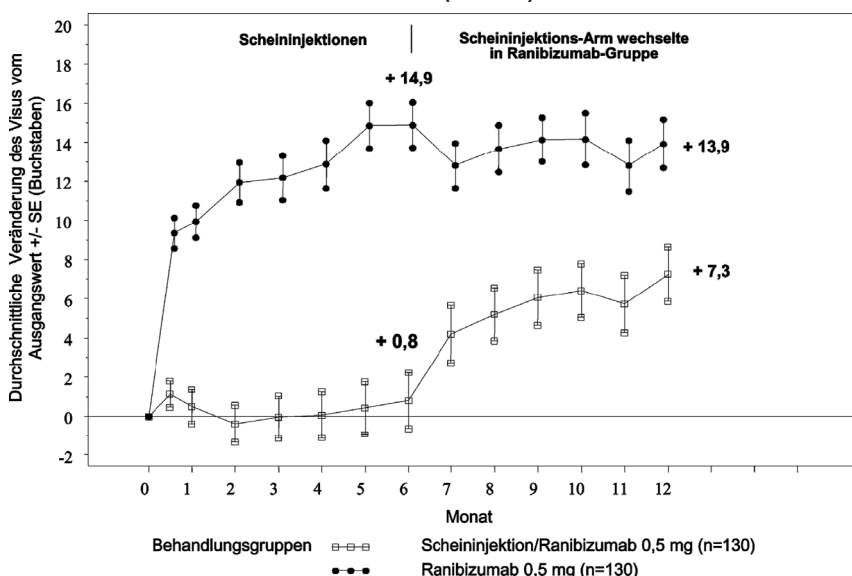
^a p < 0,0001 für beide Studien

Abbildung 3 Durchschnittliche Veränderung des BCVA vom Ausgangswert im Zeitverlauf bis Monat 6 und Monat 12 (BRAVO)



SE = Standardfehler des Mittelwertes

Abbildung 4 Durchschnittliche Veränderung des BCVA vom Ausgangswert im Zeitverlauf bis Monat 6 und Monat 12 (CRUISE)



SE = Standardfehler des Mittelwertes

hungsweise +11,5 Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert.

In BRIGHTER und CRYSTAL wurde bei allen mit 0,5 mg Ranibizumab-Monotherapie behandelten Patienten, unabhängig von ihrer Krankheitsdauer, eine Wirkung in Bezug auf die Verbesserung der Sehschärfe beobachtet. In BRIGHTER und CRYSTAL wurde bei Patienten mit einer Krankheitsdauer von < 3 Monaten ein Anstieg der Sehschärfe von 13,3 beziehungsweise 10,0 Buchstaben in Monat 1 und 17,7 beziehungsweise 13,2 Buchstaben in Monat 24 beobachtet. Die Verbesserung der Sehschärfe bei Patienten mit einer Krankheitsdauer von ≥ 12 Monaten betrug in den jeweiligen Studien entsprechend 8,6 beziehungsweise 8,4 Buchstaben. Ein Behandlungsbeginn sollte zum

Zeitpunkt der Diagnose in Betracht gezogen werden.

Das langfristige Sicherheitsprofil von Ranibizumab, welches in den 24-Monatsstudien beobachtet wurde, deckt sich mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Lucentis.

Behandlung einer Visusbeeinträchtigung infolge einer CNV aufgrund einer PM

Die klinische Sicherheit und Wirksamkeit von Lucentis bei Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge einer CNV aufgrund einer PM wurde basierend auf den 12-Monatsdaten der kontrollierten, pivotalen Doppelblind-Studie F2301 (RADIANCE) untersucht. In dieser Studie wurden 277 Patienten im Verhältnis 2:2:1 jeweils einem der folgenden Arme zugeteilt:

- Gruppe I (Ranibizumab 0,5 mg, Behandlungsschema nach „Stabilitäts“-Kriterien, definiert als keine Veränderung der BCVA im Vergleich zu den zwei vorherigen monatlichen Kontrollen).
- Gruppe II (Ranibizumab 0,5 mg, Behandlungsschema nach „Krankheitsaktivitäts“-Kriterien, definiert als Visusbeeinträchtigung aufgrund von intra- oder subretinaler Flüssigkeit oder einer aktiven Leckage infolge einer CNV-Läsion, bestimmt mittels OCT und/oder FLA).
- Gruppe III (vPDT-Patienten durften ab dem dritten Monat eine Behandlung mit Ranibizumab erhalten).

In Gruppe II, welche das empfohlene Behandlungsschema repräsentiert (siehe Abschnitt 4.2), benötigten über die 12-monatige Studiendauer 50,9 % der Patienten 1 bis 2 Injektionen, 34,5 % der Patienten 3 bis 5 Injektionen und 14,7 % der Patienten 6 bis 12 Injektionen. 62,9 % der Gruppe-II-Patienten benötigten in der zweiten Jahreshälfte der Studie keine weiteren Injektionen.

Die wichtigsten Ergebnisse der RADIANCE-Studie sind in Tabelle 6 auf Seite 8 und Abbildung 5 auf Seite 9 zusammengefasst.

Die Verbesserung des Sehvermögens ging mit einer Reduktion der zentralen Netzhautdicke einher.

Der durch Patienten empfundene Nutzen in den Ranibizumab-Behandlungsarmen im Vergleich zum vPDT-Behandlungsarm (p-Wert < 0,05) wurde anhand des NEI VFQ-25 Fragebogens in Form einer verbesserten Gesamtbewertung und einer Verbesserung in den einzelnen Subkategorien (generelles Sehvermögen, Aktivitäten im Nahbereich, psychische Verfassung und Abhängigkeitsverhältnis von Anderen) beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ranibizumab wurde bei Kindern und Jugendlichen noch nicht untersucht.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Lucentis eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei neovaskulärer AMD, bei einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ, bei einer Visusbeeinträchtigung infolge eines Makulaödems aufgrund eines RVV und bei einer Visusbeeinträchtigung infolge einer CNV aufgrund einer PM gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach monatlicher intravitrealer Verabreichung von Lucentis bei Patienten mit neovaskulärer AMD waren die Serumspiegel von Ranibizumab generell niedrig, wobei die maximalen Serumspiegel (C_{max}) im Allgemeinen unterhalb des Ranibizumab-Spiegels lagen, der notwendig ist, um die biologische Aktivität von VEGF um 50 % zu hemmen (11–27 ng/ml, gemäß In-vitro-Zellproliferationsassay). C_{max} war dosisproportional bei Dosierungen im Bereich von 0,05 bis 1,0 mg/Auge. Serum-Konzentrationen bei einer begrenzten Anzahl von DMÖ-Patienten zeigen, dass eine leicht erhöhte systemische Verfügbarkeit nicht ausgeschlossen

Tabelle 5 Resultate in Monat 6 und 24 (BRIGHTER und CRYSTAL)

	BRIGHTER			CRYSTAL
	Lucentis 0,5 mg n = 180	Lucentis 0,5 mg + Laser n = 178	Laser* n = 90	Lucentis 0,5 mg n = 356
Durchschnittliche Veränderung der Sehschärfe in Monat 6 ^a (Buchstaben) (SD)	+14,8 (10,7)	+14,8 (11,13)	+6,0 (14,27)	+12,0 (13,95)
Durchschnittliche Veränderung der Sehschärfe in Monat 24 ^b (Buchstaben) (SD)	+15,5 (13,91)	+17,3 (12,61)	+11,6 (16,09)	+12,1 (18,60)
Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 Buchstaben in Monat 24 (%)	52,8	59,6	43,3	49,2
Durchschnittliche Anzahl von Injektionen (SD) (Monat 0-23)	11,4 (5,81)	11,3 (6,02)	NA	13,1 (6,39)

^a $p < 0,0001$ für beide Vergleiche in BRIGHTER in Monat 6: Lucentis 0,5 mg vs. Laser und Lucentis 0,5 mg + Laser vs. Laser.

^b $p < 0,0001$ für die Nullhypothese in CRYSTAL, dass die durchschnittliche Veränderung in Monat 24 im Vergleich zum Ausgangswert Null ist.

* Ab Monat 6 war eine Behandlung mit 0,5 mg Ranibizumab erlaubt (24 Patienten wurden nur mit Laser behandelt).

Tabelle 6 Resultate in Monat 3 und 12 (RADIANCE)

	Gruppe I Ranibizumab 0,5 mg „Visus- stabilität“ (n = 105)	Gruppe II Ranibizumab 0,5 mg „Krankheits- aktivität“ (n = 116)	Gruppe III vPDT ^b (n = 55)
Monat 3			
Durchschnittliche Veränderung der BCVA zwischen Monat 1 und Monat 3 verglichen zum Ausgangswert ^a (Buchstaben)	+ 10,5	+ 10,6	+ 2,2
Anteil der Patienten mit: einer Verbesserung um ≥ 15 Buchstaben oder einer BCVA von ≥ 84 Buchstaben	38,1 %	43,1 %	14,5 %
Monat 12			
Anzahl von Injektionen bis Monat 12:			
Durchschnitt	4,6	3,5	N/A
Median	4,0	2,5	N/A
Durchschnittliche Veränderung der BCVA zwischen Monat 1 und Monat 12 verglichen zum Ausgangswert (Buchstaben)	+ 12,8	+ 12,5	N/A
Anteil der Patienten mit: einer Verbesserung um ≥ 15 Buchstaben oder einer BCVA von ≥ 84 Buchstaben	53,3 %	51,7 %	N/A

^a $p < 0,00001$ verglichen mit der vPDT-Kontrolle

^b Vergleichskontrolle bis Monat 3. Patienten, welche der vPDT-Gruppe zugeteilt worden waren, durften ab dem dritten Monat eine Behandlung mit Ranibizumab erhalten (in Gruppe III erhielten 38 Patienten ab Monat 3 Ranibizumab)

werden kann, verglichen mit jener, welche bei AMD-Patienten beobachtet wurde. Die Ranibizumab-Serumspiegel bei Patienten mit RVV waren vergleichbar oder geringfügig höher als bei Patienten mit neovaskulären AMD beobachtet.

Basierend auf einer Analyse der Populationspharmakokinetik und der Elimination von Ranibizumab aus dem Serum bei Patienten mit neovaskulärer AMD, die mit der 0,5-mg-Dosis behandelt wurden, ergibt sich eine durchschnittliche Eliminationshalbwertszeit von Ranibizumab aus dem Glaskörper von etwa 9 Tagen. Bei monatlicher intravitrealer Gabe von Lucentis 0,5 mg/Auge ist die etwa einen Tag nach der Ver-

abreichung auftretende C_{max} von Ranibizumab im Serum im Allgemeinen zwischen 0,79 und 2,90 ng/ml zu erwarten, und die C_{min} liegt in der Regel voraussichtlich zwischen 0,07 und 0,49 ng/ml. Die Ranibizumab-Konzentrationen im Serum sind voraussichtlich etwa 90.000-mal niedriger als im Glaskörper.

Patienten mit Niereninsuffizienz: Es wurden keine formalen Studien durchgeführt, um die Pharmakokinetik von Lucentis bei Patienten mit Niereninsuffizienz zu untersuchen. In einer populationspharmakokinetischen Analyse von Patienten mit neovaskulärer AMD lag bei 68 % (136 von 200) der Patienten eine Niereninsuffizienz vor

(46,5 % leicht [50–80 ml/min], 20 % mittelschwer [30–50 ml/min] und 1,5 % schwer [< 30 ml/min]). Bei Patienten mit RVV hatten 48,2 % (253 von 525) eine Niereninsuffizienz (36,4 % leicht, 9,5 % mittelschwer, 2,3 % schwer). Die systemische Clearance war geringfügig niedriger; dies war jedoch klinisch nicht signifikant.

Leberinsuffizienz: Es wurden keine formalen Studien zur Pharmakokinetik von Lucentis bei Patienten mit Leberinsuffizienz durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die beidseitige, zweiwöchentliche intravitrealere Verabreichung von Ranibizumab in Dosierungen zwischen 0,25 mg/Auge und 2,0 mg/Auge über bis zu 26 Wochen führte bei Cynomolgusaffen zu dosisabhängigen Wirkungen auf das Auge.

Intraokular traten dosisabhängige Anstiege von Entzündungsparametern und -zellen in der vorderen Augenkammer auf, die ihren Höchstwert zwei Tage nach der Injektion erreichten. Im Allgemeinen nahm der Schweregrad dieser Entzündungsreaktion mit den nachfolgenden Injektionen bzw. während der Genesung ab. Im hinteren Augensegment kam es im Glaskörper zu Zellinfiltration und „Fliegenden Mücken“, wobei diese Erscheinungen in der Regel ebenfalls dosisabhängig waren und bis zum Ende des Behandlungszeitraums anhielten. In der 26-wöchigen Studie nahm der Schweregrad der Glaskörperentzündung mit der Zahl der Injektionen zu. Nach der Genesung wurden jedoch Hinweise auf eine Reversibilität beobachtet. Art und Zeitpunkt der Entzündung des hinteren Segments lassen auf eine immunvermittelte Antikörperreaktion schließen, die möglicherweise klinisch irrelevant ist. In einigen Tieren wurde nach einer relativ lang andauernden starken Entzündung die Bildung einer Katarakt beobachtet, was die Vermutung nahe legt, dass die Linsenveränderungen die Folge einer schweren Entzündung waren. Unabhängig von der Dosis wurde nach intravitrealen Injektionen eine vorübergehende Erhöhung des Augeninnendrucks beobachtet.

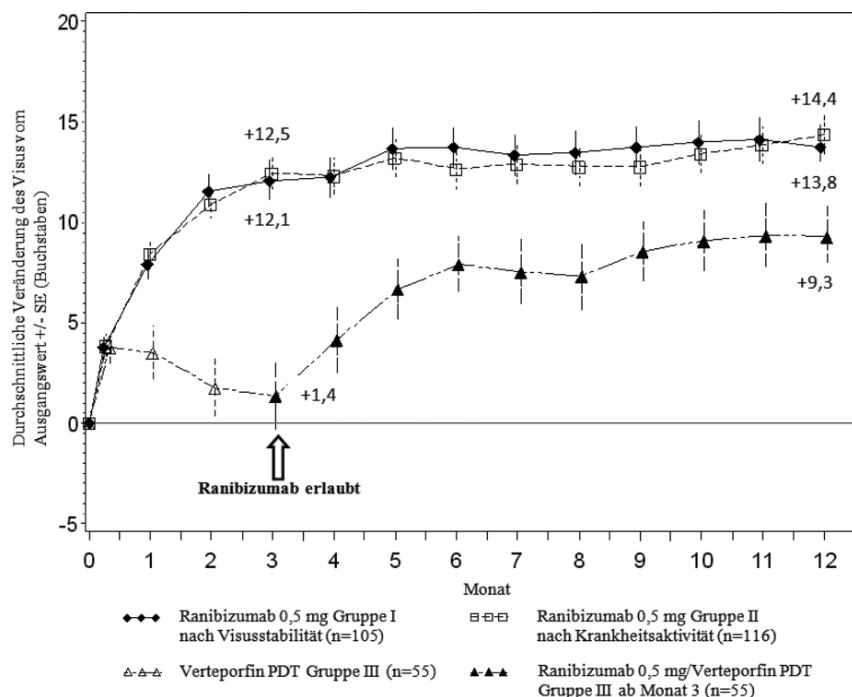
Mikroskopische Veränderungen im Auge waren auf die Entzündung zurückzuführen und wiesen nicht auf degenerative Prozesse hin. Granulomatöse entzündliche Veränderungen wurden in der Sehnervenpapille festgestellt. In der Genesungsphase nahmen diese Veränderungen im hinteren Segment ab und bildeten sich in einigen Fällen komplett zurück.

Nach intravitrealer Gabe zeigten sich keine Anzeichen systemischer Toxizität. Antikörper gegen Ranibizumab wurden im Serum und im Glaskörper bei einer Untergruppe von Tieren gefunden.

Es sind keine Daten zur Kanzerogenität oder Mutagenität verfügbar.

Bei der intravitrealen Behandlung von trächtigen Affenweibchen mit Ranibizumab mit einer maximalen systemischen Exposition, entsprechend dem 0,9- bis 7-Fachen der schlimmstenfalls anzunehmenden klinischen Exposition, wurden keine embryo-/fetotoxischen oder teratogenen Effekte ge-

Abbildung 5 Durchschnittliche Veränderung des BCVA vom Ausgangswert im Zeitverlauf bis Monat 12 (RADIANCE)



funden, und es kam zu keiner Auswirkung auf Gewicht oder Struktur der Plazenta; trotzdem sollte Ranibizumab aufgrund seines pharmakologischen Effekts als potenziell teratogen und embryo-/fetotoxisch angesehen werden.

Das Fehlen von Ranibizumab-vermittelten Effekten auf die embryo-fetale Entwicklung ist wohl hauptsächlich darauf zurückzuführen, dass das Fab-Fragment die Plazentaschranke nicht passieren kann. Dennoch wurde ein Fall mit hohen maternalen Ranibizumab-Serumspiegeln und der Nachweisbarkeit von Ranibizumab in fetalem Serum beschrieben; dies lässt darauf schließen, dass der Anti-Ranibizumab-Antikörper als Trägerprotein (mit Fc-Region) für Ranibizumab fungierte, auf diese Weise die Clearance im Serum der Mutter verminderte und das Passieren der Plazentaschranke ermöglichte. Da die Untersuchungen zur embryo-fetalen Entwicklung an gesunden trächtigen Tieren durchgeführt wurden und die Durchgängigkeit der Plazenta für ein Fab-Fragment durch eine Erkrankung (wie z.B. Diabetes)

modifiziert werden könnte, sollten die Studienergebnisse mit Vorsicht beurteilt werden.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

α,α -Trehalose-Dihydrat
Histidinhydrochlorid-Monohydrat
Histidin
Polysorbat 20
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Bewahren Sie die Fertigspritze in ihrer versiegelten Blisterpackung im Umkarton auf, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Die ungeöffnete Blisterpackung kann vor Anwendung bis zu 24 Stunden bei Raumtemperatur (25 °C) aufbewahrt werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

0,165 ml sterile Lösung in einer Fertigspritze (Typ I Glas). Die Fertigspritze ist mit einem Gummistopfen aus Brombutylkautschuk und einer Spritzenkappe ausgestattet. Die Spritzenkappe besteht aus einer weißen, manipulationssicheren Hartdichtung mit grauer Kappe aus Brombutylkautschuk und einem Luer-Lock-Anschluss. Die Fertigspritze hat einen Kolben und eine Griffmulde und befindet sich in einer versiegelten Blisterpackung.

Eine Packung enthält eine Fertigspritze.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Fertigspritze ist nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt. Die Fertigspritze ist steril. Verwenden Sie das Produkt nicht, wenn die Verpackung beschädigt ist. Die Sterilität der Fertigspritze kann nur garantiert werden, solange die Blisterpackung versiegelt ist. Verwenden Sie die Fertigspritze nicht, wenn die Lösung Partikel enthält, verfärbt oder getrübt ist.

Die Fertigspritze enthält mehr als die empfohlene Dosis von 0,5 mg. Das entnehmbare Volumen der Fertigspritze (0,1 ml) darf nicht vollständig verwendet werden. Die überschüssige Menge ist vor der Injektion zu verwerfen. Die Injektion des gesamten Volumens kann eine Überdosierung zur Folge haben. Um die Luftblasen zusammen mit dem überschüssigen Arzneimittel zu entfernen, drücken Sie den Kolben vorsichtig bis sich der Rand unterhalb der Kuppel des Gummistopfens auf einer Linie mit der schwarzen Dosierungsmarkierung der Spritze befindet (dies entspricht 0,05 ml, d.h. 0,5 mg Ranibizumab).

Für die intravitreale Injektion sollte eine sterile 30G x 1/2" Injektionsnadel verwendet werden.

Um Lucentis für die intravitreale Verabreichung vorzubereiten, bitte nachfolgende Anwendungsanleitung beachten:


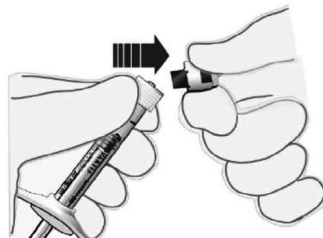
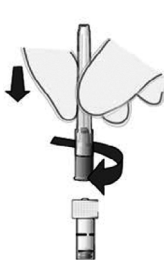
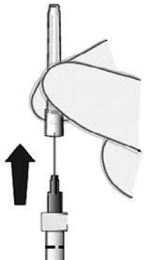

Siehe Tabelle unten

Einleitung	Lesen Sie vor Gebrauch der Fertigspritze alle Anweisungen aufmerksam durch. Die Fertigspritze ist nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt. Die Fertigspritze ist steril. Verwenden Sie das Produkt nicht, wenn die Verpackung beschädigt ist. Das Öffnen der versiegelten Blisterpackung und alle darauf folgenden Schritte sind unter aseptischen Bedingungen durchzuführen. Hinweis: Die Dosis muss auf 0,05 ml eingestellt werden.
Beschreibung der Fertigspritze	<p>Abbildung 1</p>

Lucentis® Fertigspritze

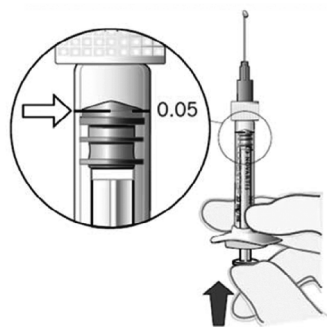
Novartis Pharma

Fortsetzung Tabelle

Vorbereitung	<ol style="list-style-type: none"> 1. Versichern Sie sich, dass die Packung folgenden Artikel enthält: <ul style="list-style-type: none"> • Eine sterile Fertigspritze in einer versiegelten Blisterpackung. 2. Ziehen Sie unter aseptischen Bedingungen die Folie der Blisterpackung ab und nehmen Sie die Spritze vorsichtig heraus. 	
Überprüfen der Spritze	<ol style="list-style-type: none"> 3. Überprüfen Sie Folgendes: <ul style="list-style-type: none"> • Die Spritzenkappe hat sich nicht vom Luer-Lock-Anschluss gelöst. • Die Spritze ist nicht beschädigt. • Die Lösung sieht klar, farblos bis blassgelb aus und enthält keine Partikel. 4. Trifft eine der oben genannten Punkte nicht zu, entsorgen Sie die Fertigspritze und verwenden Sie eine neue. 	
Entfernen der Spritzenkappe	<ol style="list-style-type: none"> 5. Brechen Sie die Spritzenkappe ab (nicht drehen oder abschrauben; siehe Abbildung 2). 6. Entsorgen Sie die Spritzenkappe (siehe Abbildung 3). 	 <p>Abbildung 2</p>  <p>Abbildung 3</p>
Befestigen der Nadel	<ol style="list-style-type: none"> 7. Befestigen Sie eine sterile 30G x ½" Injektionsnadel fest an der Spritze, indem Sie sie fest auf den Luer-Lock-Anschluss aufschrauben (siehe Abbildung 4). 8. Entfernen Sie vorsichtig die Kappe der Nadel, indem Sie sie durch eine gerade Bewegung abziehen (siehe Abbildung 5). <p>Hinweis: Wischen Sie die Nadel keinesfalls ab.</p>	 <p>Abbildung 4</p>  <p>Abbildung 5</p>
Entfernen von Luftblasen	<ol style="list-style-type: none"> 9. Halten Sie die Spritze senkrecht. 10. Sollten Luftblasen vorhanden sein, klopfen Sie vorsichtig mit Ihrem Finger gegen die Spritze, bis die Luftblasen nach oben steigen (siehe Abbildung 6). 	 <p>Abbildung 6</p>

Fortsetzung auf Seite 11

Fortsetzung Tabelle

Einstellung der Dosis	<p>11. Halten Sie die Spritze auf Augenhöhe und drücken Sie den Kolben vorsichtig, bis sich der Rand unterhalb der Kuppel des Gummistopfens auf einer Linie mit der Dosierungsmarkierung befindet (siehe Abbildung 7). Dadurch wird Luft und überschüssige Lösung entfernt und die Dosis auf 0,05 ml eingestellt.</p> <p>Hinweis: Der Kolben ist nicht mit dem Gummistopfen verbunden – dadurch wird verhindert, dass Luft in die Spritze gesaugt wird.</p>	 <p>Abbildung 7</p>
Injektion	<p>Die Injektion ist unter aseptischen Bedingungen durchzuführen.</p> <p>12. Die Injektionsnadel sollte 3,5–4,0 mm posterior zum Limbus in Richtung Glaskörpermitte eingebracht werden. Dabei sollte der horizontale Meridian vermieden und in Richtung Bulbusmitte gezielt werden.</p> <p>13. Injizieren Sie die Lösung langsam, bis der Gummistopfen den Boden der Spritze erreicht, um das Volumen von 0,05 ml zu verabreichen.</p> <p>14. Für nachfolgende Injektionen muss eine andere Einstichstelle an der Sklera verwendet werden.</p> <p>15. Stecken Sie die Kappe nach der Injektion nicht wieder auf die Nadel auf oder entfernen Sie die Nadel von der Spritze. Entsorgen Sie die verwendete Spritze zusammen mit der Nadel in einem durchstichsicheren Behälter entsprechend den nationalen Anforderungen.</p>	

7. Inhaber der Zulassung

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Vereinigtes Königreich

8. Zulassungsnummer

EU/1/06/374/003

**9. Datum der Erteilung der Zulassung/
Verlängerung der Zulassung**

Datum der Erteilung der Zulassung:
22. Januar 2007
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
24. Januar 2012

10. Stand der Information

April 2016

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

13. Weitere Informationen

Im Rahmen des Risk Management Plans stehen für dieses Arzneimittel weitere behördlich genehmigte Informationsmaterialien zur Risikominimierung zur Verfügung. Diese können beim Novartis Pharma Info-Service (siehe Abschnitt 12.) angefordert oder von der Website www.novartis.de (unter „Arzneimittel der Novartis Pharma A–Z“) heruntergeladen werden.



11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

12. Kontaktadresse in Deutschland

Novartis Pharma GmbH
90327 Nürnberg

Hausadresse:
Roonstraße 25
90429 Nürnberg
Telefon: (09 11) 273-0
Telefax: (09 11) 273-12 653
Internet/E-Mail: www.novartis.de

Info-Service:

Telefon: (0 18 02) 23 23 00 (0,06 € pro Anruf aus dem deutschen Festnetz; max. 0,42 € pro Minute aus dem deutschen Mobilfunknetz)
Telefax: (09 11) 273-12 160

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt