

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lucentis® 10 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein ml enthält 10 mg Ranibizumab*. Jede Durchstechflasche enthält 2,3 mg Ranibizumab in 0,23 ml Lösung. 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 einer chorioidalen Neovaskularisation (CNV)
- Behandlung einer Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ)
- Behandlung einer Visusbeeinträchtigung infolge eines Makulaödems aufgrund eines retinalen Venenverschlusses (RVV) (Venenastverschluss oder Zentralvenenverschluss)

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

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.

Die Behandlung einer Visusbeeinträchtigung infolge einer CNV sollte anhand der Krankheitsaktivität bei jedem Patienten individuell festgelegt werden. Einige Patienten benötigen eventuell nur eine Injektion in den ersten 12 Monaten; andere benötigen möglicherweise häufigere Behandlungen, einschließlich monatlicher Injektionen. Bei einer CNV aufgrund einer pathologischen Myopie (PM) benötigen viele Patienten möglicherweise nur eine oder zwei Injektionen im ersten Jahr (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 Verteporfin bei CNV aufgrund einer PM

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

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. Vorliegende Daten zu jugendlichen Patienten zwischen 12 und 17 Jahren mit einer Visusbeeinträchtigung infolge einer CNV werden in Abschnitt 5.1 beschrieben.

Art der Anwendung

Durchstechflasche zum einmaligen Gebrauch. Nur zur intravitrealen Anwendung.

Da das in der Durchstechflasche (0,23 ml) enthaltene Volumen größer als die empfohlene Dosis (0,05 ml) ist, muss ein Teil des in der Durchstechflasche enthaltenen Volumens vor der Anwendung verworfen werden.

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

Informationen zur Zubereitung von Lucentis, siehe Abschnitt 6.6.

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.

Die Injektionsnadel sollte 3,5-4,0 mm posterior zum Limbus in den Glaskörper eingebracht werden. Dabei sollte der horizontale Meridian vermieden 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.

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 intraokulare Druck als auch die Perfusion der Durchtrittsstelle des Nervus opticus müssen kontrolliert und bei Bedarf behandelt werden.

Patienten sollten über die Symptome dieser möglichen Nebenwirkungen informiert und dazu angehalten werden, ihren Arzt zu informieren, wenn sie Symptome wie Augenschmerzen oder

zunehmende Beschwerden, Verschlechterung einer Augenrötung, verschwommenes oder vermindertes Sehvermögen, eine zunehmende Zahl kleiner Partikel in ihrem Sichtfeld oder erhöhte Lichtsensibilität entwickeln (siehe Abschnitt 4.8).

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 Sehstärke;
- 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 intraokulare Operation innerhalb der vergangenen oder kommenden 28 Tage.

Retinaler Pigmentepitheleinriss

Zu den Risikofaktoren, die nach einer anti-VEGF-Therapie bei feuchter AMD und möglicherweise auch bei anderen Formen einer CNV zur Entwicklung eines retinalen Pigmentepitheleinrisses führen können, gehören auch großflächige und/oder starke Abhebungen des retinalen Pigmentepithels. Bei Beginn einer Therapie mit Ranibizumab 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-I-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 gesundheitschädliche Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft oder embryonale/fetale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3). Die systemische Exposition von Ranibizumab 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 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).

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

<i>Sehr häufig</i>	Nasopharyngitis
<i>Häufig</i>	Harnwegsinfektionen*

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

<i>Häufig</i>	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 thrombembolische Ereignisse, einschließlich Schlaganfall und Herzinfarkt, nach der intravitrealen Anwendung von VEGF-Inhibitoren. In klinischen Studien mit Lucentis an Patienten mit AMD, CNV, DMÖ und RVV wurde eine geringe Inzidenzrate für arterielle thrombembolische 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

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

Wirkmechanismus

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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).

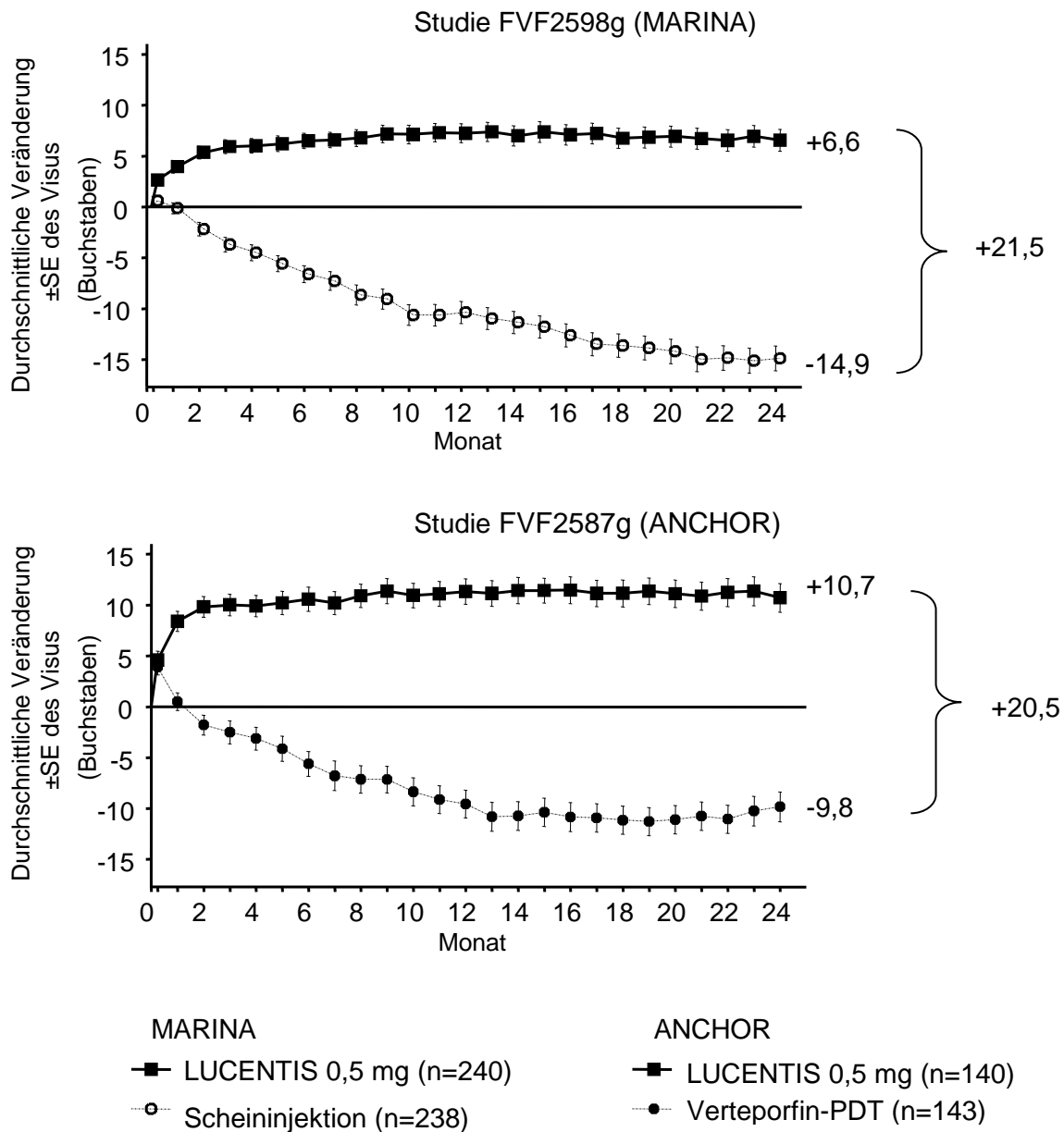
Die wichtigsten Messgrößen sind in Tabelle 1 und in Abbildung 1 zusammengefasst.

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)



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 erhielten, 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 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 doppelblinden, kontrollierten, pivotalen 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 anhand von „Stabilitäts“-Kriterien, definiert als keine Veränderung der BCVA im Vergleich zu den zwei vorherigen monatlichen Kontrollen).
- Gruppe II (Ranibizumab 0,5 mg, Behandlungsschema anhand von „Krankheitsaktivitäts“-Kriterien, definiert als Visusbeeinträchtigung aufgrund von intra- oder subretinaler Flüssigkeit oder einer aktiven Leckage infolge einer CNV-Läsion, bestimmt mittels Optischer Kohärenztomografie und/oder Fluoreszenzangiografie).
- Gruppe III (vPDT-Patienten durften ab dem 3. Monat eine Behandlung mit Ranibizumab erhalten).

In Gruppe II, die 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 2 und Abbildung 2 zusammengefasst.

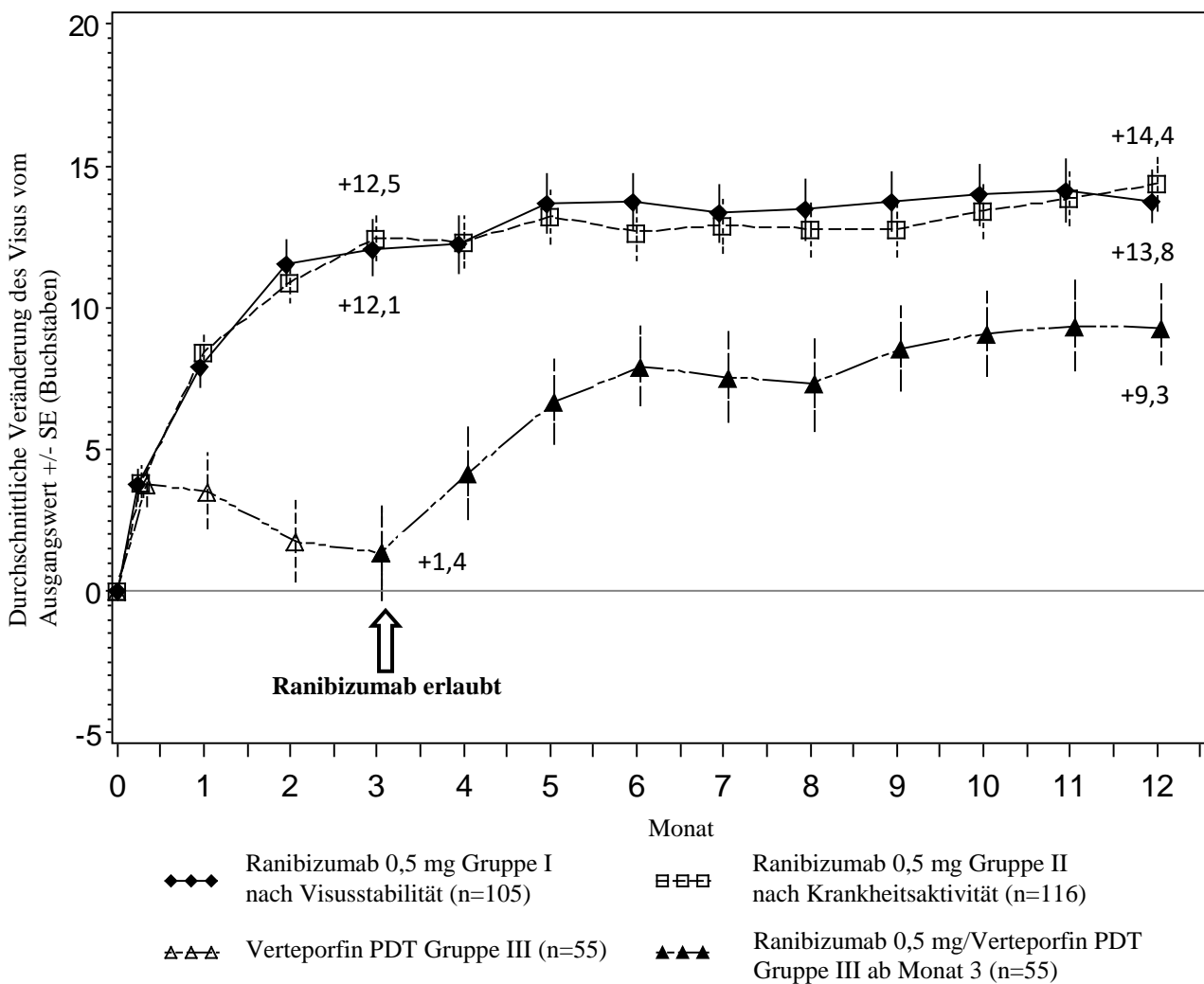
Tabelle 2 Ergebnisse in Monat 3 und 12 (RADIANCE)

	Gruppe I Ranibizumab 0,5 mg „Visusstabilität“ (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, die der vPDT-Gruppe zugeteilt worden waren, durften ab dem 3. Monat eine Behandlung mit Ranibizumab erhalten (in Gruppe III erhielten 38 Patienten ab dem 3. Monat Ranibizumab)

Abbildung 2 Durchschnittliche Veränderung der BCVA vom Ausgangswert im Zeitverlauf bis Monat 12 (RADIANCE)



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

Die Patientenselbsteinschätzung des Nutzens mittels NEI-VFQ-25-Fragebogen ergab eine Überlegenheit der Ranibizumab-Behandlungsarme gegenüber der vPDT-Behandlung (p-Wert <0,05). Dies betraf sowohl die Verbesserung des Gesamtwertes als auch einzelner Subkategorien (generelles Sehvermögen, Aktivitäten im Nahbereich, psychische Verfassung und Abhängigkeitsverhältnis von Anderen) des NEI-VFQ-25.

Behandlung einer Visusbeeinträchtigung infolge einer CNV (andere als aufgrund einer PM und einer feuchten AMD)

Die klinische Sicherheit und Wirksamkeit von Lucentis bei Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge einer CNV wurde basierend auf den 12-Monatsdaten der doppelblinden, Scheininjektionskontrollierten, pivotalen Studie G2301 (MINERVA) untersucht. In dieser Studie wurden 178 erwachsene Patienten im Verhältnis 2:1 in folgende Behandlungsarme randomisiert:

- Initial 0,5 mg Ranibizumab, gefolgt von einem individuellen Behandlungsschema anhand der Krankheitsaktivität, beurteilt anhand der Sehschärfe und/oder morphologischer Kriterien (beispielsweise Beeinträchtigung der Sehschärfe, intra-/subretinale Flüssigkeit, Blutungen oder Leckage);
- Initial eine Scheininjektion, gefolgt von einem individuellen Behandlungsschema anhand der Krankheitsaktivität.

Ab Monat 2 erhielten alle Patienten eine offene Behandlung mit Ranibizumab nach Bedarf.

Die wichtigsten Ergebnisse von MINERVA sind in Tabelle 3 und Abbildung 3 zusammengefasst. Während des 12-monatigen Zeitraums wurde eine Sehverbesserung beobachtet, die mit einer Reduktion der zentralen Netzhautdicke einher ging.

Die durchschnittliche Anzahl an Injektionen, die in den 12 Monaten gegeben wurden, betrug 5,8 im Ranibizumab-Arm gegenüber 5,4 bei Patienten im Scheininjektions-Arm, die Ranibizumab ab dem 2. Monat erhalten konnten. Während des 12-monatigen Zeitraums erhielten 7 der 59 Patienten im Scheininjektions-Arm keine Behandlung mit Ranibizumab im Studienauge.

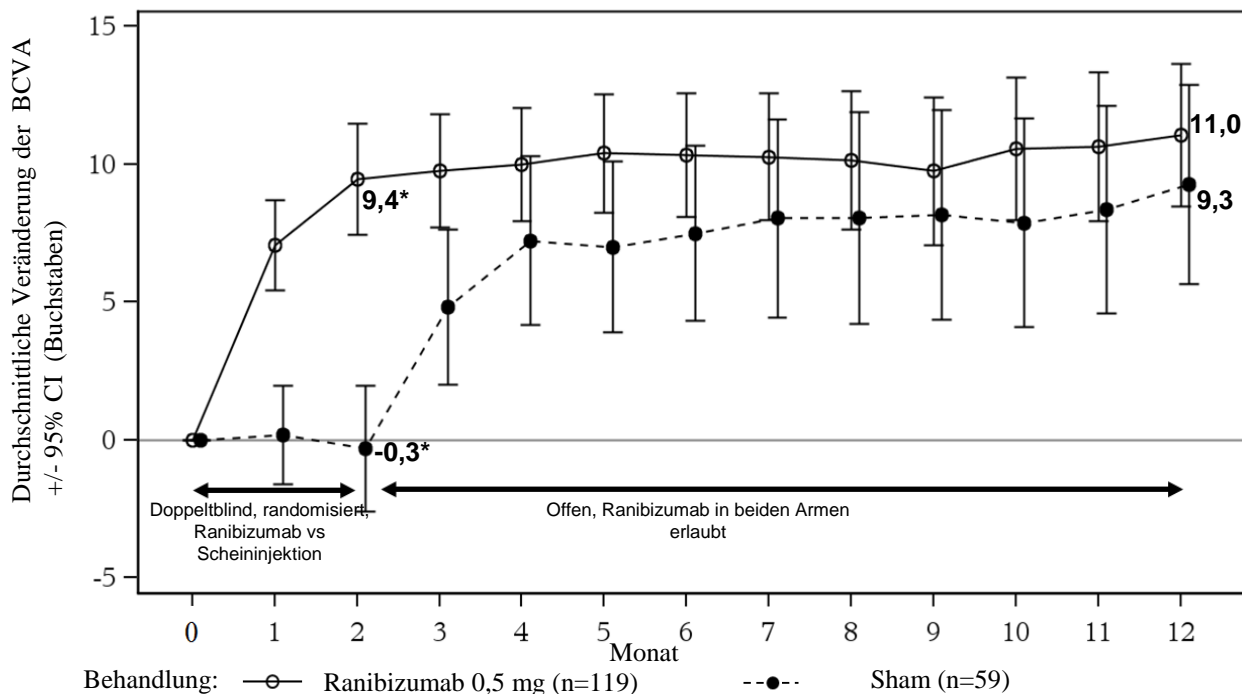
Tabelle 3 Resultate in Monat 2 (MINERVA)

	Ranibizumab 0,5 mg (n=119)	Scheininjektion (n=59)
Durchschnittliche Veränderung der BCVA zwischen Ausgangswert und Monat 2 ^a	9,5 Buchstaben	-0,4 Buchstaben
Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 15 Buchstaben vom Ausgangswert oder einem Erreichen von 84 Buchstaben in Monat 2	31,4%	12,3%
Patienten, die nicht >15 Buchstaben zwischen Ausgangswert und Monat 2 verloren haben	99,2%	94,7%
Reduktion der CSFT ^b zwischen Ausgangswert und Monat 2 ^a	77 μm	-9,8 μm

^a Einseitig $p < 0,001$ verglichen mit der Scheininjektions-Kontrolle

^b CSFT – zentrale retinale Netzhautdicke

Abbildung 3 Durchschnittliche Veränderung der BCVA vom Ausgangswert im Zeitverlauf bis Monat 12 (MINERVA)



* Beobachtete durchschnittliche BCVA kann sich von der durchschnittlichen BCVA gemäß der „Kleinsten Quadrate Methode“ unterscheiden (betrifft nur Monat 2)

Beim Vergleich von Ranibizumab mit der Scheininjektions-Kontrolle wurden übereinstimmende Behandlungseffekte in der Gesamtpopulation und in den nach Ätiologie unterschiedenen Subgruppen beobachtet:

Tabelle 4 Behandlungseffekt in der Gesamtpopulation und in den nach Ätiologie unterschiedenen Subgruppen

Gesamt und nach zugrunde liegender Ätiologie	Behandlungseffekt gegenüber Scheininjektion [Buchstaben]	Patientenzahl [n] (Behandlung+Scheininjektion)
Gesamtgruppe	9,9	178
Angioide Streifen	14,6	27
Postinflammatorische Retinochoroidopathie	6,5	28
Zentrale seröse Chorioretinopathie	5,0	23
Idiopathische Chorioretinopathie	11,4	63
Verschiedene Ätiologien ^a	10,6	37

^a Umfasst verschiedene Ätiologien, die selten auftreten und nicht in den anderen Untergruppen enthalten sind

In der pivotalen Studie G2301 (MINERVA) erhielten fünf jugendliche Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit einer Visusbeeinträchtigung infolge einer CNV eine offene Behandlung mit initial 0,5 mg Ranibizumab, gefolgt von einem individuellen Behandlungsschema wie bei der Erwachsenenpopulation. Die BCVA verbesserte sich zwischen Ausgangswert und Monat 12 bei allen fünf jugendlichen Patienten um 5 bis 38 Buchstaben (Durchschnittlich um 16,6 Buchstaben). Diese Verbesserung der Sehschärfe ging mit einer Stabilisierung oder Verminderung der zentralen Netzhautdicke während des 12-monatigen Zeitraums einher. Durchschnittlich wurden innerhalb dieser 12 Monate 3 (zwischen 2 und 5) Ranibizumab-Injektionen ins Studienauge verabreicht. Insgesamt wurde die Ranibizumab-Behandlung gut vertragen.

Behandlung einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ

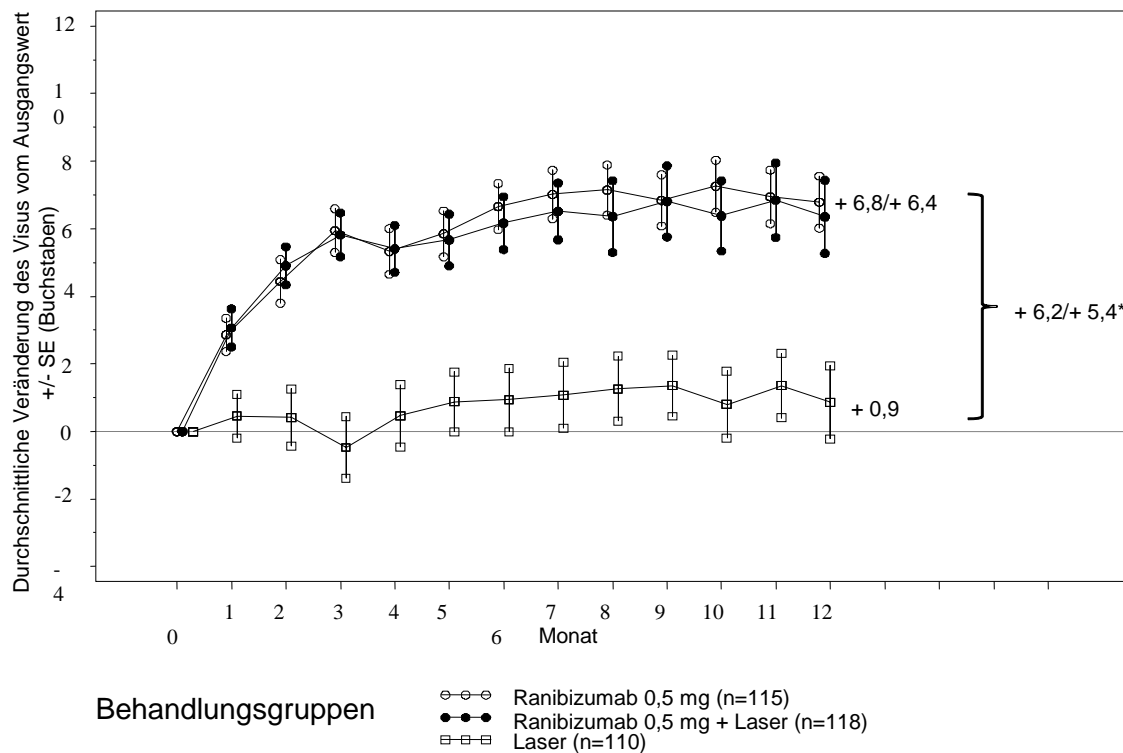
Die Wirksamkeit und Sicherheit von Lucentis bei Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ wurden in drei randomisierten, kontrollierten Studien von mindestens 12 Monaten Dauer untersucht. Insgesamt wurden in diese Studien 868 Patienten (708 Wirkstoff und 160 Kontrolle) aufgenommen.

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 (±7,72) Buchstaben, verglichen mit -0,1 (±9,77) Buchstaben bei Patienten mit Scheinbehandlung. Die durchschnittliche Veränderung der BCVA gegenüber dem Ausgangswert betrug in Monat 12 10,3 (±9,1) Buchstaben, verglichen mit -1,4 (±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 5 (RESTORE und Extension) und Abbildung 4 (RESTORE) zusammengefasst.

Abbildung 4 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

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 Makulaödem mit einer zentralen retinalen Netzhautdicke $<300 \mu\text{m}$ jedoch nicht von der Behandlung mit Ranibizumab zu profitieren.

Tabelle 5 Resultate im 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 (±SD)	6,1 (6,4) ^a	5,9 (7,9) ^a	0,8 (8,6)
Durchschnittliche Veränderung der BCVA in Monat 12 (±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

^ap<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 %.

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 Nutzensgewinn 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.

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 6 zusammengefasst.

Tabelle 6 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

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

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

Das Maß für den Schweregrad der diabetischen Retinopathie (Diabetic retinopathy severity score, DRSS) wurde in drei separaten, aktiv kontrollierten Phase III-DME-Studien (Ranibizumab 0,5 mg PRN vs. Laser) mit insgesamt 875 Patienten untersucht, von denen etwa 75 % asiatischer Herkunft waren. In einer Metaanalyse dieser Studien erfuhren 48,4 % der 315 Patienten, bei denen der Schweregrad der diabetischen Retinopathie bestimmbar war, in der Subgruppe der Patienten mit mäßig schwerer nicht-proliferativer DR (NPDR) oder schlechter zu Studienbeginn eine mindestens 2-stufige DRSS-Verbesserung im Monat 12 bei Behandlung mit Ranibizumab (n=192) gegenüber 14,6 % der mit Laser behandelten Patienten (n=123). Der geschätzte Unterschied zwischen Ranibizumab und Laser betrug 29,9 % (95 %-KI: [20,0; 39,7]). Bei den 405 Patienten mit mittelschwerer NPDR oder besser, bei denen der Schweregrad der diabetischen Retinopathie bestimmbar war, wurde eine mindestens 2-stufige DRSS-Verbesserung bei 1,4 % und 0,9 % der Ranibizumab- bzw. Lasergruppe beobachtet.

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

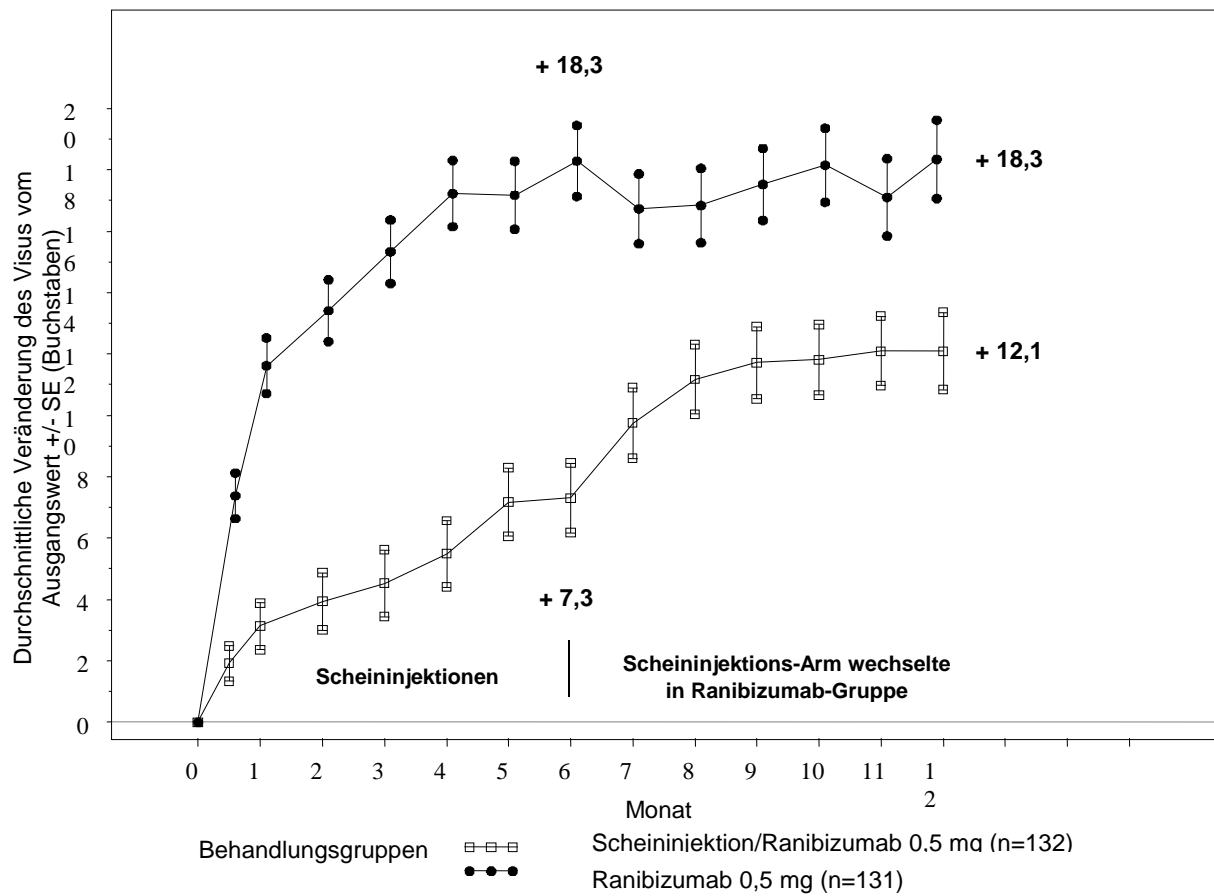
Die wichtigsten Messgrößen aus BRAVO und CRUISE sind in Tabelle 7 und in den Abbildungen 5 und 6 zusammengefasst.

Tabelle 7 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

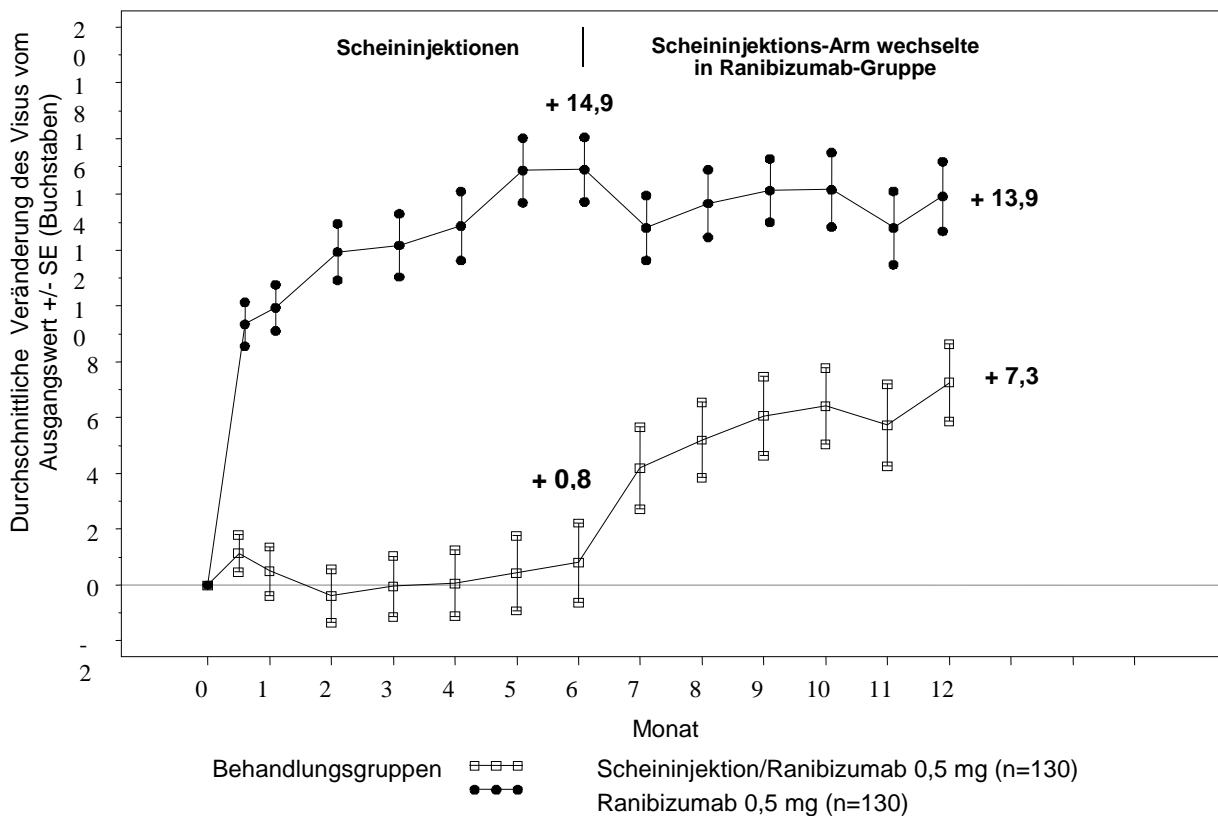
^ap<0,0001 für beide Studien

Abbildung 5 Durchschnittliche Veränderung des BCVA vom Ausgangswert im Zeitverlauf bis Monat 6 und Monat 12 (BRAVO)



SE= Standardfehler des Mittelwertes

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



SE= Standardfehler des Mittelwertes

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 8 dargestellt.

Tabelle 8 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).				

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 beziehungsweise +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.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ranibizumab bei Kindern und Jugendlichen ist bisher noch nicht erwiesen.

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 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 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 Verabreichung 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 intravitreale 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 gefunden, 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.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Die ungeöffnete Durchstechflasche kann vor Anwendung bis zu 24 Stunden bei Raumtemperatur (25°C) aufbewahrt werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche + Injektionskit

Eine Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit Gummistopfen (Chlorbutyl) enthält 0,23 ml sterile Lösung, 1 stumpfe Filterkanüle (18 G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, 5 µm), 1 Injektionsnadel (30 G x ½", 0,3 mm x 13 mm) und 1 Spritze (Polypropylen) (1 ml).

Packung mit Durchstechflasche

Eine Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit Gummistopfen (Chlorbutyl) enthält 0,23 ml sterile Lösung.

Packung mit Durchstechflasche + Filterkanüle

Eine Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit Gummistopfen (Chlorbutyl) enthält 0,23 ml sterile Lösung und eine 1 stumpfe Filterkanüle (18 G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, 5 µm).

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Durchstechflasche + Injektionskit

Die Durchstechflasche, Injektionsnadel, Filterkanüle und Spritze sind nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt. Die Wiederverwendung kann zu Infektionen oder anderen Erkrankungen/Verletzungen führen. Alle Einzelteile sind steril. Jedes Einzelteil, dessen Verpackung Zeichen von Beschädigung oder Manipulation aufweist, darf nicht benutzt werden. Die Sterilität kann nicht garantiert werden, sollte die Versiegelung der Einzelteile eine Beschädigung aufweisen.

Packung mit Durchstechflasche

Die Durchstechflasche ist nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt. Nach der Injektion müssen nicht verwendete Produktreste verworfen werden. Jede Durchstechflasche, die Anzeichen einer Beschädigung oder Manipulation aufweist, darf nicht benutzt werden. Die Sterilität kann nicht garantiert werden, sollte die Versiegelung der Packung eine Beschädigung aufweisen.

Zur Vorbereitung und intravitrealen Injektion werden die folgenden Medizinprodukte zum einmaligen Gebrauch benötigt:

- eine 5-µm-Filterkanüle (18 G)
- eine sterile 1-ml-Spritze (mit einer 0,05-ml-Markierung)
- eine Injektionsnadel (30 G x ½")

Diese Medizinprodukte sind nicht in der Lucentis-Packung enthalten.

Packung mit Durchstechflasche + Filterkanüle

Die Durchstechflasche und die Filterkanüle sind nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt. Die Wiederverwendung kann zu Infektionen oder anderen Erkrankungen/Verletzungen führen. Alle Einzelteile sind steril. Jedes Einzelteil, dessen Verpackung Zeichen von Beschädigung oder Manipulation aufweist, darf nicht benutzt werden. Die Sterilität kann nicht garantiert werden, sollte die Versiegelung der Einzelteile eine Beschädigung aufweisen.

Zur Vorbereitung und intravitrealen Injektion werden die folgenden Medizinprodukte zum einmaligen Gebrauch benötigt:

- eine 5- μ m-Filterkanüle (18 G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, beigelegt)
- eine sterile 1-ml-Spritze (mit einer 0,05-ml-Markierung, nicht in der Lucentis-Packung enthalten)
- eine Injektionsnadel (30 G x ½"; nicht in der Lucentis-Packung enthalten)

Um Lucentis für die intravitreale Anwendung vorzubereiten, bitte die folgenden Instruktionen beachten:

1. Vor dem Aufziehen muss der äußere Teil des Gummistopfens der Durchstechflasche desinfiziert werden.
2. Eine 5- μ m-Filterkanüle (18 G x 1½", 1,2 mm x 40 mm) wird unter sterilen Bedingungen auf eine 1-ml-Spritze gesteckt. Die stumpfe Filterkanüle in das Zentrum des Gummistopfens drücken, bis die Nadel die Unterkante des Gefäßes berührt.
3. Den gesamten Inhalt aus der Durchstechflasche aufziehen, dabei das Gefäß in senkrechter, leicht geneigter Position halten, um die vollständige Entnahme zu erleichtern.
4. Während des Entleerungsvorgangs des Gefäßes den Spritzenstempel ausreichend anziehen, um die Filterkanüle vollständig zu entleeren.
5. Die stumpfe Filterkanüle von der Spritze abnehmen, dabei die stumpfe Filterkanüle im Gefäß belassen. Nach dem Aufziehen wird diese Filterkanüle verworfen, sie darf nicht zur intravitrealen Injektion verwendet werden.
6. Eine Injektionsnadel (30 G x ½", 0,3 mm x 13 mm) unter sterilen Bedingungen fest auf die Spritze aufstecken.
7. Vorsichtig die Schutzkappe von der Injektionsnadel abziehen, ohne dabei die Injektionsnadel von der Spritze abzutrennen.

Zu beachten: Während des Abziehens der Schutzkappe sollte die Injektionsnadel an ihrer Aufsteckkappe gehalten werden.

8. Vorsichtig die Luft zusammen mit der überschüssigen Lösung herausdrücken und die Dosierung auf die 0,05-ml-Markierung der Spritze einstellen. Die Spritze ist nun fertig zur Injektion.

Zu beachten: Die Injektionsnadel nicht abwischen und den Spritzenkolben nicht zurückziehen.

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.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/06/374/001
EU/1/06/374/002
EU/1/06/374/004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 22. Januar 2007
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 14. Dezember 2011

10. STAND DER INFORMATION

07/2018

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