

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Lucentis® 10 mg/ml Injektionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Ein ml enthält 10 mg Ranibizumab. Jede Durchstechflasche enthält 3,0 mg Ranibizumab in 0,3 ml Lösung.

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

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Injektionslösung

Sterile, klare, farblose bis blassgelbe wässrige Lösung.

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete**

Lucentis ist zur Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) indiziert (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung,**Art und Dauer der Anwendung**

Durchstechflasche zum einmaligen Gebrauch. Nur zur intravitrealen Anwendung.

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

Die empfohlene Dosis für Lucentis ist 0,5 mg (0,05 ml).

In den ersten drei Monaten sollte Lucentis monatlich injiziert werden. In der nachfolgenden Erhaltungphase sollte der Visus des Patienten monatlich kontrolliert werden. Falls der Patient einen Sehverlust von mehr als 5 Buchstaben aufweist (ETDRS oder äquivalent eine Snellen-Linie), sollte Lucentis verabreicht werden. Das Zeitintervall zwischen zwei Injektionen sollte 1 Monat nicht unterschreiten.

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

Vor dem Beginn der Behandlung sollte der Patient angewiesen werden, sich selbstständig antimikrobielle Augentropfen zu applizieren (viermal täglich, jeweils 3 Tage vor und nach jeder Injektion).

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 die Desinfektion der periokularen Haut, des Augenslids und der Augenoberfläche sowie eine adäquate Anästhesie und die Verabreichung eines topischen Breitbandantibiotikums erforderlich.

Vor dem Aufziehen muss der äußere Teil des Gummistopfens der Durchstechflasche desinfiziert werden. Eine 5-µm-Filterkanüle wird auf eine 1-ml-Spritze gesteckt und der gesamte Inhalt wird aus der senkrecht positionierten Lucentis-Durchstechflasche aufgezo-gen. Nach dem Aufziehen wird die Filterkanüle verworfen, sie darf nicht zur intravitrealen Injektion verwendet werden. Vor der intravitrealen Injektion ist eine sterile Injektionskanüle aufzusetzen. Der überschüssige Inhalt wird verworfen, bis der Kolben die 0,05-ml-Markierung des Spritzenköpers erreicht.

Die Injektionskanüle wird 3,5–4 mm posterior zum Limbus in Richtung Glaskörpermitte eingebracht, dabei sollte der horizontale Meridian vermieden werden und in Richtung Bulbuspitze gezielt werden. Danach sollte das Injektionsvolumen von 0,05 ml langsam injiziert werden; die nachfolgenden Injektionen sollten an unterschiedlichen Stellen der Sklera verabreicht werden.

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).

Kinder und Jugendliche

Lucentis wird für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen aufgrund des Fehlens von Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit nicht empfohlen.

Ältere Patienten

Es ist keine Anpassung der Dosis für ältere Patienten erforderlich.

Ethnische Herkunft

Zur Behandlung anderer Gruppen als Kaukasier liegen nur begrenzte Erfahrungen vor.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der 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

Die Behandlung mit Lucentis darf ausschließlich als intravitreale Injektion erfolgen.

Intravitreale Injektionen, einschließlich jener von Lucentis, können mit einer Endophthalmitis, intraokularen 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.

Eine Zunahme des intraokularen Druckes wurde innerhalb der ersten 60 Minuten nach der Injektion von Lucentis beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Deshalb müssen sowohl der intraokulare Druck als auch die Perfusion der Durchtrittsstelle des Nervus opticus kontrolliert und bei Bedarf behandelt werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lucentis bei gleichzeitiger Gabe in beide Augen wurde nicht untersucht. Falls gleichzeitig eine bilaterale Behandlung durchgeführt wird, kann das zu einer erhöhten systemischen Exposition führen und somit das Risiko eines systemischen unerwünschten Ereignisses verstärken.

Wie bei allen therapeutischen Proteinen besteht potenziell auch bei Lucentis die Gefahr einer Immunogenität. Deshalb sollen Patienten dazu angehalten werden, Zeichen einer zunehmenden intraokularen Entzündung zu berichten, da dies ein klinisches Anzeichen für die Ausbildung einer intraokularen Antikörperreaktion sein kann.

Lucentis wurde nicht bei Patienten untersucht, die zuvor bereits intravitreale Injektionen erhalten hatten.

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

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

- einer 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 ≥ 50 % der gesamten betroffenen Läsion beträgt;
- durchgeführte oder geplante intraokulare Operation innerhalb der vergangenen oder kommenden 28 Tage.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

Für eine kombinierte Photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin und Lucentis siehe Abschnitt 5.1.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit***Schwangerschaft***

Es liegen keine Daten für die Verwendung von Ranibizumab bei Schwangeren vor und es gibt keine Tierstudien. Es wird angenommen, dass die systemische Exposition nach

intraokularer Verabreichung sehr niedrig ist. 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 im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung eine wirksame und sichere Verhütungsmethode anwenden.

Stillzeit

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

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

In den drei klinischen Studien der Phase III waren insgesamt 1.323 Patienten eingeschlossen. Insgesamt wurden 859 Patienten mindestens 12 Monate und 452 Patienten 24 Monate mit Lucentis behandelt. In der Studie FVF2598g (MARINA) wurden während des ersten Behandlungsjahres 9.200 Lucentis-Injektionen verabreicht, zusammen mit den Injektionen des zweiten Jahres wurden mehr als 13.000 Injektionen verabreicht. Mit der empfohlenen Dosis von 0,5 mg wurden 440 Patienten therapiert.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die im Zusammenhang mit dem Injektionsvorgang standen und bei <0,1 % der intravitrealen Injektionen auftraten, waren Endophthalmitis, rhegmatogene Netzhautablösung, Einriss der Retina und iatrogene traumatische Katarakt (siehe Abschnitt 4.4).

Andere schwerwiegende okuläre Ereignisse, die bei <1 % der mit Lucentis behandelten Patienten beobachtet wurden, waren intraokulare Entzündung und erhöhter Augeninnendruck (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Patienten, die in den kontrollierten Phase-III-Studien FVF2598g (MARINA), FVF2587g (ANCHOR) und FVF3192g (PIER) mit 0,5 mg Lucentis behandelt wurden, traten die unten aufgelisteten unerwünschten Ereignisse häufiger auf (mindestens 3 Prozentpunkte) als bei Patienten der Kontrollgruppen (Scheininjektion oder PDT mit Verteporfin). Deshalb wurden sie als potenzielle unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs) beschrieben. Die unten aufgeführten Daten zur Sicherheit beinhalten darüber hinaus alle unerwünschten Ereignisse, von denen angenommen wird, dass sie zumindest potenziell durch die Injektion als solche oder durch das Arzneimittel verursacht werden und bei den 440 Patienten auftraten, die mit 0,5 mg Lucentis in der Kombinationstherapie behandelt wurden.

Die Nebenwirkungen sind nach Organsystemklassen und der Häufigkeit ihres Auftretens nach folgender Konvention geordnet: Sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100 bis <1/10), gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100), selten (≥1/10.000 bis <1/1.000), sehr selten (<1/10.000), nicht bekannt (kann aufgrund der vorliegenden Daten nicht abgeschätzt werden). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Vorhofflimmern

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen

Augenerkrankungen

Sehr häufig: Bindehautblutung, Augenschmerzen, „Fliegende Mücken“ (Mouches volantes), Einblutungen in die Retina, Erhöhung des Augeninnendrucks, Glaskörperabhebung, intraokulare Entzündungen, Augenirritation, Katarakt, Fremdkörpergefühl im Auge, Beeinträchtigung der Sehfähigkeit, Blepharitis, subretinale Fibrose, okuläre Hyperämie, Visusverschlechterung (inkl. Verschwommensehen), trockenes Auge, Vitritis

Häufig: Augenbeschwerden, Hyperämie der Konjunktiva, Trübung der brechenden Medien, retinale Exsudation, lokale Reaktionen an der Injektionsstelle, verstärkter Tränenfluss, Pruritus des Auges, Konjunktivitis, Makulopathie, Abhebung des retinalen Pigmentepithels

Gelegentlich: Netzhautdegeneration, Iritis, Iridozyklitis, Keratitis punctata, Keratopathie, Dellen, Streifen (Striae) der Kornea, Funktionsstörungen der Retina und des Glaskörpers, Lichtempfindlichkeit, Kernkatarakt, Reizzustand der Vorderkammer, Abrasio cornea, Engwinkelglaukom, Glaskörperblutung, Uveitis, Endophthalmitis, Netzhautablösung, Netzhauteinriss, Einblutungen ins Auge, Augenlidödem, Irritationen des Augenlids, Erblindung, Hornhautödem, Hypopyon

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Husten, Keuchen, vermehrte Sekretion in den oberen Luftwegen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Lichenoid Keratose

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig: Arthralgie, Rückenschmerzen

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig: Bronchitis, Anämie

Gefäßerkrankungen

Sehr häufig: Hypertonie/erhöhter Blutdruck

Arterielle thromboembolische Ereignisse gemäß der Definition der „Antiplatelet Trialists Collaboration“, inklusive Gefäßerkrankungen mit tödlichem Ausgang, nicht letal verlaufender Myokardinfarkte, nicht letal verlaufender ischämischer Schlaganfälle und nicht letal verlaufender hämorrhagischer Schlaganfälle wurden mit der systemischen Verfügbarkeit hochpotenter VEGF (vascular endothelial growth factor)-Inhibitoren in Zusammenhang gebracht. Die Auswertung der 1-Jahres-Ergebnisse aller drei klinischen Studien der Phase III (MARINA, ANCHOR und PIER) ergab eine höhere Inzidenz arterieller thromboembolischer Ereignisse bei Patienten, die mit 0,5 mg Lucentis (2,5 %) behandelt worden waren, im Vergleich zur Kontrollgruppe (1,1 %). Allerdings war im zweiten Jahr der MARINA-Studie die Anzahl der arteriellen thromboembolischen Ereignisse bei Patienten, die mit 0,5 mg Lucentis therapiert wurden (2,6 %), vergleichbar mit derjenigen der Kontrollgruppe (3,2 %).

4.9 Überdosierung

Da Lucentis nur von qualifizierten Augenärzten verabreicht werden darf, die Erfahrung in der Durchführung von intravitrealen Injektionen haben, ist die Wahrscheinlichkeit einer Überdosierung sehr gering. Aus den klinischen Studien wurden bisher nur zwei Fälle einer unbeabsichtigten Überdosierung berichtet. Ein Patient erhielt 1,2 mg Lucentis anstatt der randomisierten Dosis (0,3 mg), während der zweite Patient mit 2,0 mg anstatt 0,5 mg behandelt wurde. Außer einem leichten, vorübergehenden Anstieg des Augeninnendrucks traten keine unerwünschten Ereignisse auf, die im Zusammenhang mit der Überdosierung standen. 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: Andere Ophthalmika, 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 Makuladegeneration beitragen.

Bei Patienten mit neovaskulärer AMD wurde die klinische Sicherheit und Wirksamkeit von Lucentis mittels dreier randomisierter Doppelblind-Studien 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) erhielten Patienten mit minimal klassischer choroidaler Neovaskularisation (CNV) oder okkulten CNV ohne klassische Anteile monatlich eine intravitreale Injektion mit 0,3 mg oder 0,5 mg Lucentis oder eine Scheininjektion. Insgesamt wurden in diese Studie 716 Patienten eingeschlossen (Scheininjektion: 238; Lucentis 0,3 mg: 238; Lucentis 0,5 mg: 240). Die Daten wurden bis einschließlich Monat 24 erfasst.

In der Studie FVF2587g (ANCHOR) erhielten Patienten mit vorwiegend klassischen CNV entweder: 1) monatlich eine intravitreale Injektion mit 0,3 mg Lucentis und eine Schein-PDT; 2) monatlich eine intravitreale Injektion mit 0,5 mg Lucentis und eine Schein-PDT; oder 3) eine intravitreale Scheininjektion und eine PDT mit Verteporfin. Eine Schein-PDT oder eine PDT mit Verteporfin wurde initial zusammen mit der Lucentis-Injektion verabreicht und darüber hinaus nachfolgend alle 3 Monate wiederholt, falls eine Fluoreszein-Angiografie eine weiterbestehende oder wiederauftretende vaskuläre Leckage zeigte. Insgesamt wurden 423 Patienten in die Studie eingeschlossen (Scheininjektion: 143; Lucentis 0,3 mg: 140; Lucentis 0,5 mg: 140). Die Daten wurden bis einschließlich Monat 12 erfasst.

In beiden Studien war der primäre Endpunkt der Anteil an Patienten, deren Visus erhalten blieb, definiert als ein Verlust der Sehschärfe von weniger als 15 Buchstaben über die Zeitdauer von 12 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert. Bei nahezu allen Patienten, die mit Lucentis behandelt wurden (95 %), blieb die Sehschärfe erhalten. Bei 34–40 % der mit Lucentis behandelten Patienten verbesserte sich der Visus klinisch signifikant, was als Zunahme der Sehschärfe um 15 Buchstaben oder mehr nach 12 Monaten definiert war. Die Größe der Läsion hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Endergebnis. Generell hatten Patienten mit einer geringen Sehschärfe (<20/200) zu Beginn der Behandlung von der Therapie einen Vorteil. Dennoch ist es unwahrscheinlich, dass eine neovaskuläre AMD, die sich zu Läsionen mit subretinaler Fibrose und fortgeschrittener geografischer Atrophie entwickelt hat, auf Lucentis reagiert. Detaillierte Zahlen sind in den nachfolgenden Tabellen aufgelistet.

Patienten, die mit Lucentis behandelt wurden, zeigten im Durchschnitt nur eine minimale Zunahme der CNV-Läsionen. Nach 12 Monaten betrug die durchschnittliche Änderung der Gesamtfläche der CNV-Läsionen 0,1–0,3 DA bei Patienten, die mit Lucentis behandelt wurden im Vergleich zu 2,3–2,6 DA bei Patienten der Kontrollgruppe.

Die Anwendung von Lucentis über einen Zeitraum von mehr als 24 Monaten wurde nicht untersucht.

Tabelle 1 12- und 24-Monatsdaten der Studie FVF2598g (MARINA)

Messgröße	Monat	Kontrolle (n=238)	Lucentis 0,5 mg (n=240)
Verlust um < 15 Buchstaben an Sehschärfe (0/0) ^a	Monat 12	62 %	95 %
	Monat 24	53 %	90 %
Gewinn um ≥ 15 Buchstaben an Sehschärfe (0/0) ^a	Monat 12	5 %	34 %
	Monat 24	4 %	33 %
Durchschnittliche Veränderung der Sehschärfe (Buchstaben) (Standardabweichung) ^a	Monat 12	-10,5 (16,6)	+7,2 (14,4)
	Monat 24	-14,9 (18,7)	+6,6 (16,5)

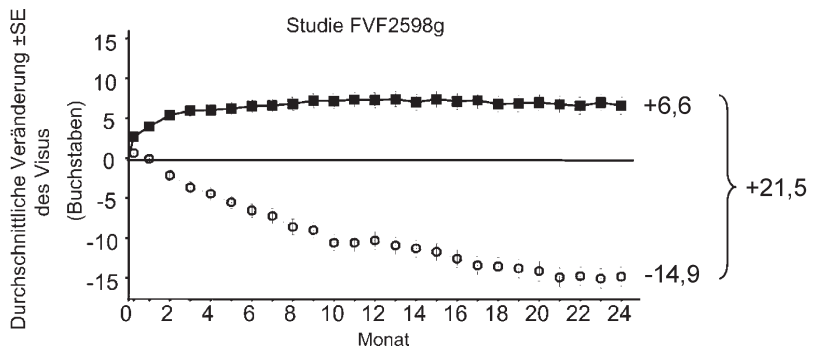
^a p < 0,01

Tabelle 2 12-Monatsdaten der Studie FVF2587g (ANCHOR)

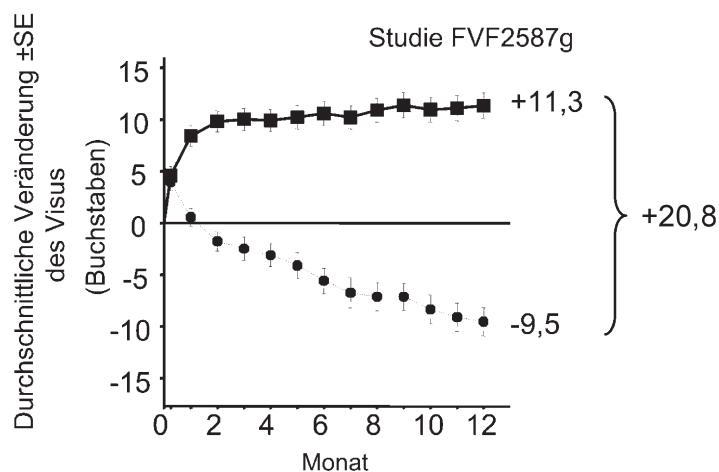
Messgröße	PDT mit Verteporfin (n=143)	Lucentis 0,5 mg (n=140)
Verlust um < 15 Buchstaben an Sehschärfe (0/0) ^a	64 %	96 %
Gewinn um ≥ 15 Buchstaben an Sehschärfe (0/0) ^a	6 %	40 %
Durchschnittliche Veränderung der Sehschärfe (Buchstaben) (Standardabweichung) ^a	-9,5 % (16,4)	+11,3 (14,6)

^a p < 0,01

Abbildung 1 Durchschnittliche Veränderung des Visus vom Ausgangswert bis Monat 24 bei Studie FVF2598g (MARINA) bzw. bis Monat 12 bei Studie FVF2587g (ANCHOR)

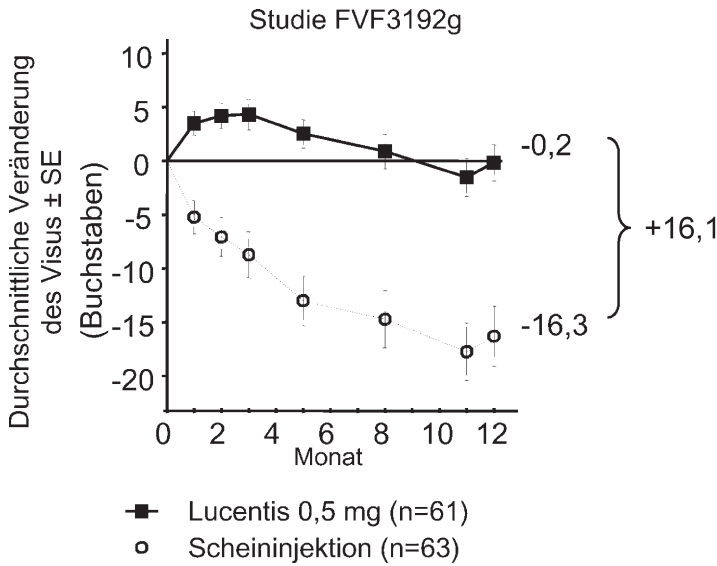


MARINA
 ■ Lucentis 0,5 mg (n=240)
 ○ Scheininjektion (n=238)



ANCHOR
 ■ Lucentis 0,5 mg (n=139)
 ● Verteporfin PDT (n=143)

Abbildung 2 Durchschnittliche Veränderung des Visus vom Ausgangswert im Laufe von 12 Monaten in der Studie FVF3192g (PIER)



Zum Nachweis der Sicherheit und Wirksamkeit von Lucentis bei Patienten mit neovaskulärer AMD (79 % der Patienten hatten eine minimal klassische oder okkulte Läsion, 21 % zeigten einen vorwiegend klassischen CNV-Anteil) wurde die Zwei-Jahres-Studie FVF3192g (PIER) durchgeführt, eine randomisierte Doppelblind-Studie, bei der die Patienten der Kontrollgruppe eine Scheininjektion erhielten. Es wurden Daten bis zum Ende von Monat 12 erhoben. Für den Zeitraum von drei Monaten erhielten die Patienten einmal monatlich entweder eine Scheininjektion oder 0,3 mg bzw. 0,5 mg Lucentis intravitreal injiziert. Danach betrug der Abstand der Injektionen drei Monate. Insgesamt wurden in die Studie 184 Patienten eingeschlossen (Lucentis 0,3 mg: 60; Lucentis 0,5 mg: 61; Kontrollgruppe mit Scheininjektion: 63); 171 (93 %) Patienten beendeten die Studie nach Monat 12. Von Tag 0 bis Monat 12 erhielten die Patienten der PIER-Studie durchschnittlich 6 von 6 möglichen Behandlungen.

Der primäre Endpunkt der PIER-Studie war die durchschnittliche Änderung des Visus nach 12 Monaten im Vergleich zum Ausgangsbefund (siehe Abbildung 2). Nach einer anfänglichen Verbesserung des Visus (in Folge der monatlichen Verabreichung) verschlechterte sich die Sehschärfe der Patienten bei der 3-monatlichen Gabe von Lucentis wieder und ging nach Monat 12 bis auf das Ausgangsniveau zurück. Bei nahezu allen Patienten der PIER-Studie, die mit Lucentis behandelt wurden (90 %), blieb der Visus während der 12 Monate erhalten.

Vorläufige Daten einer offenen Studie (PROTECT), in der die Sicherheit bei Patienten untersucht wird, die am selben Tag eine PDT mit Verteporfin und Lucentis 0,5 mg erhielten, zeigt, dass die Inzidenz intraokularer Inflammation nach der initialen Kombinationsbehandlung niedrig ist (zwei von 32 Patienten, 6,3 %).

In den beiden Studien MARINA und ANCHOR resultierte die unter der Behandlung mit 0,5 mg Lucentis nach Monat 12 beobachtete Verbesserung des Visus in einem

Nutzen für den Patienten, gemessen anhand der drei Subskalen des *National Eye Institute Visual Function Questionnaire* (VFQ-25), die zuvor als sekundäre Endpunkte für die Wirksamkeit festgelegt worden waren (Tätigkeiten mit Bezug auf Nah- und Weitsehen sowie weitere, vom Sehen abhängige Tätigkeiten). Alle drei Tests verbesserten sich im Durchschnitt bei den Patienten, die mit Lucentis behandelt worden waren, und verschlechterten sich in der Kontrollgruppe der MARINA-Studie. In der ANCHOR-Studie wurden nach PDT mit Verteporfin im Durchschnitt niedrigere Score-Werte in Bezug auf Nah- und Weitsehen beobachtet. Alle Unterschiede zwischen Lucentis 0,5 mg und den zwei Kontrollgruppen waren statistisch signifikant und klinisch relevant, mit p-Werten zwischen 0,009 bis <0,0001. In der MARINA-Studie hatte sich die Differenz zur Kontrollgruppe nach Monat 24 weiter vergrößert (p < 0,0001 für alle drei Subskalen).

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.

Basierend auf einer Analyse der Populationspharmakokinetik und der Elimination von Ranibizumab aus dem Serum bei Patienten, die mit der 0,5-mg-Dosis behandelt wurden, ergibt sich eine durchschnittliche Eliminationshalbwertszeit von Ranibizumab aus dem Glaskörper von etwa 10 Tagen. Bei monatlicher intravitrealer Gabe von Lucentis 0,5 mg/Auge ist das etwa ein Tag nach der Verabreichung auftretende C_{max} von Ranibizumab im Serum im Allgemeinen zwischen 0,79 und 2,90 ng/ml zu erwarten, und 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. Im Rahmen einer populationspharmakokinetischen Analyse lag bei 68 % der Patienten (136 von 200) eine Niereninsuffizienz vor (46,5 % leicht [50–80 ml/min], 20 % mittelschwer [30–50 ml/min] und 1,5 % schwer [<30 ml/min]). 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 karzinogenen, mutagenen oder reproduktiven und ontogenetischen Toxizität verfügbar.

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

18 Monate

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.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

0,3 ml Lösung in einer Durchstechflasche (Typ I Glas) mit Gummistopfen (Chlorobutyl), mit 1 Filterkanüle, 1 Injektionskanüle und 1 Spritze (Polypropylen). Packung enthält 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Durchstechflasche nur einmal verwenden.
Nicht verwendete Arzneimittel oder Abfallmaterial sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. Inhaber der Zulassung

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Vereinigtes Königreich

8. Zulassungsnummer

EU/1/06/374/001

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Januar 2007

10. Stand der Information

Januar 2007

11. Verschreibungsstatus/ Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig

12. Packungsgrößen

1 Durchstechflasche mit 0,3 ml Injektionslösung **N1**

13. 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.novartispharma.de

Info-Service:

Telefon: (0 18 02) 58 23 68 47
(6 Cent pro Anruf aus dem deutschen Festnetz)
Telefax: (09 11) 273-12 160



Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin