ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

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.

*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) (siehe Abschnitt 5.1).
- Behandlung einer Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ) (siehe Abschnitt 5.1).
- Behandlung einer Visusbeeinträchtigung infolge eines Makulaödems aufgrund eines retinalen Venenverschlusses (RVV) (Venenastverschluss oder Zentralvenenverschluss) (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

<u>Dosierung</u>
<u>*Behandlung der feuchten AMD*</u>
Die empfohlene Dosis für Lucentis beträgt 0,5 mg, verabreicht monatlich als intravitreale Einzelinjektion. Dies entspricht einem Injektionsvolumen von 0,05 ml.

Die Behandlung erfolgt monatlich und wird solange fortgesetzt, bis der maximale Visus erreicht ist. Dieser gilt als erreicht, wenn der Visus des Patienten unter Behandlung mit Ranibizumab bei drei aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen stabil bleibt.

Anschließend sollte der Visus des Patienten monatlich kontrolliert werden.

Die Behandlung wird wieder aufgenommen, wenn bei der Kontrolle ein Verlust der Sehschärfe infolge einer feuchten AMD festgestellt wird. Monatliche Injektionen sollten verabreicht werden, bis der Visus erneut bei drei aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen stabil bleibt (dies setzt mindestens 2 Injektionen voraus). Das Zeitintervall zwischen zwei Injektionen sollte 1 Monat nicht unterschreiten.

Behandlung einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ oder eines Makulaödems aufgrund eines RVV (siehe auch Abschnitt 5.1)
Die empfohlene Dosis für Lucentis beträgt 0,5 mg, verabreicht monatlich als intravitreale Einzelinjektion. Dies entspricht einem Injektionsvolumen von 0,05 ml.

Die Behandlung erfolgt monatlich und wird solange fortgesetzt, bis der maximale Visus erreicht ist. Dieser gilt als erreicht, wenn der Visus des Patienten unter Behandlung mit Ranibizumab bei drei aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen stabil bleibt. Stellt sich über den Verlauf der ersten 3 Injektionen keine Verbesserung der Sehschärfe ein, ist eine Weiterbehandlung nicht zu empfehlen.

Anschließend sollte der Visus des Patienten monatlich kontrolliert werden.

Die Behandlung wird wieder aufgenommen, wenn bei der Kontrolle ein Verlust der Sehschärfe infolge eines DMÖ oder eines Makulaödems aufgrund eines RVV festgestellt wird. Monatliche Injektionen sollten verabreicht werden, bis der Visus erneut bei drei aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen stabil bleibt (dies setzt mindestens 2 Injektionen voraus). Das Zeitintervall zwischen zwei Injektionen sollte 1 Monat nicht unterschreiten.

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.

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.

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

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
Durchstechflasche zum einmaligen Gebrauch. Nur zur intravitrealen Anwendung.

Lucentis sollte 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 Augenlids und der Augenoberfläche sowie eine adäquate Anästhesie und die Verabreichung eines topischen Breitbandantibiotikums erforderlich.

Informationen zur Zubereitung von Lucentis sind in Abschnitt 6.6 beschrieben.

Die Injektionsnadel wird 3,5-4 mm posterior zum Limbus in Richtung Glaskörpermitte eingebracht, dabei sollte der horizontale Meridian vermieden werden und in Richtung Bulbusspitze 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 einer Endophthalmitis, intraokularen Entzündung, rhegmatogener Netzhautablösung, Einriss der Retina oder iatrogene traumatische 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 vorrübergehende 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.

Bilaterale Behandlung
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.

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.

Aussetzung 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 ≥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 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-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.

Zurückliegender Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacken
Es gibt begrenzte Daten zur Sicherheit bei der Behandlung von DMÖ-Patienten und Patienten mit Makulaödem aufgrund eines RVV, die einen Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacken in der Vorgeschichte aufweisen. Da ein potenzielles Risiko für arterielle thrombembolische Ereignisse nach intravitrealer Anwendung von VEGF-Hemmern (VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor) besteht, ist bei der Behandlung von solchen Patienten Vorsicht geboten (siehe Abschnit 4.8).

Zurückliegende retinale Venenverschlüsse, ischämische Venenastverschlüsse oder Zentralvenenverschlüsse
Die Erfahrungen bei der Behandlung von Patienten mit zurückliegenden retinalen Venenverschlüssen und von Patienten mit ischämischem Venenastverschluss (VAV) bzw. ischämischem Zentralvenenverschluss (ZVV) sind begrenzt. Bei Patienten mit RVV, die klinische Anzeichen eines irreversiblen ischämisch-bedingten Verlustes der Sehfähigkeit zeigen, wird eine Behandlung nicht empfohlen.

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 siehe Abschnitt 5.1.

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

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 Cynomologus-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 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 Fertiliät 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 stehen 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 (≥1/10), häufig (≥1/100, <1/10), gelegentlich (≥1/1.000, <1/100), selten (≥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, Netzhauteinriss, 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 Knochenerkrankungen

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

<u>Produktklassenspezifische Nebenwirkungen</u>
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 nach der intravitrealen Anwendung von VEGF-Inhibitoren. In klinischen Studien mit Lucentis an Patienten mit AMD, 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.

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 $VEGF_{110}$, VEGF121 und $VEGF_{165}$) 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, oder zu einer Visusbeeinträchtigung entweder infolge eines diabetischen Makulaödems oder eines Makulaödems aufgrund eines RVV beitragen.

<u>Behandlung der feuchten AMD</u>
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) erhielten 716 Patienten mit minimal klassischer chorioidaler Neovaskularisation (CNV) oder okkulter CNV ohne klassische Anteile monatlich eine intravitreale Injektion mit 0,3 mg (n=238) oder 0,5 mg (n=240) Lucentis oder Scheininjektionen (n=238).

In der Studie FVF2587g (ANCHOR) erhielten 423 Patienten mit vorwiegend klassischer CNV entweder: 1) monatlich eine intravitreale Injektion mit 0,3 mg Lucentis und eine Schein-PDT (n=140); 2) monatlich eine intravitreale Injektion mit 0,5 mg Lucentis und eine Schein-PDT (n=140); oder 3) eine intravitreale Scheininjektion und eine PDT mit Verteporfin (n=143). 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.

Die wichtigsten Messgrößen sind in den Tabellen 1 und 2 und in Abbildung 1 zusammengefasst.

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 (%)[a] (Erhalt der Sehkraft, primärer Endpunkt)	Monat 12	62%	95%
	Monat 24	53%	90%
Gewinn um ≥15 Buchstaben an Sehschärfe (%)[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)

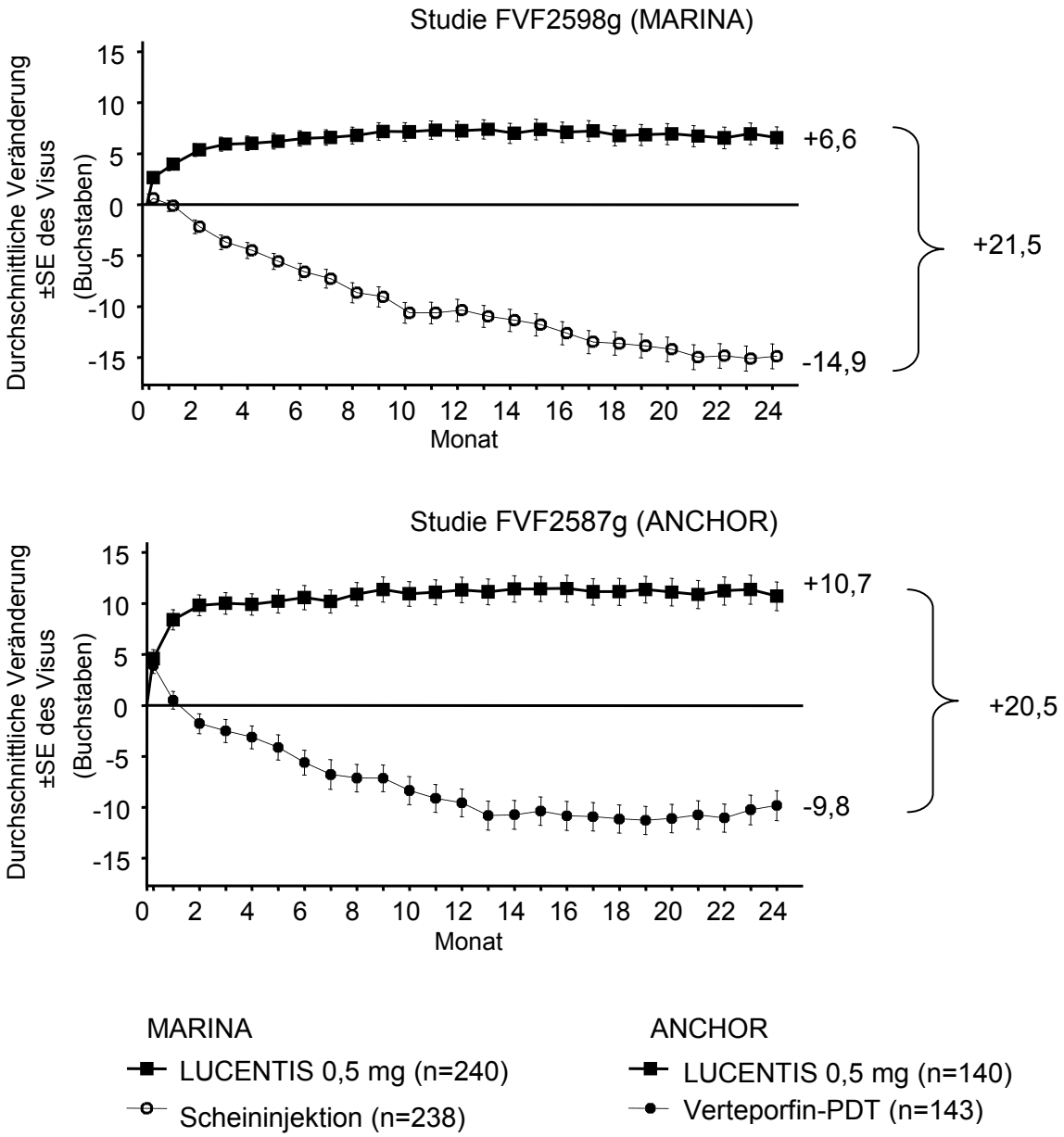
[a] $p<0,01$

Tabelle 2 12- und 24-Monatsdaten der Studie FVF2587g (ANCHOR)

Messgröße	Monat	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	64%	96%
	Monat 24	66%	90%
Gewinn um ≥15 Buchstaben an Sehschärfe (%)[a]	Monat 12	6%	40%
	Monat 24	6%	41%
Durchschnittliche Veränderung der Sehschärfe (Buchstaben) (Standardabweichung)[a]	Monat 12	-9,5 (16,4)	+11,3 (14,6)
	Monat 24	-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.

Die Anwendung von Lucentis über einen Zeitraum von mehr als 36 Monaten wurde nicht untersucht.

Zum Nachweis der Sicherheit und Wirksamkeit von Lucentis bei 184 Patienten mit allen Formen der neovaskulären AMD wurde die Studie FVF3192g (PIER) durchgeführt, eine randomisierte Doppelblind-Studie, bei der die Patienten der Kontrollgruppe eine Scheininjektion erhielten. Für den Zeitraum von drei Monaten erhielten die Patienten einmal monatlich entweder eine Scheininjektion (n=63) oder 0,3 mg (n=60) bzw. 0,5 mg (n=61) Lucentis intravitreal injiziert. Danach betrug der Abstand der Injektionen drei Monate. Ab dem 14. Behandlungsmonat durften Patienten mit Scheininjektionen in der Studie zur Behandlung mit Ranibizumab wechseln und ab dem 19. Monat waren häufigere Behandlungen möglich. Die Patienten der PIER-Studie erhielten durchschnittlich insgesamt 10 Behandlungen.

Der primäre Endpunkt war die durchschnittliche Änderung des Visus nach 12 Monaten im Vergleich zum Ausgangsbefund. 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. Daten aus einer begrenzten Anzahl von Patienten, die zur Ranibizumab-Behandlung überwechselten, nachdem sie über 1 Jahr eine Scheininjektion erhielten, deuten darauf hin, dass ein frühzeitiges Einsetzen der Behandlung mit einem besseren Erhalt des Visus einhergeht.

In den beiden Studien MARINA und ANCHOR berichteten die Patienten neben der unter der Behandlung mit 0,5 mg Lucentis nach Monat 12 beobachteten Visusverbesserung von einem Zusatznutzen. Dieser empfundene Nutzen wurde anhand von Punktwerten des *National Eye Institute Visual Function Questionnaire* (VFQ-25) gemessen. Die Unterschiede zwischen Lucentis 0,5 mg und den zwei Kontrollgruppen wurden mit p-Werten zwischen 0,009 bis <0,0001 bewertet.

Die Wirksamkeit von Lucentis bei der Behandlung der feuchten AMD wurde durch Studien, welche nach der Zulassung finalisiert wurden, weiter bestätigt. Daten aus zwei Studien (MONT BLANC, BPD952A2308 und DENALI, BPD952A2309) konnten keinen additiven Effekt einer Kombinationsbehandlung von Lucentis mit Verteporfin (Visudyne-PDT) gegenüber der Lucentis-Monotherapie zeigen.

<u>Behandlung einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ</u>
Die Wirksamkeit und Sicherheit von Lucentis bei Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ wurden in zwei randomisierten Doppelblind-Studien von 12 Monaten Dauer untersucht, in welchen die Patienten der Kontrollgruppe entweder Scheininjektionen oder aktive Kontrollen erhielten. Insgesamt wurden in diese Studien 496 Patienten (336 Wirkstoff und 160 Kontrolle) aufgenommen; die Mehrheit litt unter Typ-II-Diabetes, 28 mit Ranibizumab behandelte Patienten litten unter Typ-I-Diabetes.

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, so lange bis die vordefinierten Kriterien für einen Behandlungsstopp erreicht waren. Die Anfangsdosis von Ranibizumab (0,3 mg oder 0,5 mg) konnte nach der ersten Injektion jederzeit während der Studie verdoppelt werden. Eine Laserphotokoagulation konnte ab Monat 3 zur Notfall-Behandlung in beiden Therapiearmen durchgeführt werden. Die Studie bestand aus zwei Teilen – einem exploratorischen Teil (die ersten 42 Patienten, die nach 6 Monaten ausgewertet wurden) und einem konfirmatorischen Teil (die übrigen 109 Patienten, die nach 12 Monaten ausgewertet wurden).

Die wichtigsten Messgrößen aus dem konfirmatorischen Teil der Studie (2/3 der Patienten) sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3 Resultate nach Monat 12 für Studie D2201 (RESOLVE) (Studiengesamtpopulation)

Messgröße	Ranibizumab (gepoolt) (n=102)	Kontrolle (n=49)
Durchschnittliche Veränderung der BCVA zwischen Monat 1 und Monat 12 im Vergleich zum Ausgangswert[a] (Buchstaben) (SD) (primärer Endpunkt)	+7,8 (7,72)	-0,1 (9,77)
Durchschnittliche Veränderung der BCVA in Monat 12[a] (Buchstaben) (SD)	+10,3 (9,14)	-1,4 (14,16)
BCVA-Verbesserung um ≥10 Buchstaben (%) in Monat 12[a]	60,8	18,4
BCVA-Verbesserung um ≥15 Buchstaben (%) in Monat 12	32,4	10,2
p-Wert	0,0043	

[a]p<0,0001

In der Phase-III-Studie D2301 (RESTORE) wurden 345 Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems randomisiert und erhielten entweder eine intravitreale Injektion mit 0,5 mg Ranibizumab als Monotherapie und eine Schein-Laserphotokoagulation (n=116), eine Kombination aus 0,5 mg Ranibizumab und einer Laserphotokoagulation (n=118) oder eine Scheininjektion und eine Laserphotokoagulation (n=111). Die Behandlung mit Ranibizumab begann mit monatlichen intravitrealen Injektionen und wurde fortgesetzt, bis der Visus bei mindestens drei aufeinanderfolgenden Kontrollen stabil war. Sobald eine Reduktion des BCVA infolge einer DMÖ-Progression festgestellt wurde, wurde die Behandlung wieder aufgenommen. Die Laserphotokoagulation wurde am Tag des Therapiebeginns, mindestens 30 Minuten vor der Ranibizumab-Injektion, durchgeführt und dann nach Bedarf gemäß den ETDRS-Kriterien wiederholt.

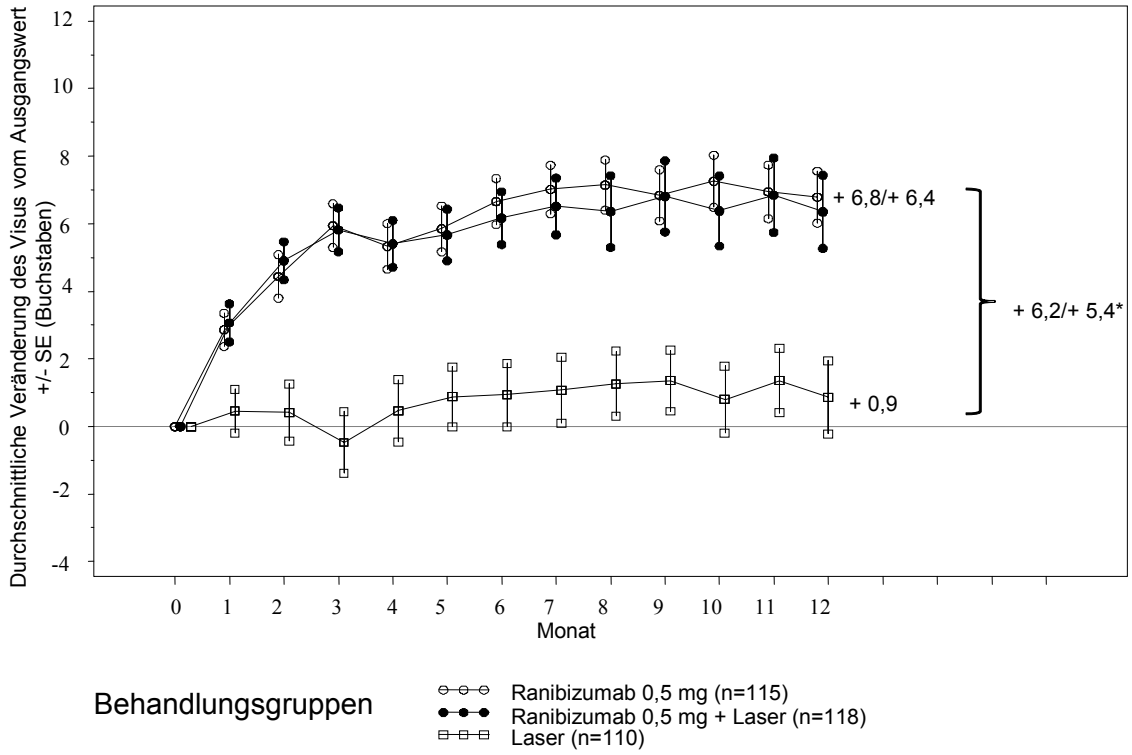
Die wichtigsten Messgrößen sind in Tabelle 4 und Abbildung 2 zusammengefasst.

Tabelle 4 Resultate nach Monat 12 für Studie D2301 (RESTORE)

Messgröße im Vergleich zum Ausgangswert	Ranibizumab 0,5 mg n=115	Ranibizumab 0,5 mg + Laser n=118	Laser
Durchschnittliche Veränderung der BCVA zwischen Monat 1 und Monat 12[a] (±SD)	6,1 (6,4)	5,9 (7,9)	0,8 (8,6)
Verbesserung um ≥10 Buchstaben oder BCVA ≥84[a] (%)	37,4	43,2	15,5
Verbesserung um ≥15 Buchstaben oder BCVA ≥84 (%)	22,6	22,9	8,2
p-Wert	0,0032	0,0021	

[a]p<0,0001

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

Der Effekt war in den meisten Subgruppen einheitlich. Im Vergleich zur Laserphotokoagulation schienen die Patienten mit einem relativ guten Ausgangswert im BCVA (>73 Buchstaben) sowie mit einem Makulaödem mit einer zentralen Retinadicke von <300 µm jedoch nicht von der Behandlung mit Ranibizumab zu profitieren.

Die Verbesserung des Visus, welche mit 0,5 mg Lucentis nach 12 Monaten zu sehen war, stand im Hinblick auf die meisten visusbezogenen Funktionen im Einklang mit dem durch den Patienten geschilderten Nutzengewinn, der mit der Punktebewertung des Fragebogens zur Funktionalität des Sehens (VFQ-25) des National Eye Instituts ermittelt wurde. Für andere Teilbewertungen dieses Fragebogens konnten keine Behandlungsunterschiede festgestellt werden. Der Unterschied zwischen der Gruppe mit 0,5 mg Lucentis und der Kontrollgruppe wurde mit p-Werten von 0,0137 (Ranibizumab-Monotherapie) und 0,0041 (Ranibizumab + Laser-Therapie) für den zusammengefassten VFQ-25-Wert bestimmt.

In beiden Studien ging die Visusverbesserung mit dem kontinuierlichen Rückgang des Makulaödems einher, gemessen anhand der zentralen Rentinadicke (CRT).

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 intravitreale 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. In der BRAVO-Studie war Laserphotokoagulation zur Notfall-Behandlung in allen Therapiearmen ab Monat 3 erlaubt.

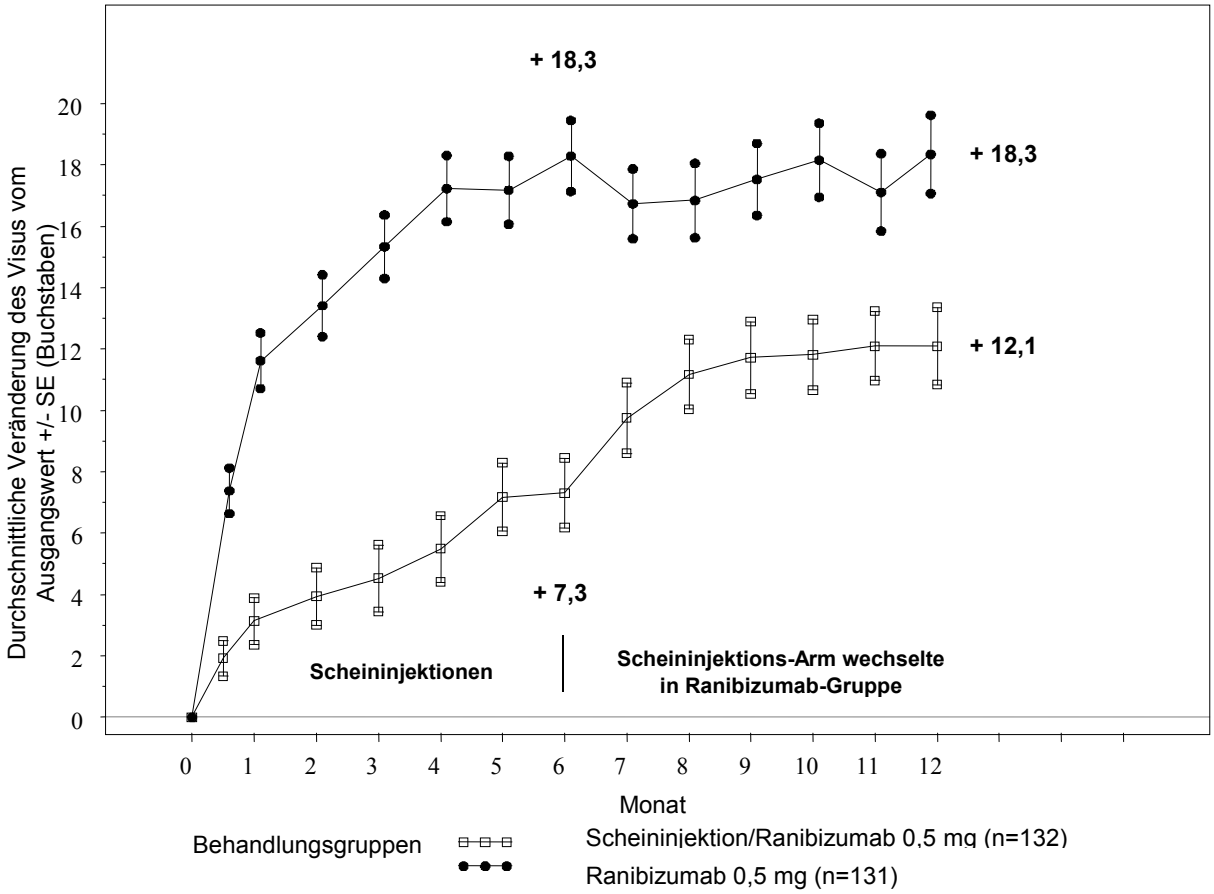
Die wichtigsten Messgrößen aus BRAVO und CRUISE sind in den Tabellen 5 und 6 und in den Abbildungen 3 und4 zusammengefasst.

Tabelle 5 Resultate in Monat 6 und 12 (BRAVO)

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

[a]$p<0,0001$

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



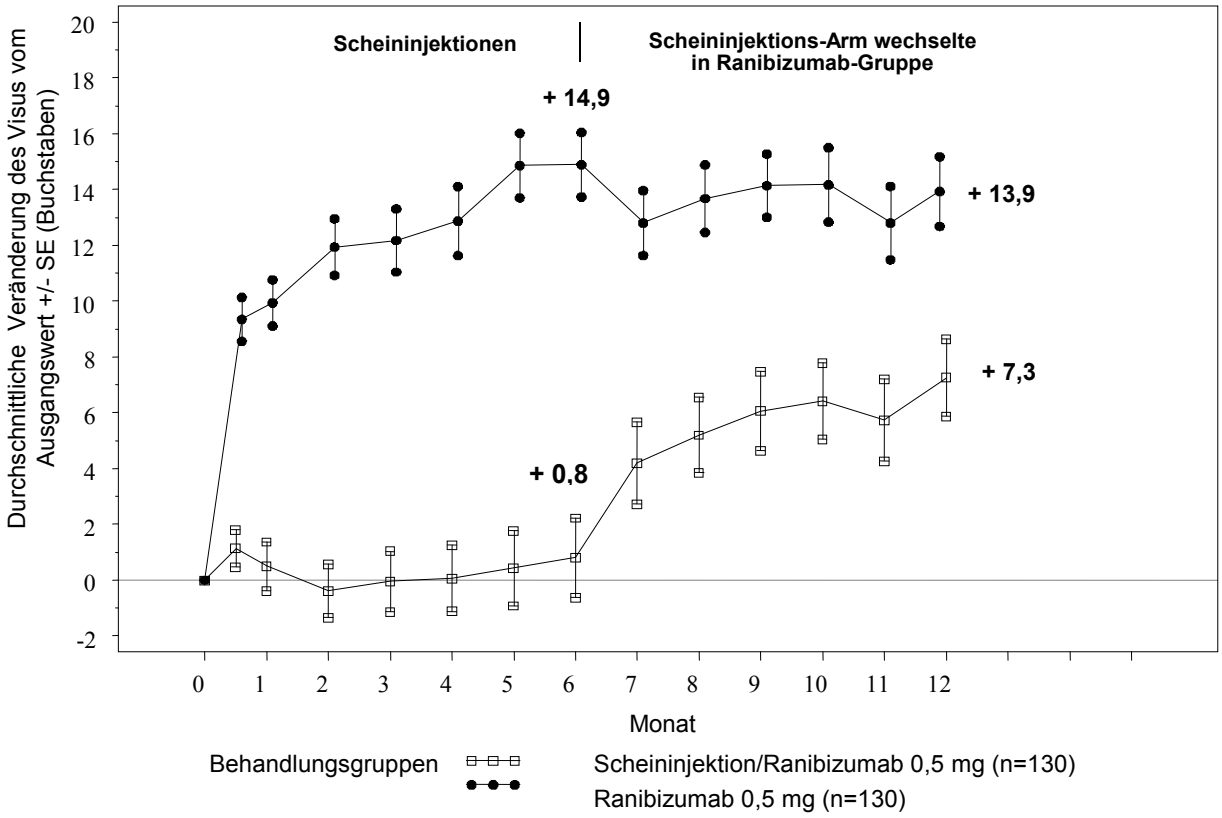
SE= Standardfehler des Mittelwertes

Tabelle 6 Resultate in Monat 6 und 12 (CRUISE)

	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)	0,8 (16,2)	14,9 (13,2)
Durchschnittliche Veränderung der BVCA in Monat 12 (Buchstaben) (SD)	7,3 (15,9)	13,9 (14,2)
Verbesserung der Sehschärfe um ≥15 Buchstaben in Monat 6[a] (%)	16,9	47,7
Verbesserung der Sehschärfe um ≥15 Buchstaben in Monat 12 (%)	33,1	50,8

[a]p<0,0001

Abbildung 4 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 VAV (BRAVO und Extensionsstudie HORIZON): Nach zwei Jahren hatten die Probanden, die in den ersten 6 Monaten mit Scheininjektionen behandelt wurden und anschließend zur Ranibizumab-Behandlung überwechselten, einen vergleichbaren Zugewinn an Sehschärfe (~15 Buchstaben) wie die Probanden, die von Studienbeginn an mit Ranibizumab behandelt wurden (~16 Buchstaben). Die Anzahl der Patienten, die die 2 Jahre beendeten, war jedoch begrenzt und in der HORIZON-Studie waren lediglich vierteljährliche Kontrollen vorgesehen. Daher gibt es gegenwärtig unzureichende Belege für eine Empfehlung, wann die Ranibizumab-Behandlung bei Patienten mit VAV begonnen werden sollte.

Bei Patienten mit ZVV (CRUISE und Extensionsstudie HORIZON): Nach zwei Jahren hatten die Probanden, die in den ersten 6 Monaten mit Scheininjektionen behandelt wurden und anschließend zur Ranibizumab-Behandlung überwechselten, keinen vergleichbaren Zugewinn an Sehschärfe (~6 Buchstaben) wie die Probanden, die von Studienbeginn an mit Ranibizumab behandelt wurden (~12 Buchstaben).

Die Verbesserung des Visus, welche bei Ranibizumab-Behandlung nach 6 und 12 Monaten zu sehen war, stand im Einklang mit dem durch Patienten geschilderten Nutzengewinn. Dies wurde anhand des Fragebogens zur Funktionalität des Sehens (VFQ-25) des National Eye Instituts hinsichtlich der Teilbewertungen für „Aktivitäten im Nahbereich“ und „Aktivitäten im Fernbereich“ ermittelt. Der Unterschied zwischen der Gruppe mit 0,5 mg Lucentis und der Kontrollgruppe wurde in Monat 6 mit p-Werten von 0,02 bis 0,0002 bestimmt.

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 diabetischen Makulaödems und bei einer Visusbeeinträchtigung infolge eines Makulaödems aufgrund eines retinalen Venenverschlusses 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 0,9-7-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.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

0,23 ml sterile Lösung in einer Durchstechflasche (Typ I Glas) mit Gummistopfen (Chlorobutyl), 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 enthält 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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 Manipulationen aufweist, darf nicht benutzt werden. Die Sterilität kann nicht garantiert werden, sollte die Verpackung der Einzelteile eine Beschädigung aufweisen.

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. Die 5-µm-Filterkanüle (18 G x 1½″, 1,2 mm x 40 mm, beigelegt) wird unter sterilen Bedingungen auf die 1-ml-Spritze (beigelegt) 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. Die Injektionsnadel (30 G x ½″, 0,3 mm x 13 mm, beigelegt) 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 gelben Aufsteckkappe gehalten werden.

8. Vorsichtig die überschüssige Luft aus der Spritze drücken 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.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen. Die gebrauchten Nadeln sind in einem durchstichsicheren Behälter zu sammeln.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/06/374/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

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

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift der Hersteller des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Genentech, Inc.
1 DNA Way
Süd San Francisco, CA 94080-4990
USA

Roche Singapore Technical Operations Pte. Ltd.
10 Tuas Bay Link
Singapur 637394
Singapur

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Novartis Pharma S.A.S.
Centre de Biotechnologie
8, rue de l'Industrie
F-68330 Huningue
Frankreich

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Pharmakovigilanz-System
Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat sicherzustellen, dass das Pharmakovigilanz-System, wie in Modul 1.8.1 der Zulassung dargelegt, vorhanden und funktionsfähig ist, bevor und während das Arzneimittel in den Verkehr gebracht wird.

Risikomanagement-Plan (RMP)
Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichtet sich, die im Pharmakovigilanz-Plan dargestellten Studien und zusätzlichen Pharmakovigilanz-Aktivitäten, wie im RMP vereinbart, dargelegt in Modul 1.8.2. der Zulassung und alle künftigen mit dem Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP, durchzuführen.

Gemäß der Leitlinie des CHMP zu Risikomanagement-Systemen für Arzneimittel zur Anwendung beim Menschen ist der aktualisierte RMP zeitgleich mit dem nächsten PSUR (regelmäßig aktualisierter Bericht über die Sicherheit des Arzneimittels) einzureichen.

Ein aktualisierter RMP ist außerdem einzureichen

- wenn neue Erkenntnisse vorliegen, die Auswirkungen auf die gegenwärtige Risikospezifizierung, den Pharmakovigilanz-Plan oder Aktivitäten zur Risikominimierung haben können;
- innerhalb von 60 Tagen, nachdem ein wichtiger Ecktermin (Pharmakovigilanz oder Risikominimierung) erreicht wurde;
- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur.

PSURs

Der PSUR Einreichungs-Zyklus des Arzneimittels folgt einem jährlichen Zyklus.

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

Der Inhaber der Zulassung muss sicherstellen, dass allen Anwender-Zentren, in welchen Lucentis erwartungsgemäß eingesetzt wird, aktualisierte Informationspakete für Ärzte zur Verfügung gestellt werden. Das Informationspaket für Ärzte sollte folgendes enthalten:

- Arztinformation
- Video über die Durchführung einer intravitrealen Injektion
- Piktogramm über die Durchführung einer intravitrealen Injektion
- Informationspakete für Patienten

Die Arztinformation soll folgende Schlüsselelemente enthalten:

- Fachinformation
- Steriltechniken, inklusive periokularer und okularer Desinfektion, zur Minimierung des Risikos einer Infektion
- Gebrauch von Antibiotika
- Gebrauch von Povidon-Iod oder einem vergleichbaren Produkt
- Techniken der intravitrealen (IVT) Injektion
- Maßgebliche Anzeichen und Symptome unerwünschter Ereignisse, die im Zusammenhang mit einer IVT-Injektion auftreten können
- Behandlung unerwünschter Ereignisse, die im Zusammenhang mit einer IVT-Injektion auftreten können

Das Informationspaket für Patienten soll sowohl in Form von Patienteninformationsbroschüren als auch einer Audio-CD bereitgestellt werden, die folgende Schlüsselelemente enthalten:

- Packungsbeilage
- Vorbereitung für eine Behandlung mit Lucentis
- Welche Schritte folgen einer Behandlung mit Lucentis
- Maßgebliche Anzeichen und Symptome schwerwiegender unerwünschter Ereignisse
- Wann wird ein Arztbesuch dringend empfohlen

Der Inhaber der Zulassung muss diese Schulungsmaßnahmen national vor der Markteinführung und in Abstimmung mit der zuständigen Gesundheitsbehörde des Mitgliedsstaates implementieren.

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lucentis 10 mg/ml Injektionslösung
Ranibizumab

2. WIRKSTOFF(E)

Ein ml enthält 10 mg Ranibizumab. Durchstechflasche enthält 2,3 mg Ranibizumab.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: α,α-Trehalose-Dihydrat, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Histidin, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Durchstechflasche mit 0,23 ml Injektionslösung, 1 Injektionsnadel (30 G x ½″, 0,3 mm x 13 mm), 1 Filterkanüle (18 G x 1½″, 1,2 mm x 40 mm, 5 µm), 1 Spritze (1 ml).

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intravitreal
Durchstechflasche, Injektionsnadel, Filterkanüle und Spritze sind nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt.
Packungsbeilage beachten.
Die Filterkanüle ist nicht für die Injektion zu verwenden.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.
Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Die gebrauchten Nadeln sind in einem durchstichsicheren Behälter zu sammeln.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/06/374/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETTIERUNG DER DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Lucentis 10 mg/ml Injektionslösung
Ranibizumab
Intravitreal

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 Durchstechflasche = 2,3 mg Ranibizumab.

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Lucentis 10 mg/ml Injektionslösung
Ranibizumab

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit dem Arzneimittel behandelt werden, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken,wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Lucentis und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie wissen, bevor Lucentis bei Ihnen angewendet wird?
3. Wie Lucentis angewendet wird
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Lucentis aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Lucentis und wofür wird es angewendet?

Lucentis gehört zur einer Gruppe von Arzneimitteln, die antineovaskuläre Mittel genannt werden. Es enthält als aktive Substanz Ranibizumab, das aus einem Teil eines Antikörpers besteht. Antikörper sind Eiweiße (Proteine), welche ganz spezielle andere Proteine im Körper erkennen und an diese binden.Ranibizumab bindet ausschließlich an ein Protein, welches vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor A (VEGF-A) genannt wird. VEGF-A bewirkt ein krankhaftes Wachstum von Blutgefäßen und eine Schwellung in der Makula, was zur Schädigung der Makula und Verschlechterung der Sehkraft führt. Die Makula ist der zentrale Ort im hinteren, lichtempfindlichen Teil des Auges, auch Netzhaut (Retina) genannt, welcher für das scharfe, zentrale Sehen verantwortlich ist und deshalb besonders wichtig für Aktivitäten wie Lesen oder das Erkennen von Gesichtern ist. Durch seine Bindung an VEGF-A hemmt Lucentis dessen Aktivität und verhindert dadurch dieses krankhafte Wachstum und die Bildung von Schwellungen.

Lucentis wird bei Erwachsenen zur Behandlung von Schäden der Makula angewendet, die durch das Wachstum von undichten, krankhaften Blutgefäßen bei Erkrankungen wie der feuchten altersabhängigen Makuladegeneration (feuchte AMD) verursacht werden. Es wird ebenfalls angewendet zur Behandlung von Erkrankungen wie dem Makulaödem (Schwellung), das durch Diabetes hervorgerufen wird (genannt diabetisches Makulaödem, DMÖ) oder einem Makulaödem aufgrund einer Verstopfung von Venen hinter der Retina (retinaler Venenverschluss, RVV), bei welchem sich Flüssigkeit im Augenhintergrund ansammelt. Lucentis reduziert die Undichtigkeit von Blutgefäßen, die Schwellung der Makula und die Beschädigung Ihrer Retina, was durchschnittlich zu einer Verbesserung des Sehvermögens führt, wie anhand von Sehtafeln ermittelt wurde.

Diese Erkrankungen treten im zentralen Teil der Netzhaut (genannt Makula) im hinteren Teil des Auges auf. Die Makula ist für das zentrale Sehen zuständig und eine Beschädigung der Makula verursacht den Verlust des scharfen Sehens der Gesichtsfeldmitte.

2. Was sollten Sie wissen, bevor Lucentis bei Ihnen angewendet wird?

Lucentis darf nicht angewendet werden,
- wenn Sie allergisch gegen Ranibizumab oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie eine Augeninfektion oder eine Infektion in der Umgebung des Auges haben.
- wenn Sie Schmerzen oder eine Rötung (schwere intraokulare Entzündung) im Auge haben.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Lucentis bei Ihnen angewendet wird.
- Lucentis wird als Injektion direkt ins Auge gespritzt. Nach der Behandlung mit Lucentis können gelegentlich eine Infektion des hinteren Auges, Schmerzen oder Rötung (Entzündung), Abheben oder Einreißen einer der Schichten im hinteren Auge (Netzhautablösung oder Netzhauteinriss, retinale Pigmentepithelabhebung oder Einriss des rentinalen Pigmentepithels) oder Trübung der Linse (Katarakt) auftreten. Es ist wichtig, dass Entzündungen oder Netzhautablösungen möglichst schnell erkannt und behandelt werden. Bitte wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt, sobald Anzeichen wie Augenschmerzen, zunehmende Beschwerden oder Rötung, verschwommenes oder schlechteres Sehen, vermehrtes Sehen kleiner Partikel oder verstärkte Lichtempfindlichkeit auftreten.
- Bei einigen Patienten kann direkt nach der Injektion der Augeninnendruck für kurze Zeit ansteigen. Es kann sein, dass Sie das nicht bemerken und deshalb Ihr Arzt den Augeninnendruck nach jeder Injektion kontrolliert.
- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eine zurückliegende Augenbehandlung oder Augenerkrankung hatten oder wenn Sie einen Schlaganfall gehabt haben oder vorübergehende Anzeichen für einen Schlaganfall aufgetreten sind (Schwäche oder Lähmungen der Gliedmaßen oder des Gesichts, Schwierigkeiten beim Sprechen oder Verstehen). Diese Informationen werden bei der Beurteilung, ob Lucentis die geeignete Behandlung für Sie ist, berücksichtigt.

Kinder und Jugendliche (unter 18 Jahren)
Die Anwendung von Lucentis wurde bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht und wird deshalb nicht empfohlen.

Anwendung von Lucentis zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden.

Schwangerschaft und Stillzeit
- Frauen im gebährfähigen Alter müssen während der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.
- Es liegen keine Erfahrungen über die Anwendung von Lucentis bei Schwangeren vor. Das potenzielle Risiko ist deshalb unbekannt. Wenn Sie schwanger sind,vermuten schwanger zu sein oder beabsichtigen schwanger zu werden, fragen Sie vor der Behandlung mit Lucentis Ihren Arzt um Rat.
- Lucentis wird während der Stillzeit nicht empfohlen, da nicht bekannt ist, ob Lucentis in die Muttermilch übergeht. Fragen Sie vor der Behandlung mit Lucentis Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Nach der Behandlung mit Lucentis kann es zu vorübergehenden Sehstörungen kommen. In diesem Fall sollten Sie so lange nicht Auto fahren oder Maschinen bedienen, bis sich dies gebessert hat.

3. Wie Lucentis angewendet wird

Lucentis wird Ihnen von Ihrem Augenarzt unter örtlicher Betäubung als Injektion ins Auge verabreicht. Die übliche Dosis einer Injektion beträgt 0,05 ml (welche 0,5 mg Wirkstoff enthält). Der zeitliche Abstand zwischen zwei Injektionen sollte 1 Monat nicht unterschreiten. Alle Lucentis-Injektionen werden Ihnen von Ihrem Augenarzt verabreicht.

Zum Schutz vor Infektionen wird Ihnen der Arzt vor der Injektion antibiotische Augentropfen geben und das Auge gründlich reinigen. Damit Sie möglichst keine oder nur geringe Schmerzen haben, wird Ihr Arzt die Einstichstelle vor der Injektion örtlich betäuben.

Wenn Sie wegen feuchter altersabhängiger Makuladegeneration (feuchte AMD) behandelt werden
Die Injektion wird während der ersten 3 Monate der Behandlung einmal monatlich verabreicht. Danach wird Ihr Arzt monatlich Ihr Sehvermögen untersuchen. Wenn sich Ihr Zustand verschlechtert, wird Ihr Arzt das betroffene Auge erneut mit Lucentis behandeln.

Wenn Sie wegen einer Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ) oder eines Makulaödems aufgrund eines retinalen Venenverschlusses (RVV) behandelt werden
Die Injektion wird einmal monatlich verabreicht. Ihr Arzt wird Ihre Sehschärfe monatlich kontrollieren. Wenn Ihre Sehschärfe unter Behandlung mit Lucentis gleich bleibt, wird Ihr Arzt sich möglicherweise dazu entschließen, die Behandlung mit Lucentis zu beenden. Ihr Arzt wird weiterhin einmal pro Monat Ihre Sehschärfe überprüfen und entscheiden, ob die Behandlung mit Lucentis wieder aufgenommen werden sollte oder nicht. Ihr Arzt wird darüber entscheiden, ob Sie auch eine Laserbehandlung benötigen. Falls ja, so kann eine Laserbehandlung zusammen mit Lucentis durchgeführt werden.

Ihr Arzt wird Ihnen die Anwendung antimikrobieller Augentropfen viermal täglich für drei Tage vor und nach jeder Injektion empfehlen, um eine mögliche Infektion zu vermeiden.

Detaillierte Anweisungen zur Handhabung von Lucentis werden Ihnen am Ende der Packungsbeilage unter „Wie ist Lucentis vorzubereiten und zu verabreichen?“ gegeben.

Ältere Menschen (65 Jahre und älter)
Lucentis kann bei Personen, die 65 Jahre oder älter sind, ohne Dosisanpassung verabreicht werden.

Wenn eine Lucentis-Dosis nicht gegeben wurde
Setzen Sie sich sobald als möglich mit Ihrem Arzt oder Ihrer Klinik in Verbindung, um einen neuen Termin für die Behandlung festzulegen.

Wenn Sie die Anwendung von Lucentis abbrechen
Wenn Sie in Erwägung ziehen, die Behandlung mit Lucentis abzubrechen, besprechen Sie diese Entscheidung bei Ihrem nächsten Termin mit Ihrem Arzt. Ihr Arzt wird Sie beraten und entscheiden, wie lange Sie mit Lucentis behandelt werden müssen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Verabreichung von Lucentis stammen entweder von dem Arzneimittel selbst, oder können durch die Injektion als solche verursacht werden und betreffen vorwiegend das Auge.

Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen sind nachfolgend aufgeführt:
Häufige schwerwiegende Nebenwirkungen (diese können bis zu 1 von 10 Personen betreffen): Abheben oder Einreißen der Schicht im hinteren Auge (Netzhautablösung oder -einriss), dies löst die Wahrnehmung von Lichtblitzen und Punkten („fliegende Mücken“) aus und führt zum vorübergehenden Verlust des Sehvermögens, oder einer Trübung der Linse (Katarakt).
Gelegentliche schwerwiegende Nebenwirkungen (diese können bis zu 1 von 100 Personen betreffen): Erblindung, Infektion des Augapfels (Endophthalmitis) mit Entzündung des Augeninneren.

Die Symptome, die dabei möglicherweise auftreten, sind in Abschnitt 2 dieser Packungsbeilage aufgeführt (Bitte lesen Sie Abschnitt 2 „Was sollten Sie wissen, bevor Lucentis bei Ihnen angewendet wird?“). **Bitte informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn eine dieser Nebenwirkungen bei Ihnen auftritt.**

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind nachfolgend beschrieben:
Sehr häufige Nebenwirkungen (diese können mehr als 1 von 10 Personen betreffen)
Das Sehvermögen beeinträchtigende Nebenwirkungen sind: Entzündung des Auges, Blutung im hinteren Augenabschnitt (retinale Blutung), Störungen des Sehvermögens, Augenschmerzen, Erscheinen von kleinen Partikeln oder Punkten im Sichtfeld („fliegende Mücken“), blutunterlaufene Augen, Irritationen des Auges, Fremdkörpergefühl im Auge, vermehrter Tränenfluss, Entzündung oder Infektion der Lidränder, trockenes Auge, Rötung oder Juckreiz des Auges und erhöhter Augeninnendruck.
Nicht das Auge betreffende Nebenwirkungen sind: Halsentzündung, verstopfte Nase, laufende Nase, Kopfschmerzen und Gelenkschmerzen.

Andere Nebenwirkungen, welche nach der Behandlung mit Lucentis auftreten können, sind nachfolgend beschrieben:
Häufige Nebenwirkungen
Das Sehvermögen beeinträchtigende Nebenwirkungen sind: Verringerte Sehschärfe, Schwellung eines Augenteiles (Uvea, Hornhaut), Entzündung der Hornhaut (vorderer Teil des Auges), kleine Punkte auf der Augenoberfläche, verschwommenes Sehen, Blutung an der Einstichstelle, Blutungen ins Auge, Augentränen mit Juckreiz, Rötung und Schwellung (Konjunktivitis), Lichtempfindlichkeit, Augenbeschwerden, Schwellung des Augenlids, Schmerzen am Augenlid.
Nicht das Sehvermögen beeinträchtende Nebenwirkungen sind: Harnwegsinfektionen, reduzierte Anzahl roter Blutkörperchen (mit Symptomen wie Müdigkeit, Atemlosigkeit, Schwindel, Blässe), Angstzustände, Husten, Übelkeit, allergische Reaktionen wie Hautausschlag, Nesselsucht, Juckreiz und Hautrötungen.

Gelegentliche Nebenwirkungen
Das Sehvermögen beeinträchtigende Nebenwirkungen sind: Entzündung und Blutung im vorderen Augenabschnitt, Eiterbläschen auf dem Auge, Veränderungen im zentralen Bereich der Augenoberfläche, Schmerzen oder Reizungen an der Einstichstelle, abnormales Gefühl im Auge, Reizungen des Augenlids.

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

5. Wie ist Lucentis aufzubewahren?

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett der Durchstechflasche nach „Verwendbar bis/EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren.
- Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
- Verwenden Sie keine beschädigten Packungen.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Lucentis enthält
- Der Wirkstoff ist Ranibizumab (10 mg/ml). Jeder ml enthält 10 mg Ranibizumab.
- Die sonstigen Bestandteile sind α,α-Trehalose-Dihydrat, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Histidin, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke.

Wie Lucentis aussieht und Inhalt der Packung
Lucentis ist eine Injektionslösung in einer Durchstechflasche (0,23 ml). Die Lösung ist klar, farblos bis blassgelb und wässrig.

Eine Packung Lucentis enthält eine Durchstechflasche aus Glas mit Ranibizumab und einem Chlorbutyl-Gummistopfen, eine stumpfe Filterkanüle (18 G x 1½″, 1,2 mm x 40 mm, 5 Mikrometer), zur Entnahme des Flascheninhalts, eine Injektionsnadel (30 G x ½″, 0,3 mm x 13 mm) und eine Spritze (1 ml) zur Entnahme des Flascheninhalts sowie zur intravitrealen Injektion. Alle Einzelteile sind nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt.

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

Hersteller
Novartis Pharma S.A.S.
Centre de Biotechnologie
8, rue de l’Industrie
F-68330 Huningue
Frankreich

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien
Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България
Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika
Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark
Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland
Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα
Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España
Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France
Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Ireland
Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Luxembourg/Luxemburg
Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország
Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Nederland
Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge
Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska
Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal
Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România
Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος
Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Lietuva
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Slovenská republika
Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland
Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 +358 (0)10 6133 200

Sverige
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom
Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

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

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Bitte beachten Sie auch Abschnitt 3: „Wie Lucentis angewendet wird“.

Wie ist Lucentis vorzubereiten und zu verabreichen?

Eine Durchstechflasche Lucentis ist zum einmaligen Gebrauch und für die ausschließliche intravitreale Anwendung vorgesehen.

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

Bei feuchter AMD, bei Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ und eines Makulaödems aufgrund eines RVV beträgt die empfohlene Dosis für Lucentis 0,5 mg, verabreicht monatlich als intravitreale Einzelinjektion. Dies entspricht einem Injektionsvolumen von 0,05 ml.

Behandlung der feuchten AMD
Die Behandlung erfolgt monatlich und wird so lange fortgesetzt, bis der maximale Visus erreicht ist. Dieser gilt als erreicht, wenn unter Ranibizumab-Behandlung bei drei aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen der Visus des Patienten stabil bleibt.

Anschließend sollte der Visus des Patienten monatlich kontrolliert werden. Falls bei der Kontrolle ein Verlust der Sehschärfe infolge einer feuchten AMD festgestellt wird, sollte die Behandlung wieder aufgenommen werden. Monatliche Injektionen sollten dann verabreicht werden, bis der Visus erneut bei drei aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen stabil bleibt (dies setzt mindestens 2 Injektionen voraus). Das Zeitintervall zwischen zwei Injektionen sollte 1 Monat nicht unterschreiten.

Behandlung von Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ oder eines Makulaödems aufgrund eines RVV
Die Behandlung erfolgt monatlich und wird so lange fortgesetzt, bis der maximale Visus erreicht ist. Dieser gilt als erreicht, wenn unter Ranibizumab-Behandlung bei drei aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen der Visus des Patienten stabil bleibt. Stellt sich im Verlauf der ersten drei Injektionen keine Verbesserung der Sehschärfe ein, ist eine Weiterbehandlung nicht zu empfehlen.

Anschließend sollte der Visus des Patienten monatlich kontrolliert werden. Falls bei der Kontrolle ein Verlust der Sehschärfe infolge eines DMÖ oder eines Makulaödems aufgrund eines RVV festgestellt wird, sollte die Behandlung wieder aufgenommen werden. Monatliche Injektionen sollten dann verabreicht werden, bis der Visus erneut bei drei aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen stabil bleibt (dies setzt mindestens 2 Injektionen voraus). Das Zeitintervall zwischen zwei Injektionen sollte 1 Monat nicht unterschreiten.

Lucentis und Laserphotokoagulation bei DMÖ und bei einem Makulaödem aufgrund von VAV
Es gibt einige Erfahrungen bei der gleichzeitigen Anwendung von Lucentis mit Laserphotokoagulation. 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 früher mittels Laserphotokoagulation behandelt worden sind.

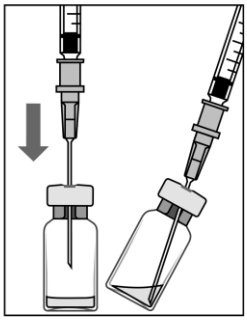
Lucentis sollte vor der Anwendung visuell auf Verfärbungen und Schwebstoffe untersucht werden.

Vor der Behandlung sollte der Patient dazu angeleitetet werden, sich selbst antibiotische Augentropfen verabreichen zu können (nach jeder Injektion sollte für 3 Tage 4-mal täglich getropft 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. Vor der Injektion sind die Desinfektion der periokularen Haut, des Augenlids und der Augenoberfläche sowie eine adäquate Anästhesiebehandlung und die Verabreichung eines topischen Breitbandantibiotikums erforderlich.

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

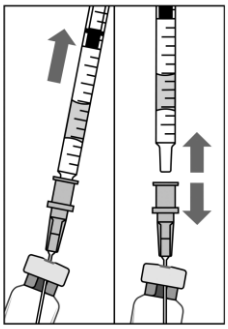
Alle Einzelteile sind steril und nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt. Jedes Einzelteil, dessen Verpackung Zeichen von Beschädigung oder Manipulationen aufweist, darf nicht benutzt werden. Die Sterilität kann nicht garantiert werden, sollte die Verpackung der Einzelteile eine Beschädigung aufweisen.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



1. Vor dem Aufziehen muss der äußere Teil des Gummistopfens der Durchstechflasche desinfiziert werden.

2. Die 5-µm-Filterkanüle (18 G x 1½″, 1,2 mm x 40 mm, 5 µm, beigelegt) wird unter sterilen Bedingungen auf die 1-ml-Spritze (beigelegt) gesteckt. Die stumpfe Filterkanüle in das Zentrum des Gummistopfens drücken, bis die Nadel die Unterkante des Gefäßes berührt.

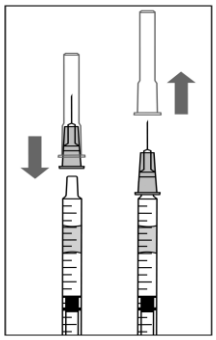
3. Den gesamten Inhalt aus der Durchstechflasche aufziehen, dabei das Gefäß in senkrechter, leicht geneigter Position halten, um die vollständige Entnahme zu erleichtern.



4. Während des Entleerungsvorgangs des Gefäßes den Spritzenstempel ausreichend anziehen, um die Filterkanüle vollständig zu entleeren.

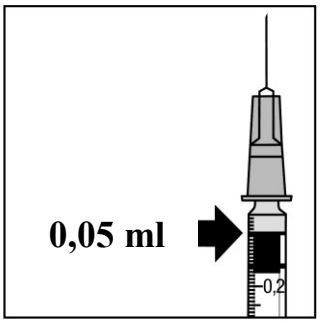
5. Die stumpfe Filterkanüle von der Spritze abnehmen, dabei die stumpfe Filterkanüle im Gefäß belassen. Nach dem Aufziehen wird diese Filterkanüle verworfen, sie darf nicht zur intravitrealen Injektion verwendet werden.

6. Die Injektionsnadel (30 G x ½″, 0,3 mm x 13 mm, beigelegt) 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 gelben Aufsteckkappe gehalten werden.



8. Vorsichtig die überschüssige Luft aus der Spritze drücken 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.

Die Injektionsnadel wird 3,5-4 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; bei den nachfolgenden Injektionen muss eine andere Einstichstelle auf der Sklera verwendet werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen. Die gebrauchten Nadeln sind in einem durchstichsicheren Behälter zu sammeln.