

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ximluci 10 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein ml enthält 10 mg Ranibizumab*. Jede Durchstechflasche enthält 2,3 mg Ranibizumab in 0,23 ml Lösung. Diese Menge reicht aus, um eine Einzeldosis von 0,05 ml, in denen 0,5 mg Ranibizumab enthalten sind, erwachsenen Patienten zu verabreichen.

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion)

Klare bis leicht opaleszierende, farblose bis leicht bräunliche wässrige Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ximluci wird angewendet bei Erwachsenen zur:

- Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration (AMD)
- Behandlung einer Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ)
- Behandlung der proliferativen diabetischen Retinopathie (PDR)
- Behandlung einer Visusbeeinträchtigung infolge eines Makulaödems aufgrund eines retinalen Venenverschlusses (RVV) (Venastverschluss oder Zentralvenenverschluss)
- Behandlung einer Visusbeeinträchtigung infolge einer chorioidalen Neovaskularisation (CNV)

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Erwachsene

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

Die Behandlung bei Erwachsenen beginnt mit einer Injektion pro Monat bis bei kontinuierlicher Behandlung der maximale Visus erreicht ist und/oder keine Anzeichen von Krankheitsaktivität, wie etwa eine Veränderung der Sehschärfe sowie andere Krankheitsanzeichen und -symptome, mehr zu

erkennen sind. Bei Patienten mit feuchter AMD, DMÖ, PDR und RVV können initial drei oder mehr aufeinanderfolgende monatliche Injektionen notwendig sein.

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

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

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

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

Die Behandlung einer Visusbeeinträchtigung infolge einer CNV sollte anhand der Krankheitsaktivität bei jedem Patienten individuell festgelegt werden. Einige Patienten benötigen eventuell nur eine Injektion in den ersten 12 Monaten; andere benötigen möglicherweise häufigere Behandlungen, einschließlich monatlicher Injektionen. Bei einer CNV aufgrund einer pathologischen Myopie (PM) benötigen viele Patienten möglicherweise nur eine oder zwei Injektionen im ersten Jahr (siehe Abschnitt 5.1).

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

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

Ximluci und Photodynamische Therapie mit Verteporfin bei CNV aufgrund einer PM

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

Spezielle Patientengruppen

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.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ximluci bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Vorliegende Daten zu jugendlichen Patienten zwischen 12 und 17 Jahren mit einer Visusbeeinträchtigung infolge einer CNV werden in Abschnitt 5.1 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Durchstechflasche zum einmaligen Gebrauch. Nur zur intravitrealen Anwendung.

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

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

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

Erwachsene

Bei Erwachsenen sollte die Injektionskanüle 3,5 bis 4,0 mm posterior zum Limbus in den Glaskörper eingebracht werden. Dabei sollte der horizontale Meridian vermieden und in Richtung Bulbusmitte gezielt werden. Danach sollte das Injektionsvolumen von 0,05 ml langsam injiziert werden; die nachfolgenden Injektionen sollten an unterschiedlichen Stellen der Sklera verabreicht werden.

Informationen zur Zubereitung des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

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

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Durch die intravitreale Injektion bedingte Reaktionen

Intravitreale Injektionen, einschließlich jener von Ranibizumab, können mit Endophthalmitis, intraokularer Entzündung, rhegmatogener Netzhautablösung, Einriss der Retina oder iatrogenem traumatischer Katarakt assoziiert sein (siehe Abschnitt 4.8). Ximluci 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

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

Patienten sollten über die Symptome dieser möglichen Nebenwirkungen informiert und dazu angehalten werden, ihren Arzt zu informieren, wenn sie Symptome wie Augenschmerzen oder zunehmende Beschwerden, Verschlechterung einer Augenrötung, verschwommenes oder vermindertes Sehvermögen, eine zunehmende Zahl kleiner Partikel in ihrem Sichtfeld oder erhöhte Lichtsensibilität entwickeln (siehe Abschnitt 4.8).

Bilaterale Behandlung

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

Immunogenität

Es besteht die Möglichkeit einer Immunogenität durch Ranibizumab. 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

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

Aussetzen der Ximluci-Behandlung bei Erwachsenen

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 und möglicherweise auch bei anderen Formen einer CNV zur Entwicklung eines retinalen Pigmentepitheleinrisses führen können, gehören auch großflächige und/oder starke Abhebungen des retinalen Pigmentepithels. Bei Beginn einer Therapie mit Ranibizumab sollte man bei Patienten, die diese Risikofaktoren für das Auftreten von retinalen Pigmentepitheleinrissen aufweisen, Vorsicht walten lassen.

Rhegmatogene Netzhautablösung oder Makulaforamen bei Erwachsenen

Bei Patienten mit rhegmatogener Netzhautablösung oder Makulaforamen 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. Ranibizumab wurde nicht untersucht bei Patienten, die zuvor bereits intravitreale Injektionen erhalten hatten, bei Patienten mit aktiven systemischen Infektionen oder bei Patienten mit gleichzeitig bestehenden Augenerkrankungen, wie Netzhautablösung oder Makulaforamen. Es gibt begrenzte Erfahrung mit der Anwendung von Ranibizumab bei diabetischen Patienten mit einem HbA1c-Wert über 108 mmol/mol (12 %) und keine Erfahrungen bei Patienten mit unkontrolliertem Bluthochdruck. Der Arzt sollte diesen Erfahrungsmangel bei der Behandlung solcher Patienten berücksichtigen.

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

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

Systemische Effekte nach intravitrealer Anwendung

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Frauen

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

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

Fertilität

Zur Fertilität liegen keine Daten vor.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Mehrzahl der nach einer Ranibizumab-Behandlung gemeldeten Nebenwirkungen steht im Zusammenhang mit dem intravitrealen Injektionsvorgang.

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

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

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

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen[#]

Die Nebenwirkungen sind nach Organsystemklassen und der Häufigkeit ihres Auftretens nach folgender Konvention geordnet: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf

Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

| | |
|---|--|
| <i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> | |
| <i>Sehr häufig</i> | Nasopharyngitis |
| <i>Häufig</i> | Harnwegsinfektionen* |
| <i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i> | |
| <i>Häufig</i> | Anämie |
| <i>Erkrankungen des Immunsystems</i> | |
| <i>Häufig</i> | Hypersensitivitätsreaktionen |
| <i>Psychiatrische Erkrankungen</i> | |
| <i>Häufig</i> | Angstzustände |
| <i>Erkrankungen des Nervensystems</i> | |
| <i>Sehr häufig</i> | Kopfschmerzen |
| <i>Augenerkrankungen</i> | |
| <i>Sehr häufig</i> | 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. |
| <i>Häufig</i> | 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, Verschwommenes Sehen, Blutungen an der Injektionsstelle, Einblutungen ins Auge, Konjunktivitis, allergische Konjunktivitis, Augentränen, Photopsie, Photophobie, Augenbeschwerden, Augenlidödem, Augenlidschmerzen, Hyperämie der Konjunktiva. |
| <i>Gelegentlich</i> | Erbblindung, 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. |
| <i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i> | |
| <i>Häufig</i> | Husten |
| <i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i> | |
| <i>Häufig</i> | Übelkeit |
| <i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i> | |
| <i>Häufig</i> | Allergische Reaktionen (Hautausschlag, Urticaria, Pruritus, Erythem) |
| <i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i> | |
| <i>Sehr häufig</i> | Arthralgie |
| <i>Untersuchungen</i> | |
| <i>Sehr häufig</i> | Erhöhung des Augeninnendrucks |
| <p># Nebenwirkungen wurden definiert als unerwünschte Ereignisse (bei mindestens 0,5 Prozentpunkten der Patienten) welche häufiger (mindestens 2 Prozentpunkte) bei mit 0,5 mg Ranibizumab behandelten Patienten auftraten als bei jenen der Kontrollgruppe (Scheininjektion oder Verteporfin-PDT).</p> <p>* nur in der DMÖ-Population beobachtet</p> | |

Produktklassenspezifische Nebenwirkungen

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Ximluci ist ein biologisch / biotechnologisch hergestelltes Arzneimittel, das im Wesentlichen einem bereits zugelassenen Arzneimittel gleicht. Ausführliche Informationen sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Wirkmechanismus

Ranibizumab ist das Fragment eines humanisierten rekombinanten monoklonalen Antikörpers, das gegen den humanen vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor A (VEGF-A) gerichtet ist. Es bindet mit hoher Affinität an VEGF-A-Isoformen (wie VEGF₁₁₀, VEGF₁₂₁ und VEGF₁₆₅) und verhindert so, dass VEGF-A an seine Rezeptoren VEGFR-1 und VEGFR-2 bindet. Die Bindung von VEGF-A an seine Rezeptoren induziert Endothelzell-Proliferation und Neovaskularisation sowie vaskuläre Leckage – alles Faktoren, von denen man annimmt, dass sie zur Progression der neovaskulären Form der altersabhängigen Makuladegeneration, der pathologischen Myopie und CNV oder zu einer Visusbeeinträchtigung entweder infolge eines diabetischen Makulaödems oder eines Makulaödems aufgrund eines RVV bei Erwachsenen beitragen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Behandlung der feuchten AMD

Die klinische Sicherheit und Wirksamkeit von Ranibizumab bei feuchter AMD wurde an Patienten mit neovaskulärer AMD mittels dreier randomisierter Doppelblind-Studien von 24 Monaten Dauer

untersucht, in denen die Patienten entweder Scheininjektionen oder den Wirkstoff erhielten. Insgesamt wurden 1.323 Patienten (879 in der mit Wirkstoff behandelten Gruppe und 444 in der Kontrollgruppe) eingeschlossen.

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

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

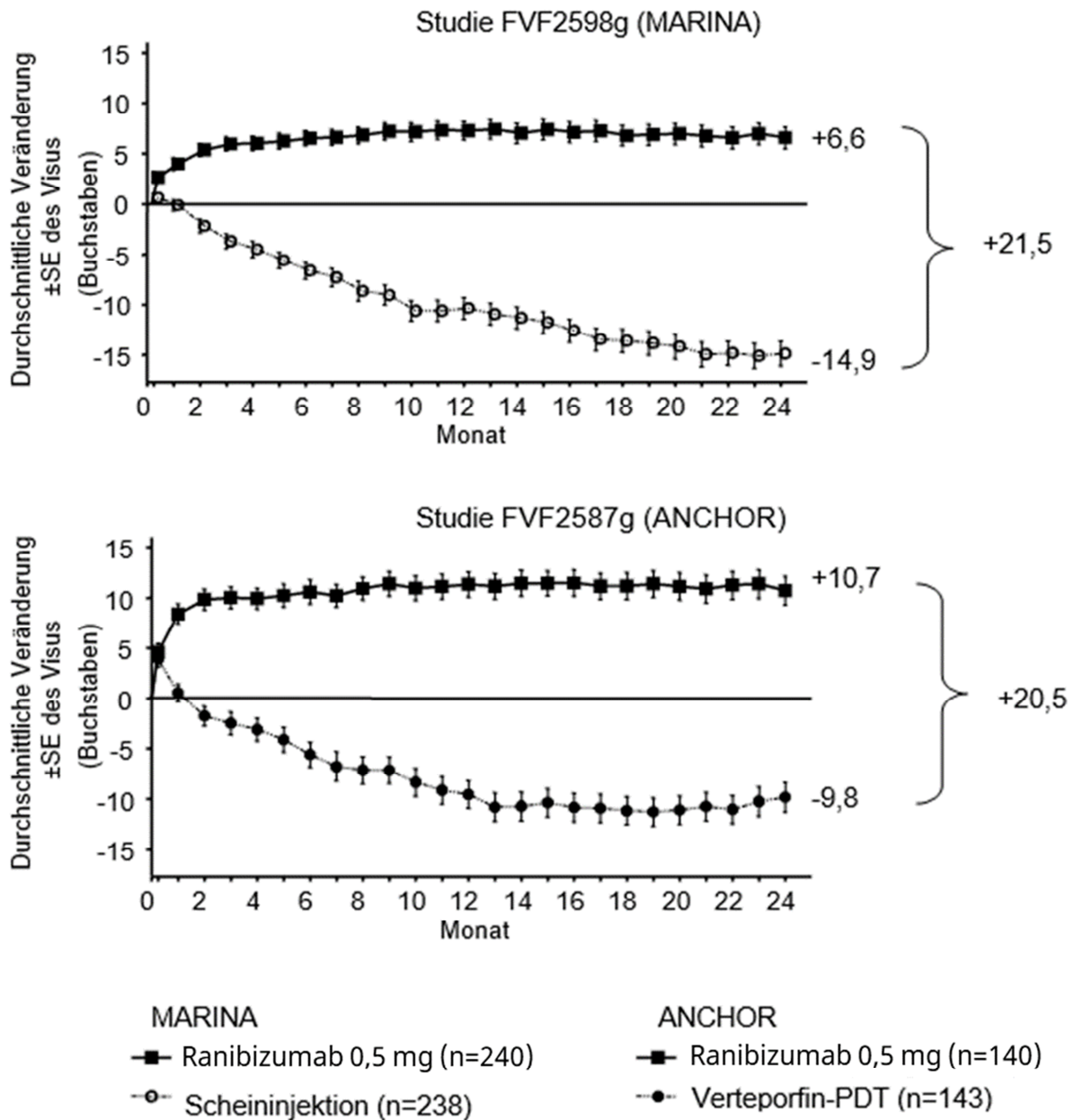
Die wichtigsten Messgrößen sind in Tabelle 1 und in Abbildung 1 zusammengefasst.

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

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

^a p<0,01

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



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

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

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

Nach einer anfänglichen Verbesserung des Visus (infolge der monatlichen Verabreichung) verschlechterte sich die Sehschärfe der Patienten bei vierteljährlicher Gabe und ging nach Monat 12 bis auf das Ausgangsniveau zurück, und dieser Effekt blieb bei den meisten mit Ranibizumab behandelten Patienten (82 %) bis Monat 24 erhalten. Begrenzte Daten von Patienten der Scheininjektionsgruppe, die später Ranibizumab erhielten, deuten darauf hin, dass ein frühzeitiges Einsetzen der Behandlung mit einem besseren Erhalt des Visus einhergeht.

Daten aus zwei Studien (MONT BLANC, BPD952A2308 und DENALI, BPD952A2309), die nach Zulassung durchgeführt wurden, bestätigten die Wirksamkeit von Ranibizumab, konnten jedoch keinen additiven Effekt einer Kombinationsbehandlung von Ranibizumab mit Verteporfin (Visudyne-PDT) gegenüber der Ranibizumab-Monotherapie zeigen.

Behandlung einer Visusbeeinträchtigung infolge einer CNV aufgrund einer PM

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

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

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

Die wichtigsten Ergebnisse der RADIANCE-Studie sind in Tabelle 2 und Abbildung 2 zusammengefasst.

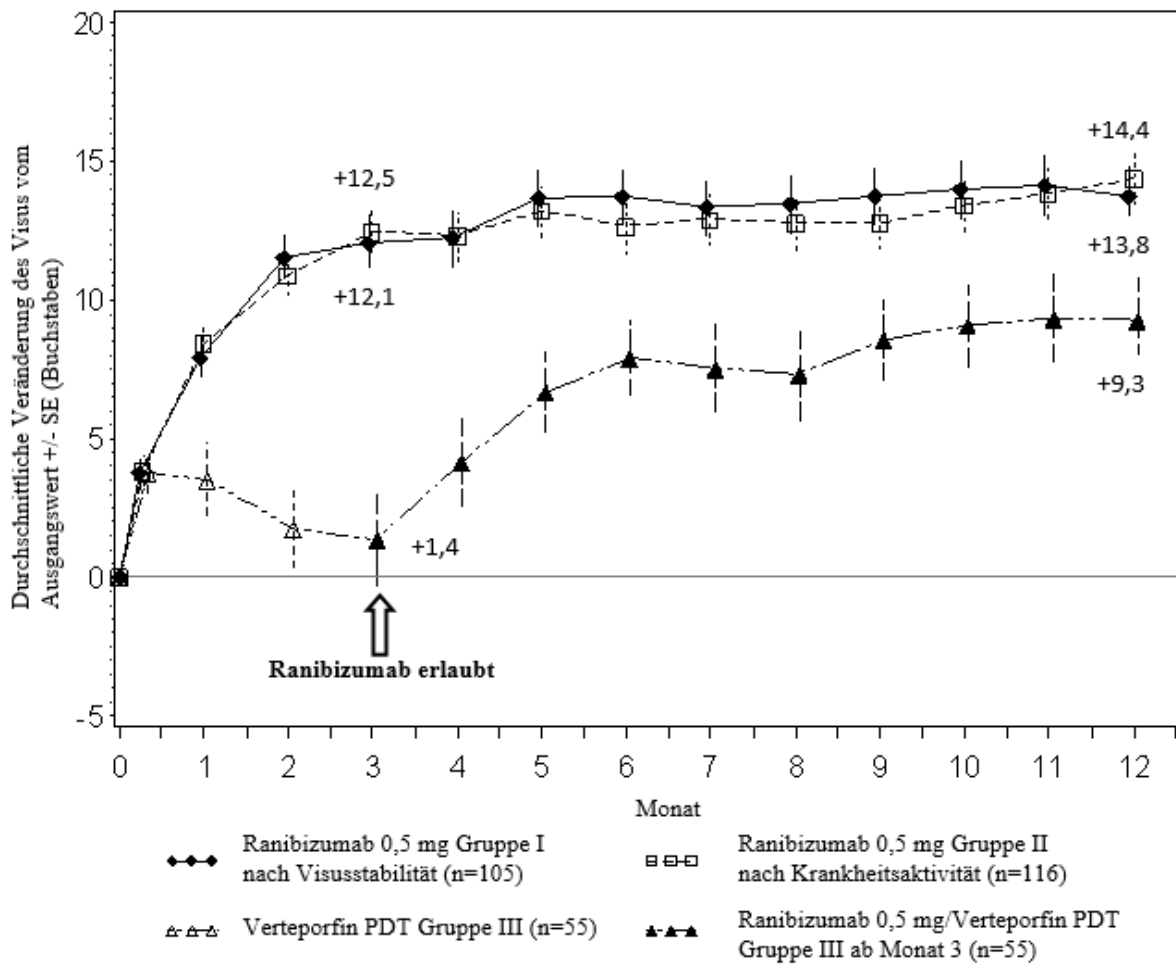
Tabelle 2 Ergebnisse in Monat 3 und 12 (RADIANCE)

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

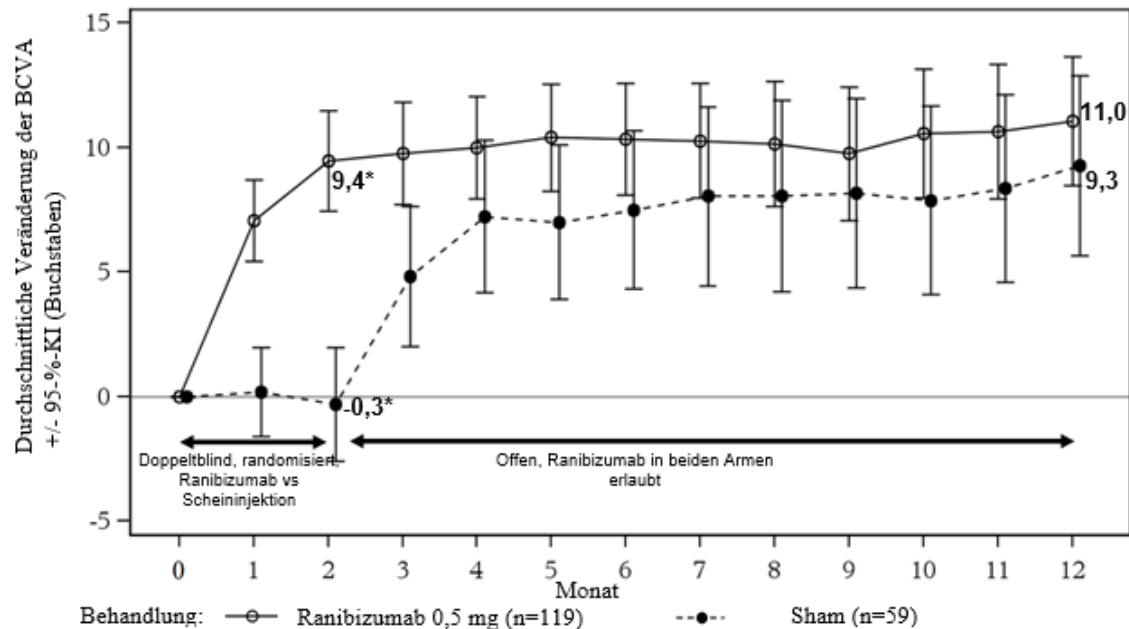
Tabelle 3 Resultate in Monat 2 (MINERVA)

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

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

^b CSFT – zentrale retinale Netzhautdicke

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



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

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

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

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

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

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

Behandlung einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ

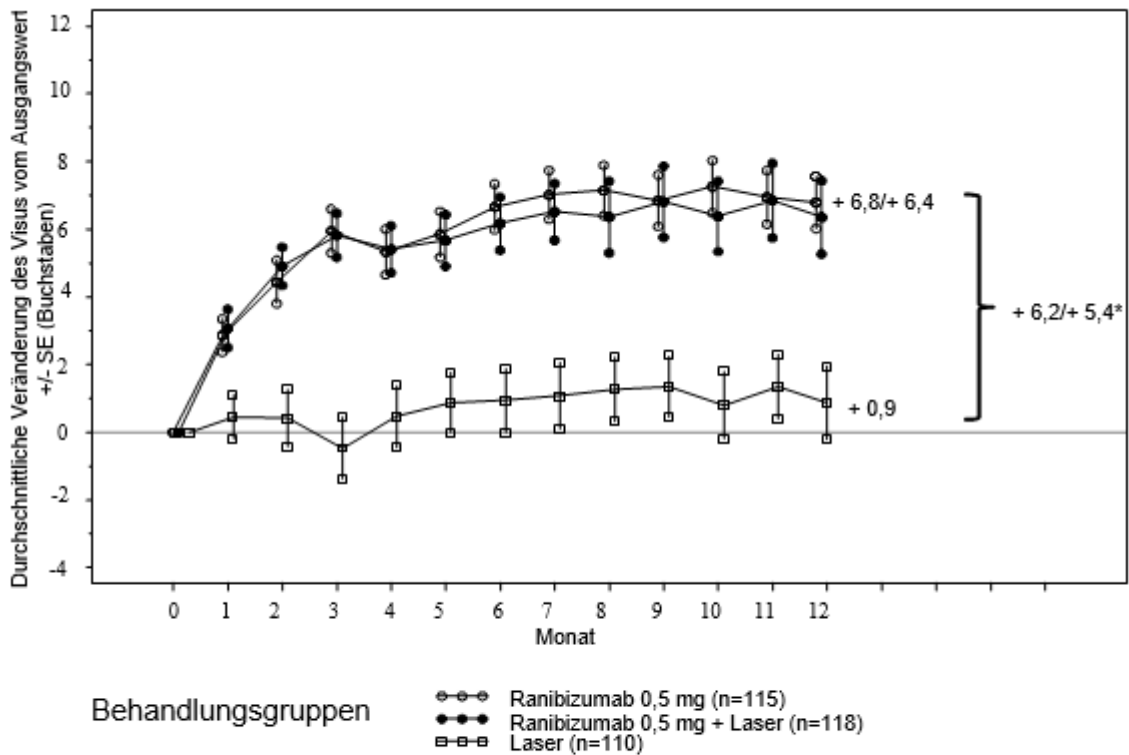
Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ranibizumab bei Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ wurden in drei randomisierten, kontrollierten Studien von mindestens 12 Monaten Dauer untersucht. Insgesamt wurden in diese Studien 868 Patienten (708 Wirkstoff und 160 Kontrolle) aufgenommen.

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

In der Phase-III-Studie D2301 (RESTORE) wurden 345 Patienten im Verhältnis 1:1:1 randomisiert und erhielten 0,5 mg Ranibizumab als Monotherapie und Schein-Laserphotokoagulation, eine Kombination aus 0,5 mg Ranibizumab und Laserphotokoagulation oder Scheininjektionen und Laserphotokoagulation. 240 Patienten, die zuvor die 12-monatige RESTORE-Studie abgeschlossen hatten, wurden in die nicht-verblindete, multizentrische, 24-monatige Extensionsstudie (RESTORE Extension) aufgenommen. Die Patienten wurden mit 0,5 mg Ranibizumab *pro re nata* (PRN) am selben Auge wie in der Hauptstudie (D2301 RESTORE) behandelt.

Die wichtigsten Resultate sind in Tabelle 5 (RESTORE und Extension) und Abbildung 4 (RESTORE) zusammengefasst.

Abbildung 4 Durchschnittliche Veränderung des Visus vom Ausgangswert in der Studie D2301 (RESTORE) im Zeitverlauf



SE= Standardfehler des Mittelwertes

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

Der Effekt nach 12 Monaten war in den meisten Subgruppen übereinstimmend. Im Vergleich zur Laserphotokoagulation schienen Patienten mit einem BCVA-Ausgangswert >73 Buchstaben und einem Makulaödem mit einer zentralen retinalen Netzhautdicke $<300 \mu\text{m}$ jedoch nicht von der Behandlung mit Ranibizumab zu profitieren.

Tabelle 5 Resultate in Monat 12 für Studie D2301 (RESTORE) und in Monat 36 für Studie D2301-E1 (RESTORE Extension)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Die wichtigsten Messgrößen sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

Tabelle 6 Resultate der Studie D2304 (RETAIN)

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

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

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

Behandlung der PDR

Die klinische Sicherheit und Wirksamkeit von Ranibizumab bei Patienten mit PDR wurden in Protokoll S untersucht, welches die Behandlung mit intravitrealen Injektionen von 0,5 mg Ranibizumab mit panretinaler Photokoagulation (PRP) verglich. Der primäre Endpunkt war die durchschnittliche Veränderung des Visus nach zwei Jahren. Zusätzlich wurde die Veränderung des DR-Schweregrads anhand von Fundusaufnahmen mit Hilfe des Maßes für den Schweregrad der diabetischen Retinopathie (diabetic retinopathy severity score, DRSS) bewertet.

Protokoll S war eine multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte, Phase-III-Parallelgruppen-Nichtunterlegenheitsstudie, in welche 305 Patienten (394 Studienaugen) mit PDR, mit oder ohne DMÖ zu Studienbeginn, eingeschlossen wurden. In der Studie wurde die Behandlung mit intravitrealen Injektionen von 0,5 mg Ranibizumab gegenüber der Standardbehandlung mit PRP verglichen. Insgesamt 191 Augen (48,5 %) wurden in die 0,5-mg-Ranibizumab-Gruppe und 203 Augen (51,5 %) in die PRP-Gruppe randomisiert. Insgesamt 88 Augen (22,3 %) hatten zu Studienbeginn ein DMÖ: jeweils 42 (22,0 %) bzw. 46 (22,7 %) Augen in der Ranibizumab- bzw. PRP-Gruppe.

In dieser Studie betrug die durchschnittliche Veränderung des Visus nach zwei Jahren in der Ranibizumab-Gruppe +2,7 Buchstaben im Vergleich zu -0,7 Buchstaben in der PRP-Gruppe. Die adjustierte (LS-) Mittelwertdifferenz betrug 3,5 Buchstaben (95%-KI: [0,2; 6,7]).

41,8 % der Augen wiesen nach einem Jahr eine mindestens 2-stufige DRSS-Verbesserung bei Behandlung mit Ranibizumab (n=189) auf, im Vergleich zu 14,6 % der mit PRP behandelten Augen (n=199). Der geschätzte Unterschied zwischen Ranibizumab und Laser betrug 27,4 % (95%-KI:[18,9; 35,9]).

Tabelle 7 Mindestens 2- oder 3-stufige DRSS-Verbesserung oder -Verschlechterung in Protokoll S nach einem Jahr (LOCF-Methode)

| Definierte Veränderung gegenüber Ausgangswert | Protokoll S | | |
|---|----------------------------|-------------|---------------------------------|
| | Ranibizumab 0,5 mg (N=189) | PRP (N=199) | Differenz im Verhältnis (%), KI |
| Mindestens 2-stufige Verbesserung | | | |
| n (%) | 79 (41,8 %) | 29 (14,6 %) | 27,4 (18,9; 35,9) |
| Mindestens 3-stufige Verbesserung | | | |
| n (%) | 54 (28,6 %) | 6 (3,0 %) | 25,7 (18,9; 32,6) |
| Mindestens 2-stufige Verschlechterung | | | |
| n (%) | 3 (1,6 %) | 23 (11,6 %) | -9,9 (-14,7; -5,2) |
| Mindestens 3-stufige Verschlechterung | | | |
| n (%) | 1 (0,5 %) | 8 (4,0 %) | -3,4 (-6,3; -0,5) |
| DRSS = Maß für den Schweregrad der diabetischen Retinopathie (diabetic retinopathy severity score), n = Anzahl der Patienten, welche die Bedingungen bei der Visite erfüllten, N = Gesamtanzahl Studienaugen. | | | |

Nach einem Jahr war in der mit Ranibizumab behandelten Gruppe im Protokoll S der Anteil mit einer mindestens 2-stufigen DRSS-Verbesserung in den Augen ohne DMÖ (39,9 %) und mit DMÖ zu Studienbeginn (48,8 %) konsistent.

Eine Analyse der Zweijahresdaten aus Protokoll S zeigte, dass 42,3 % (n=80) der Augen in der mit Ranibizumab behandelten Gruppe eine mindestens 2-stufige DRSS-Verbesserung zum Ausgangswert aufwiesen, verglichen mit 23,1 % (n=46) der Augen in der PRP-Gruppe. In der mit Ranibizumab behandelten Gruppe wurde eine mindestens 2-stufige DRSS-Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert bei 58,5 % (n=24) der Augen mit DMÖ zu Studienbeginn und 37,8 % (n=56) der Augen ohne DMÖ beobachtet.

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

Behandlung einer Visusbeeinträchtigung infolge eines Makulaödems aufgrund eines RVV

Die klinische Sicherheit und Wirksamkeit von Ranibizumab 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 (Zentralvenenverschluss, n=392) eingeschlossen waren. In beiden Studien erhielten die Probanden entweder Injektionen mit 0,3 mg bzw. 0,5 mg Ranibizumab oder Scheininjektionen. Nach 6 Monaten wechselten die Patienten aus dem Scheininjektions-Arm in die Gruppe mit 0,5 mg Ranibizumab.

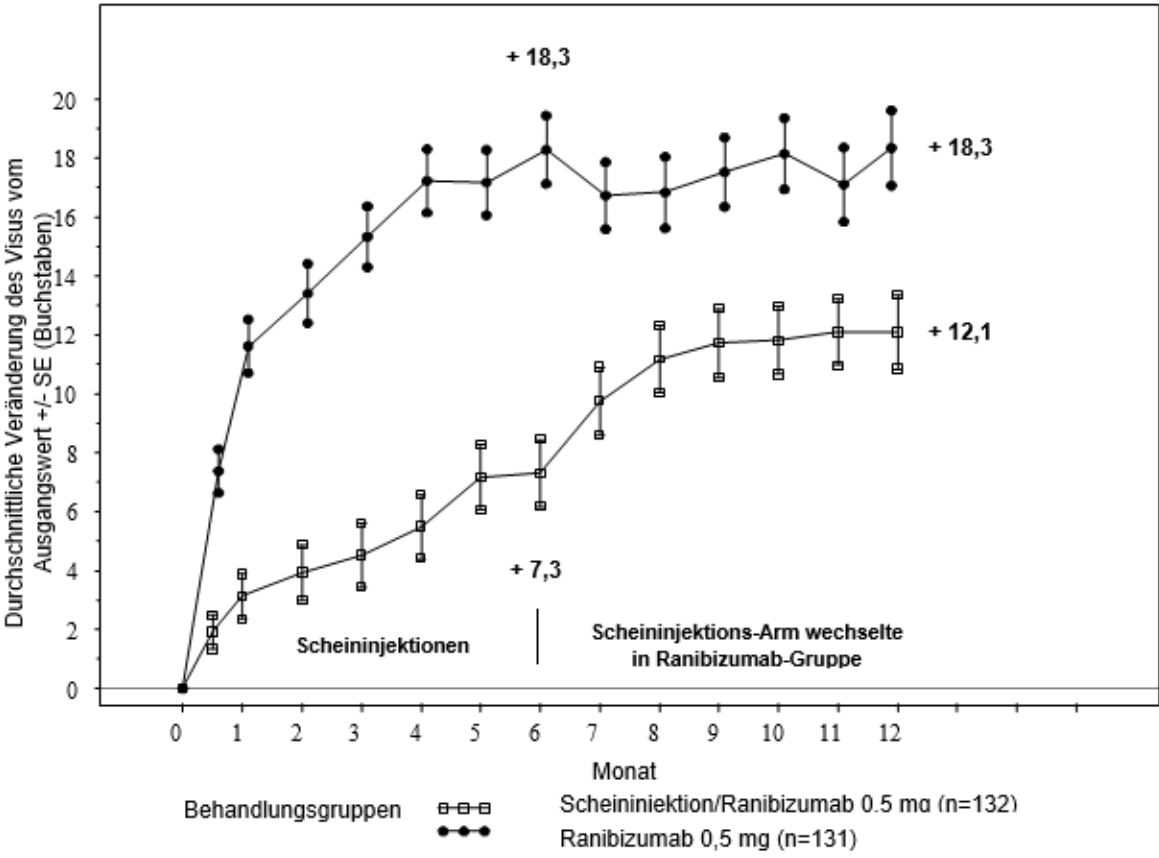
Die wichtigsten Messgrößen aus BRAVO und CRUISE sind in Tabelle 8 und in den Abbildungen 5 und 6 zusammengefasst.

Tabelle 8 Resultate in Monat 6 und 12 (BRAVO und CRUISE)

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

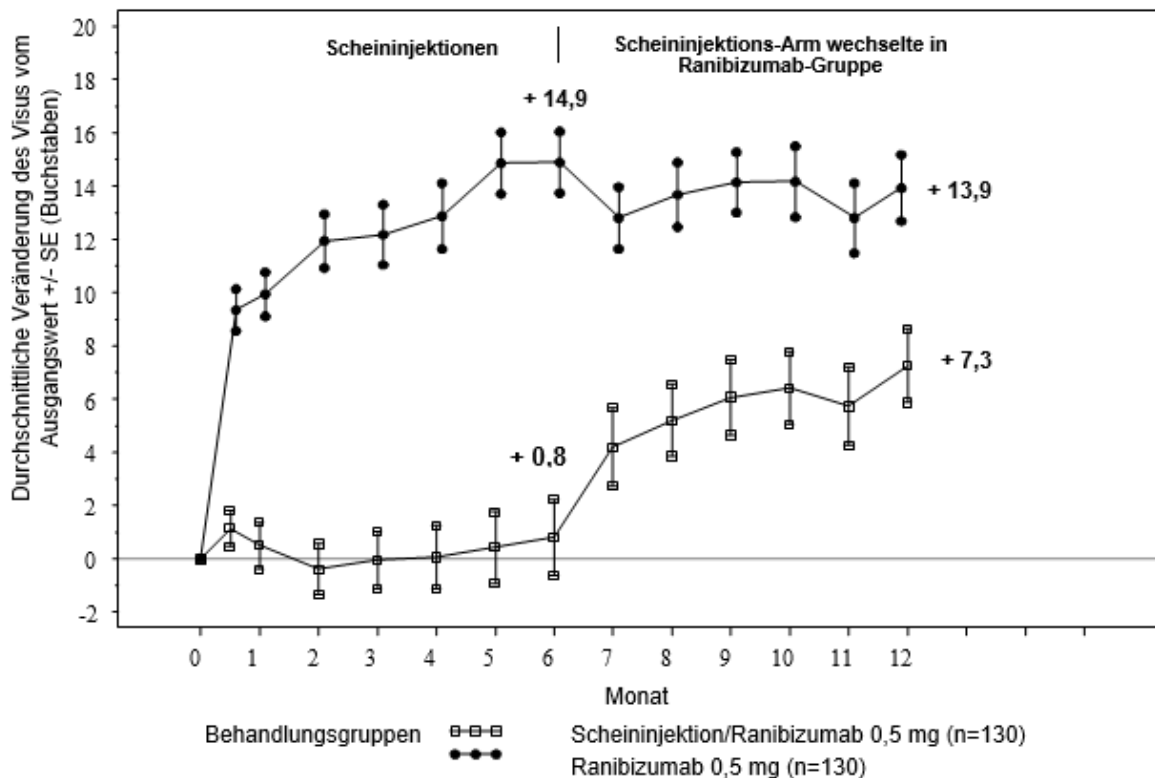
^a p<0,0001 für beide Studien

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



SE= Standardfehler des Mittelwertes

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



SE= Standardfehler des Mittelwertes

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

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

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

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

Die wichtigsten Messgrößen aus BRIGHTER und CRYSTAL sind in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9 Resultate in Monat 6 und 24 (BRIGHTER und CRYSTAL)

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

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

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

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

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

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

Die Wirkung von Ranibizumab war gleich, unabhängig vom Vorhandensein einer retinalen Ischämie. In BRIGHTER hatten mit Ranibizumab-Monotherapie behandelte Patienten mit (n=46) beziehungsweise ohne (n=133) Ischämie in Monat 24 eine durchschnittliche Veränderung von +15,3 beziehungsweise +15,6 Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert. In CRYSTAL hatten mit Ranibizumab-Monotherapie behandelte Patienten mit (n=53) beziehungsweise ohne (n=300) Ischämie eine durchschnittliche Veränderung von +15,0 beziehungsweise +11,5 Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert.

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

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

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach monatlicher intravitrealer Verabreichung von Ranibizumab 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 Ranibizumab 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 Ranibizumab 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 Ranibizumab 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 nahelegt, 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 Sehnervpapille festgestellt. In der Genesungsphase nahmen diese Veränderungen im hinteren Segment ab und bildeten sich in einigen Fällen komplett zurück.

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

Es sind keine Daten zur Kanzerogenität oder Mutagenität verfügbar.

Bei der intravitrealen Behandlung von trächtigen Affenweibchen mit Ranibizumab mit einer maximalen systemischen Exposition, entsprechend dem 0,9- bis 7-fachen der schlimmstenfalls anzunehmenden klinischen Exposition, wurden keine embryo-/fetotoxischen oder teratogenen Effekte gefunden, und es kam zu keiner Auswirkung auf Gewicht oder Struktur der Plazenta; trotzdem sollte Ranibizumab aufgrund seines pharmakologischen Effekts als potenziell teratogen und embryo-/fetotoxisch angesehen werden.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

Nicht einfrieren.

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

Die ungeöffnete Durchstechflasche kann vor Anwendung bis zu 48 Stunden bei Raumtemperatur (25 °C) aufbewahrt werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit Durchstechflasche

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

Packung mit Durchstechflasche + Filterkanüle

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Packung mit Durchstechflasche

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

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

- eine sterile 5-µm-Filterkanüle (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm)
- eine sterile 1-ml-Spritze (mit einer 0,05-ml-Markierung) und eine Injektionskanüle (30G x ½", 0,3 mm x 13 mm)

Diese Medizinprodukte sind nicht in dieser Packung enthalten.

Packung mit Durchstechflasche + Filterkanüle

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

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

- eine sterile 5-µm-Filterkanüle (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, beigelegt)
- eine sterile 1-ml-Spritze (mit einer 0,05-ml-Markierung, nicht in dieser Packung enthalten) und eine Injektionskanüle (30G x ½", 0,3 mm x 13 mm; nicht in dieser Packung enthalten)

Um Ximluci für die intravitreale Anwendung bei **Erwachsenen** vorzubereiten, bitte die folgenden

Instruktionen beachten:

1. Vor dem Aufziehen den Deckel der Durchstechflasche entfernen und das Septum der Durchstechflasche reinigen (z. B. mit einem 70%igen Alkoholtupfer).
2. Eine 5- μ m-Filterkanüle (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm) wird unter sterilen Bedingungen auf eine 1-ml-Spritze gesteckt. Die stumpfe Filterkanüle in das Zentrum des Gummistopfens drücken, bis die Nadel die Unterkante des Gefäßes berührt.
3. Den gesamten Inhalt aus der Durchstechflasche aufziehen, dabei das Gefäß in senkrechter, leicht geneigter Position halten, um die vollständige Entnahme zu erleichtern.
4. Während des Entleerungsvorgangs des Gefäßes den Spritzenstempel ausreichend anziehen, um die Filterkanüle vollständig zu entleeren.
5. Die stumpfe Filterkanüle von der Spritze abnehmen, dabei die stumpfe Filterkanüle im Gefäß belassen. Nach dem Aufziehen wird diese Filterkanüle verworfen, sie darf nicht zur intravitrealen Injektion verwendet werden.
6. Eine Injektionskanüle (30G x ½", 0,3 mm x 13 mm) unter sterilen Bedingungen fest auf die Spritze aufstecken.
7. Vorsichtig die Schutzkappe von der Injektionskanüle abziehen, ohne dabei die Injektionskanüle von der Spritze abzutrennen.
Zu beachten: Während des Abziehens der Schutzkappe sollte die Injektionskanüle an ihrer Aufsteckkappe gehalten werden.
8. Vorsichtig die Luft zusammen mit der überschüssigen Lösung herausdrücken und die Dosierung auf die 0,05-ml-Markierung der Spritze einstellen. Die Spritze ist nun fertig zur Injektion.

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

Stecken Sie die Kappe nach der Injektion nicht wieder auf die Nadel auf oder entfernen Sie die Nadel von der Spritze. Entsorgen Sie die verwendete Spritze zusammen mit der Nadel in einem durchstichsicheren Behälter entsprechend den nationalen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

STADA Arzneimittel AG
Stadastraße 2-18
61118 Bad Vilbel
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/22/1691/001
EU/1/22/1691/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

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, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

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

Name und Anschrift der Hersteller des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

UAB Biotechnologinės farmacijos centras Biotechpharma
Moklininku str. 4
08412 Vilnius
Litauen

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Deutschland

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

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

In jedem Mitgliedsland muss der MAH vor Markteinführung das finale Schulungsmaterial mit der zuständigen nationalen Behörde abstimmen.

Der MAH muss sicherstellen, dass in Anlehnung an die Diskussionen und Vereinbarungen mit den zuständigen nationalen Behörden jedes Mitgliedslandes, in welchem Lucentis vermarktet wird, während und nach der Markteinführung, allen Anwender-Zentren, in welchen Lucentis erwartungsgemäß eingesetzt wird, ein aktuelles Informationspaket für Patienten zur Verfügung gestellt wird.

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

- Packungsbeilage
- Vorbereitung für eine Behandlung mit Lucentis
- Welche Schritte folgen einer Behandlung mit Lucentis
- Maßgebliche Anzeichen und Symptome schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, einschließlich erhöhter Augeninnendruck, intraokulare Entzündung, Netzhautablösung und Einriss der Retina und infektiöser Endophthalmitis
- Wann wird ein Arztbesuch dringend empfohlen

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

PACKUNG MIT DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ximluci 10 mg/ml Injektionslösung
Ranibizumab

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche mit 0,23 ml Lösung enthält 2,3 mg Ranibizumab (10 mg/ml).
2,3 mg/0,23 ml

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

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

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

1 Durchstechflasche mit 0,23 ml
Einzeldosis für Erwachsene: 0,5 mg/0,05 ml.
Überschüssige Menge ist zu verwerfen.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intravitreale Anwendung.

Nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt.

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

Die 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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

STADA Arzneimittel AG
Stadastraße 2-18
61118 Bad Vilbel
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/22/1691/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

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

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

PACKUNG MIT DURCHSTECHFLASCHE + FILTERKANÜLE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ximluci 10 mg/ml Injektionslösung
Ranibizumab

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche mit 0,23 ml Lösung enthält 2,3 mg Ranibizumab (10 mg/ml).
2,3 mg/0,23 ml

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

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

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

1 Durchstechflasche mit 0,23 ml, 1 Filterkanüle.
Einzeldosis für Erwachsene: 0,5 mg/0,05 ml.
Überschüssige Menge ist zu verwerfen.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intravitreale Anwendung

Nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt.

Packungsbeilage beachten.

Die Filterkanüle ist nicht für die Injektion zu verwenden.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

Die 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**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

STADA Arzneimittel AG
Stadastraße 2-18
61118 Bad Vilbel
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/22/1691/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

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

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETTIERUNG

DURCHSTECHFLASCHE

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

Ximluci 10 mg/ml Injektion
Ranibizumab
Intravitreal

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

2,3 mg/0,23 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Ximluci 10 mg/ml Injektionslösung Ranibizumab

ERWACHSENE

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

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. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

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

1. Was ist Ximluci und wofür wird es angewendet?

Was ist Ximluci

Ximluci ist eine Lösung, die ins Auge injiziert wird. Ximluci gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die antineovaskuläre Mittel genannt werden. Die darin enthaltene aktive Substanz wird Ranibizumab genannt.

Wofür wird Ximluci angewendet

Ximluci wird bei Erwachsenen zur Behandlung von verschiedenen Augenerkrankungen angewendet, die zu einer Beeinträchtigung des Sehvermögens führen.

Diese Erkrankungen resultieren aus Schäden der Netzhaut (lichtempfindliche Schicht im hinteren Abschnitt des Auges), die folgende Ursachen haben können:

- Wachstum von undichten, krankhaften Blutgefäßen. Dies wird bei Erkrankungen wie der altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) und der proliferativen diabetischen Retinopathie (PDR, einer Erkrankung, die durch Diabetes verursacht wird) beobachtet. Es kann auch mit einer chorioidalen Neovaskularisation (CNV) aufgrund einer pathologischen Myopie (PM), gefäßähnlichen Streifen, einer zentralen serösen Chorioretinopathie oder einer entzündlichen CNV verbunden sein.
- Makulaödem (Schwellung im Zentrum der Netzhaut). Diese Schwellung kann durch Diabetes (eine Erkrankung, die diabetisches Makulaödem (DMÖ) genannt wird) oder durch eine Verstopfung von retinalen Venen in der Netzhaut (eine Erkrankung, die retinaler Venenverschluss (RVV) genannt wird) hervorgerufen werden.

Wie Ximluci wirkt

Ximluci erkennt und bindet speziell an ein Protein, das vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor A (VEGF-A) genannt wird und im Auge vorhanden ist. Zuviel VEGF-A bewirkt ein krankhaftes Wachstum von Blutgefäßen und eine Schwellung im Auge, was bei Erkrankungen wie AMD, DMÖ,

PDR, RVV, PM und CNV zu einer Beeinträchtigung des Sehvermögens führen kann. Durch seine Bindung an VEGF-A kann Ximluci dessen Aktivität hemmen und dadurch dieses krankhafte Wachstum und die Bildung von Schwellungen verhindern.
Bei solchen Erkrankungen kann Ximluci dabei helfen, Ihr Sehvermögen zu erhalten und in vielen Fällen zu verbessern.

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

Ximluci 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 Ximluci bei Ihnen angewendet wird.

- Ximluci wird als Injektion direkt ins Auge gespritzt. Nach der Behandlung mit Ximluci 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 retinalen 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 Ximluci die geeignete Behandlung für Sie ist, berücksichtigt.

Bitte lesen Sie Abschnitt 4 („Welche Nebenwirkungen sind möglich?“) für ausführlichere Informationen zu Nebenwirkungen, die während der Ximluci-Behandlung auftreten können.

Kinder und Jugendliche (unter 18 Jahren)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ximluci bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen; daher wird eine Anwendung nicht empfohlen.

Anwendung von Ximluci 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 gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für mindestens drei weitere Monate nach der letzten Injektion von Ximluci eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.
- Es liegen keine Erfahrungen über die Anwendung von Ximluci bei Schwangeren vor. Ximluci sollte nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, der mögliche Nutzen überwiegt das mögliche Risiko für das ungeborene Kind. Wenn Sie schwanger sind, vermuten schwanger zu sein oder beabsichtigen schwanger zu werden, fragen Sie vor der Behandlung mit Ximluci Ihren Arzt um Rat.

- Ximluci wird während der Stillzeit nicht empfohlen, da nicht bekannt ist, ob Ximluci in die Muttermilch übergeht. Fragen Sie vor der Behandlung mit Ximluci Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nach der Behandlung mit Ximluci 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 Ximluci angewendet wird

Ximluci 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 in dasselbe Auge sollte mindestens vier Wochen betragen. Alle Injektionen werden Ihnen von Ihrem Augenarzt verabreicht.

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

Die Behandlung beginnt mit einer Injektion von Ximluci pro Monat. Ihr Arzt wird den Zustand Ihres Auges überprüfen und abhängig davon, wie Sie auf die Behandlung ansprechen, entscheiden, ob und wann Sie eine weitere Behandlung benötigen.

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

Ältere Menschen (65 Jahre und älter)

Ximluci kann bei Personen, die 65 Jahre oder älter sind, ohne Dosisanpassung verabreicht werden.

Bevor Sie die Anwendung von Ximluci abbrechen

Wenn Sie in Erwägung ziehen, die Behandlung mit Ximluci abbrechen, besprechen Sie diese Entscheidung bei Ihrem nächsten Termin mit Ihrem Arzt. Ihr Arzt wird Sie beraten und entscheiden, wie lange Sie mit Ximluci 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 Ximluci stammen entweder von dem Arzneimittel selbst, oder können durch die Injektion als solche verursacht werden und betreffen vorwiegend das Auge.

Schwerwiegende Nebenwirkungen:

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten 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)

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

- Erblindung
- Infektion des Augapfels (Endophthalmitis) mit Entzündung des Auginneren

Die Symptome, die dabei möglicherweise auftreten, sind

- Schmerzen oder zunehmende Beschwerden in Ihrem Auge
- Verschlechterung einer Augenrötung
- verschwommenes oder vermindertes Sehvermögen
- eine zunehmende Zahl kleiner Partikel in ihrem Sichtfeld
- erhöhte Lichtsensibilität

Bitte informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn eine dieser Nebenwirkungen bei Ihnen auftritt.

Sonstige Nebenwirkungen:

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten 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
- erhöhter Augeninnendruck

Nicht das Auge betreffende Nebenwirkungen sind

- Halsentzündung, verstopfte Nase, laufende Nase
- Kopfschmerzen
- Gelenkschmerzen

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

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 beeinträchtigende 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

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen
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

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Ximluci aufzubewahren?

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett der Durchstechflasche nach „verw. bis“ oder „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 ungeöffnete Durchstechflasche kann vor Anwendung bis zu 48 Stunden bei Raumtemperatur (25°C) aufbewahrt werden.
- 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 Ximluci enthält

- Der Wirkstoff ist: Ranibizumab. Jeder ml enthält 10 mg Ranibizumab. Jede Durchstechflasche enthält 2,3 mg Ranibizumab in 0,23 ml Lösung. Diese Menge reicht aus, um eine Einzeldosis von 0,05 ml, in der 0,5 mg Ranibizumab enthalten sind, zu verabreichen.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Trehalose-Dihydrat, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Histidin, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke.

Wie Ximluci aussieht und Inhalt der Packung

Ximluci ist eine klare bis leicht opaleszierende, farblose bis leicht bräunliche wässrige Injektionslösung in einer Durchstechflasche (0,23 ml).

Es gibt zwei verschiedene Arten von Packungen:

Packung mit Durchstechflasche

Eine Packung enthält eine Durchstechflasche aus Glas mit Ranibizumab und einem Bromobutyl-Gummistopfen. Die Durchstechflasche ist nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt.

Packung mit Durchstechflasche + Filterkanüle

Eine Packung enthält eine Durchstechflasche aus Glas mit Ranibizumab und einem Bromobutyl-Gummistopfen sowie eine sterile, stumpfe 5-µm-Filterkanüle (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm) zur Entnahme des Flascheninhalts. Alle Einzelteile sind nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

STADA Arzneimittel AG
Stadastraße 2-18
61118 Bad Vilbel
Deutschland

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

België/Belgique/Belgien

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: + 32 4797878

Lietuva

UAB „STADA Baltics“
Tel: + 370 52603926

България

STADA Bulgaria EOOD
Тел.: + 359 29624626

Luxembourg/Luxemburg

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: + 32 4797878

Česká republika

STADA PHARMA CZ s.r.o.
Tel: + 420 257888111

Magyarország

STADA Hungary Kft
Tel.: + 36 18009747

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf: + 45 44859999

Malta

Pharma MT Ltd
Tel: + 356 21337008

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel: + 49 61016030

Nederland

Centrafarm B.V.
Tel.: + 31 765081000

Eesti

UAB „STADA Baltics“
Tel: + 370 52603926

Norge

STADA Nordic ApS
Tlf: + 45 44859999

Ελλάδα

RAFARM A.E.B.E.
Τηλ: +30 2106776550

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH
Tel: + 43 136785850

España

Laboratorio STADA, S.L.
Tel: + 34 934738889

Polska

STADA Poland Sp. z.o.o.
Tel: + 48 227377920

France

EG LABO - Laboratoires EuroGenerics
Tél: + 33 146948686

Portugal

Stada, Lda.
Tel: + 351 211209870

Hrvatska

STADA d.o.o.
Tel: + 385 13764111

România

STADA M&D SRL
Tel: + 40 213160640

Ireland

Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: + 353 52617777

Slovenija

Stada d.o.o.
Tel: + 386 15896710

Ísland

STADA Arzneimittel AG
Sími: + 49 61016030

Slovenská republika

STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.
Tel: + 421 252621933

Italia

EG SpA
Tel: + 39 028310371

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

Latvija

UAB „STADA Baltics“
Tel: + 370 52603926

Suomi/Finland

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike
Puh/Tel: + 358 207416888

Sverige

STADA Nordic ApS
Tel: + 45 44859999

United Kingdom (Northern Ireland)

STADA Arzneimittel AG
Tel: +49 61016030

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 NUR FÜR MEDIZINISCHES FACHPERSONAL BESTIMMT:

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

Wie ist Ximluci vorzubereiten und Erwachsenen zu verabreichen?

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

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

Bei feuchter AMD, bei CNV, bei PDR und bei Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ oder eines Makulaödems aufgrund eines RVV beträgt die empfohlene Dosis für Ximluci 0,5 mg, verabreicht als intravitreale Einzelinjektion. Dies entspricht einem Injektionsvolumen von 0,05 ml. Das Zeitintervall zwischen zwei Injektionen in dasselbe Auge sollte mindestens vier Wochen betragen.

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

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

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

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

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

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

Ximluci und Laserphotokoagulation bei DMÖ und bei einem Makulaödem aufgrund von VAV
Es gibt einige Erfahrungen bei der gleichzeitigen Anwendung von Ximluci mit Laserphotokoagulation. Wenn Ximluci am selben Tag verabreicht wird, sollte die Applikation

frühestens 30 Minuten nach der Laserphotokoagulation erfolgen. Ximluci kann auch bei Patienten angewendet werden, die früher mittels Laserphotokoagulation behandelt worden sind.

Ximluci und Photodynamische Therapie mit Verteporfin bei CNV aufgrund einer PM

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

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

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

Packung mit Durchstechflasche

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

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

- eine sterile 5-µm-Filterkanüle (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm)
- eine sterile 1-ml-Spritze (mit einer 0,05-ml-Markierung)
- eine Injektionskanüle (30G x ½", 0,3 mm x 13 mm)

Diese Medizinprodukte sind nicht in der Ximluci-Packung enthalten.

Packung mit Durchstechflasche + Filterkanüle

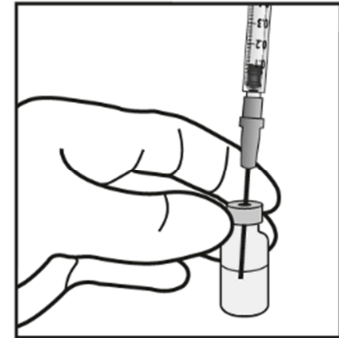
Alle Einzelteile sind steril und nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt. Jedes Einzelteil, dessen Verpackung Zeichen von Beschädigung oder Manipulation aufweist, darf nicht benutzt werden. Die Sterilität kann nicht garantiert werden, sollte die Versiegelung der Einzelteile eine Beschädigung aufweisen.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

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

- eine sterile 5-µm-Filterkanüle (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, beigelegt)
- eine sterile 1-ml-Spritze (mit einer 0,05-ml-Markierung, nicht in der Ximluci-Packung enthalten)
- eine Injektionskanüle (30G x ½", 0,3 mm x 13 mm; nicht in der Ximluci-Packung enthalten)

Um Ximluci für die intravitreale Anwendung bei erwachsenen Patienten vorzubereiten, bitte nachfolgende Instruktionen beachten:

1. Vor dem Aufziehen den Deckel der Durchstechflasche entfernen und das Septum der Durchstechflasche reinigen (z. B. mit einem 70%igen Alkoholtupfer).



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

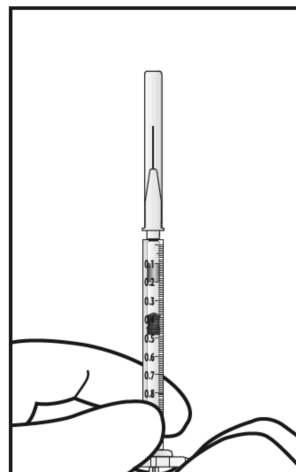
3. Den gesamten Inhalt aus der Durchstechflasche aufziehen, dabei das Gefäß in senkrechter, leicht geneigter Position halten, um die vollständige Entnahme zu erleichtern.



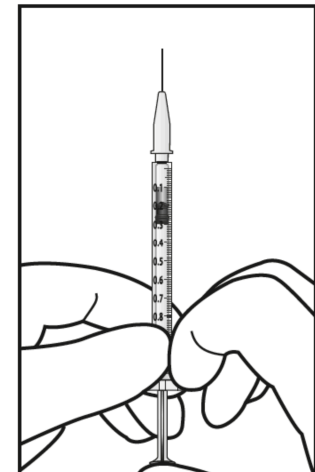
4. Während des Entleerungsvorgangs des Gefäßes den Spritzenstempel ausreichend anziehen, um die Filterkanüle vollständig zu entleeren.

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

6. Eine Injektionskanüle (30G x ½", 0,3 mm x 13 mm) unter sterilen Bedingungen fest auf die Spritze aufstecken.

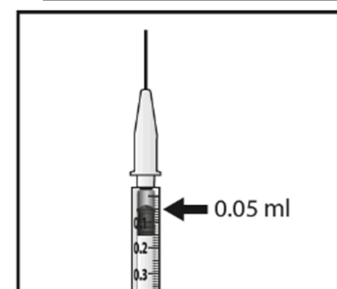


7. Vorsichtig die Schutzkappe von der Injektionskanüle abziehen, ohne dabei die Injektionskanüle von der Spritze abzutrennen.



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

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



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

Die Injektionskanüle sollte 3,5-4,0 mm posterior zum Limbus in den Glaskörper eingebracht werden. Dabei sollte der horizontale Meridian vermieden und in Richtung Bulbusmitte gezielt werden. Danach sollte das Injektionsvolumen von 0,05 ml langsam injiziert werden; bei den nachfolgenden Injektionen muss eine andere Einstichstelle an der Sklera verwendet werden.

Stecken Sie die Kappe nach der Injektion nicht wieder auf die Nadel auf oder entfernen Sie die Nadel von der Spritze. Entsorgen Sie die verwendete Spritze zusammen mit der Nadel in einem durchstichsicheren Behälter entsprechend den nationalen Anforderungen.