OUTLOOK THERAPEUTICS

Lytenava 25 mg/ml Injektionslösung

▼ 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

Lytenava 25 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung enthält 25 mg Bevacizumab gamma*.

Jede Durchstechflasche enthält 7,5 mg Bevacizumab gamma in 0,3 ml Lösung. Diese Menge reicht aus, um eine Einzeldosis von 0,05 ml, in denen 1,25 mg Bevacizumab enthalten sind, zu entnehmen.

* Bevacizumab gamma ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der durch rekombinante DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters hergestellt wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion).

Farblose bis leicht braune Lösung mit einem pH-Wert von 6,1 und einer Osmolalität von 235 – 315 mOsm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Lytenava wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersbedingten Makuladegeneration (*neovascular age-related macular degeneration*, nAMD).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel muss von einer qualifizierten medizinischen Fachkraft mit Erfahrung in der Durchführung intravitrealer Injektionen angewendet werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 1,25 mg, die als intravitreale Injektion alle 4 Wochen (monatlich) verabreicht wird. Dies entspricht einem Injektionsvolumen von 0,05 ml.

Die Behandlung wird mit einer Injektion pro Monat begonnen, bis die maximale Sehschärfe erreicht ist und/oder keine Anzeichen einer Krankheitsaktivität, d. h. keine Veränderung der Sehschärfe oder anderer Anzeichen und Symptome der Erkrankung unter fortgesetzter Behandlung, vorliegen. Die Kinetik der Wirksamkeit von Bevacizumab gamma (siehe Abschnitt 5.1) deutet darauf hin, dass anfangs drei oder mehr aufeinanderfolgende monatliche Injektionen erforderlich sein können. Danach kann das medizinische Fachpersonal die Behandlungsintervalle auf der Grundlage der Krankheitsaktivität, beurteilt anhand der Sehschärfe und/oder der anatomischen Parameter, individualisieren.

Die Kontroll- und Behandlungsintervalle sollen anschließend vom medizinischen Fachpersonal festgelegt werden und auf der Beurteilung der Krankheitsaktivität beruhen, einschließlich klinischer Untersuchungen, Funktionstests oder bildgebender Verfahren (z. B. optische Kohärenztomographie oder Fluoreszenz-Angiographie).

Wenn visuelle und anatomische Befunde darauf hindeuten, dass der Patient von einer Fortsetzung der Behandlung nicht profitiert, soll das Arzneimittel abgesetzt werden. Die Behandlung muss außerdem ausgesetzt werden, wenn dies klinisch angezeigt ist (siehe Abschnitt 4.4).

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten
Bei Patienten ab 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Nierenfunktionsstörung
Bevacizumab gamma wurde bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung nicht untersucht. Die verfügbaren Daten weisen nicht darauf hin, dass bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung eine Dosisanpassung erforderlich ist.

Leberfunktionsstörung
Bevacizumab gamma wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Die verfügbaren Daten weisen nicht darauf hin, dass bei Patienten mit Leberfunktionsstörung eine Dosisanpassung erforderlich ist.

Kinder und Jugendliche
Es gibt keinen relevanten Nutzen von Lytenava bei Kindern und Jugendlichen zur Behandlung von nAMD.

Art der Anwendung

Das Arzneimittel ist nur zur intravitrealen Anwendung bestimmt. Jede Durchstechflasche darf nur zur Behandlung eines einzelnen Auges verwendet werden.

Da das in der Durchstechflasche enthaltene Volumen (0,3 ml) größer als die empfohlene Dosis (0,05 ml) ist, muss ein Teil des in der Durchstechflasche enthaltenen Volumens vor der Anwendung verworfen werden.

Es ist sicherzustellen, dass die Injektion unmittelbar nach der Vorbereitung der Dosis verabreicht wird.

Die intravitreale Injektion muss unter aseptischen Bedingungen durchgeführt werden, einschließlich der Verwendung einer chirurgischen Handdesinfektion, steriler Handschuhe, eines sterilen Abdecktuchs und eines sterilen Lidspreizers (oder gleichwertiger Ausrüstung). Als Vorsichtsmaßnahme soll sterile Ausrüstung zur Durchführung einer Parazentese zur Verfügung stehen. Die Krankengeschichte des Patienten im Hinblick auf Überempfindlichkeitsreaktionen muss vor der Durchführung des intravitrealen Verfahrens sorgfältig überprüft werden (siehe Abschnitt 4.4). Vor der Injektion sollen eine angemessene Anästhesie und ein topisches Breitband-Mikrobizid zur Desinfektion der periokularen Haut, des Augenlids und der Augenoberfläche verabreicht werden.

Die Injektionsnadel soll 3,5 mm bis 4,0 mm hinter dem Limbus in die Glaskörperhöhle eingeführt werden, dabei soll der horizontale Meridian vermieden und mit der Injektionsnadel in Richtung der Bulbusmitte gezielt werden. Das Injektionsvolumen von 0,05 ml wird dann langsam injiziert; nachfolgende Injektionen sollen an unterschiedlichen Stellen der Sklera erfolgen.

Hinweise zur Vorbereitung 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 aktiven oder vermuteten okulären oder periokularen Infektionen.

Aktive intraokulare 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.

Reaktionen im Zusammenhang mit der intravitrealen Injektion

Intravitreale Injektionen wurden mit Endophthalmitis, intraokularer Entzündung und Netzhautablösung/-rissen in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.8). Bei der Anwendung des Arzneimittels ist stets eine angemessene aseptische Injektionstechnik anzuwenden.

Unmittelbar nach der intravitrealen Injektion müssen die Patienten auf einen Anstieg des Augeninnendrucks überwacht werden. Eine geeignete Überwachung kann eine Kontrolle der Perfusion des Sehnervenkopfes oder eine Tonometrie umfassen. Bei Bedarf soll sterile Ausrüstung zur Durchführung einer Parazentese zur Verfügung stehen.
Darüber hinaus müssen die Patienten nach der Injektion überwacht werden, um im Falle des Auftretens einer Infektion eine frühzeitige Behandlung zu ermöglichen.

Die Patienten sind anzuweisen, alle Symptome, wie z. B. Augenschmerzen, Verlust des Sehvermögens, Photophobie, verschwommenes Sehen, Mouches volantes oder Rötung, die auf eine Endophthalmitis oder eines der oben genannten Ereignisse hinweisen, unverzüglich zu melden, um eine rasche und angemessene Behandlung zu ermöglichen.

Anstieg des Augeninnendrucks

Im Zusammenhang mit der Behandlung mit Inhibitoren des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (*vascular endothelial growth factor*, VEGF), einschließlich Bevacizumab gamma, wurde nach der Injektion (bis zu 60 Minuten) ein Anstieg des Augeninnendrucks festgestellt (siehe Abschnitt 4.8). Sowohl der Augeninnendruck als auch die Perfusion des Sehnervenkopfes müssen vor und nach der intravitrealen Injektion mit Lytenava überwacht und entsprechend behandelt werden.

Bei Patienten mit einem schlecht eingestellten Glaukom ist besondere Vorsicht geboten (das Arzneimittel darf nicht injiziert werden,

solange der Augeninnendruck ≥ 30 mmHg beträgt).

Beidseitige Behandlung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Bevacizumab gamma bei gleichzeitiger Verabreichung in beide Augen wurden nicht untersucht. Wird eine beidseitige Behandlung gleichzeitig durchgeführt, könnte dies aufgrund einer erhöhten Exposition zu einem erhöhten Potenzial für unerwünschte Ereignisse führen, sowohl okular als auch systemisch.

Immunogenität

Da es sich um ein therapeutisches Protein handelt, besteht die Möglichkeit einer Immunogenität im Zusammenhang mit Bevacizumab gamma. Die Patienten sollen angewiesen werden, ihren Arzt zu informieren, wenn sie Symptome wie Augenschmerzen oder verstärktes Unwohlsein, zunehmende Augenrötung, verschwommenes Sehen oder vermindertes Sehvermögen, eine erhöhte Anzahl kleiner Partikel im Gesichtsfeld oder eine erhöhte Lichtempfindlichkeit entwickeln.

Gleichzeitige Anwendung anderer Anti-VEGF (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor) Arzneimittel

Es liegen keine Daten über eine gleichzeitige Anwendung von Bevacizumab gamma mit anderen Anti-VEGF-Arzneimitteln im selben Auge vor. Bevacizumab gamma soll nicht gleichzeitig mit anderen Anti-VEGF-Arzneimitteln (systemisch oder okular) angewendet werden.

Aussetzung der Behandlung

In folgenden Fällen soll die Dosis ausgesetzt und die Behandlung bis zur nächsten geplanten Behandlung nicht wieder aufgenommen werden:

- bei Abnahme der bestmöglich korrigierten Sehschärfe (*best-corrected visual acuity*, BCVA) um ≥ 30 Buchstaben im Vergleich zur letzten gemessenen Sehschärfe;
- ein Netzhautabriss;
- eine subretinale Blutung im Zentrum der Fovea oder wenn die Größe der Blutung ≥ 50 % des gesamten Läsionsbereichs beträgt;
- ein Augeninnendruck von ≥ 30 mmHg
- Thromboembolie, einschließlich Myokardinfarkt (MI), akutes Koronarsyndrom (*acute coronary syndrome*, ACS), Schlaganfall, tiefe Venenthrombose (TVT) und Lungenembolie (*pulmonary embolism*, PE)
- innerhalb der vorausgehenden oder nächsten 28 Tage durchgeführte oder geplante Operation im Auge.

Einriss des retinalen Pigmentepithels

Zu den Risikofaktoren im Zusammenhang mit der Entstehung eines Einrisses des retinalen Pigmentepithels nach der Anti-VEGF-Therapie für nAMD gehört eine großflächige und/oder hohe Ablösung des retinalen Pigmentepithels. Bei Beginn der Therapie mit Bevacizumab gamma ist bei Patienten mit diesen Risikofaktoren für Einrisse des retinalen Pigmentepithels Vorsicht geboten.

Rhegmatogene Netzhautablösung oder Makulalöcher

Die Behandlung soll bei Patienten mit rhegmatogener Netzhautablösung oder Auftreten von Makulalöchern im Stadium 3 oder 4 abgebrochen werden.

Systemische Wirkungen nach intravitrealer Anwendung

Nach intravitrealer Injektion von VEGF-Inhibitoren wurde über das Auftreten von nichtokularen Blutungen und arterielle thromboembolische Ereignisse berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Es liegen nur begrenzte Daten zur Sicherheit bei der Behandlung von Patienten mit nAMD vor, die in den vorangegangenen 3 Monaten einen Schlaganfall, transitorische ischämische Attacken oder einen Myokardinfarkt erlitten hatten. Bei der Behandlung solcher Patienten ist Vorsicht geboten.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Aufgrund der Elimination von Bevacizumab sind keine Wechselwirkungen zu erwarten. Bevacizumab gamma soll jedoch nicht gleichzeitig mit anderen systemischen oder okularen Anti-VEGF-Arzneimitteln verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollen während der Behandlung mit Bevacizumab gamma und bei Abbruch der Behandlung mit Bevacizumab gamma für mindestens drei Monate nach der letzten Dosis eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Bevacizumab gamma bei Schwangeren vor. Basierend auf tierexperimentellen Studien mit anderen Anti-VEGF-Arzneimitteln kann die Behandlung mit Bevacizumab gamma ein Risiko für die fötale Entwicklung des menschlichen Embryos darstellen. Daher soll Bevacizumab gamma während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der potenzielle Nutzen überwiegt das potenzielle Risiko für den Fötus.

Stillzeit

Es liegen keine Daten zum Vorhandensein von Bevacizumab gamma in der Muttermilch, zu den Auswirkungen von Bevacizumab gamma auf den gestillten Säugling oder zu den Auswirkungen von Bevacizumab gamma auf die Milchproduktion/-fluss vor. Ein Risiko für das gestillte Neugeborene/den gestillten Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Lytenava verzichtet werden soll. Dabei sind sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es wurden keine Reproduktions- oder Fertilitätsstudien mit Bevacizumab gamma durchgeführt. Es wurde gezeigt, dass die VEGF-Hemmung die Follikelentwicklung, die Gelbkörperfunktion und die Fertilität beeinflusst (siehe Abschnitt 5.3). Auswirkungen auf die Eierstöcke können auf die direkten Auswirkungen der durch VEGF verursachten lokalen Hemmung der aktiven Angiogenese zurückgeführt werden, die in den Eierstöcken in umfangreichem Maße stattfindet.

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

Lytenava hat aufgrund möglicher vorübergehender Sehstörungen nach der intravitrealen Injektion und der damit verbundenen Augenuntersuchung einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten dürfen erst dann wieder Fahrzeuge führen oder Maschinen bedienen, wenn diese vorübergehenden Sehstörungen abgeklungen sind.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die meisten Nebenwirkungen, die nach der Verabreichung von Bevacizumab gamma berichtet wurden, stehen im Zusammenhang mit dem intravitrealen Injektionsverfahren. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Bindehautblutung (5,0 %), Mouches volantes (1,5 %), Augenschmerzen (1,2 %) und erhöhter intraokularer Druck (1,2 %). Weniger häufig berichtete, aber schwerwiegendere Nebenwirkungen waren Anstieg des Augeninnendrucks (0,6 %), vorübergehende Blindheit (0,3 %), Endophthalmitis (0,3 %) und intraokulare Entzündung (0,3 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Insgesamt 341 Patienten aus zwei randomisierten und einer offenen klinischen Studie wurden mit der empfohlenen Dosis von 1,25 mg behandelt. Die in klinischen Studien mit Bevacizumab gamma berichteten Nebenwirkungen sind in Tabelle 1 unten aufgeführt.

Die Nebenwirkungen sind entsprechend den MedDRA-Systemorganklassen aufgeführt. Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die Nebenwirkungen nach Häufigkeit sortiert, wobei die häufigsten Nebenwirkungen zuerst genannt werden. Die Häufigkeitskategorien für jede Nebenwirkung basieren auf der folgenden Konvention: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle 1 auf Seite 3

Tabelle 1 Häufigkeit der Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Endophthalmitis
Erkrankungen des Immunsystems		Iodallergie
Augenerkrankungen	Mouches volantes Augenschmerzen Bindehautblutung	Einriss des retinalen Epithelpigmentes, Glaskörperblutung, Intraokulare Entzündung, Hornhautnarbe, Keratopathie, Keratitis punctata, vorübergehende Blindheit, Glaskörperablösung, Photopsie, Augenbeschwerden, Hornhautabschürfung, Augenreizung, Augenjucken, Trockenes Auge, Okuläre Hyperämie
Untersuchungen	erhöhter intraokularer Druck	

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Arzneimittelklasse-bezogene Nebenwirkungen

Nach intravitrealer Anwendung von VEGF-Inhibitoren besteht ein theoretisches Risiko arterieller thromboembolischer Ereignisse, einschließlich Schlaganfall und Myokardinfarkt. In den klinischen Studien mit Bevacizumab gamma bei Patienten mit nAMD wurde eine niedrige Inzidenzrate arterieller thromboembolischer Ereignisse beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung mit einem größeren als dem empfohlenen Injektionsvolumen kann den Augeninnendruck erhöhen. Im Falle einer Überdosierung muss daher der Augeninnendruck überwacht und, falls dies von der behandelnden medizinischen Fachkraft für notwendig erachtet wird, eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ophthalmika, antineovaskuläre Mittel, ATC-Code: S01LA08

Wirkmechanismus

Bevacizumab-Gamma ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler IgG1-Antikörper (*monoclonal antibody*, mAb), der gegen den humanen vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichtet ist.

Bevacizumab gamma bindet an VEGF und verhindert die Interaktion von VEGF mit seinen Rezeptoren (Flt-1 und KDR) auf der Oberfläche der endothelialen Zellen. Bevacizumab gamma ist ein humaner VEGF-Inhibitor, der an alle Isoformen von VEGF-A bindet und dadurch die Interaktion mit den Rezeptoren VEGFR-1 und VEGFR-2 verhindert. Durch die Hemmung von VEGF-A unterdrückt Bevacizumab gamma die Proliferation von endothelialen Zellen, die Neovaskularisation und die Gefäßpermeabilität. Die Hemmung der Angiogenese hemmt das Wachstum von abnormen Blutgefäßen im hinteren Teil des Auges.

Pharmakodynamische Wirkungen

Neovaskuläre AMD

In der NORSE-TWO-Studie waren die anatomischen Parameter im Zusammenhang mit dem Austreten von Blut und Flüssigkeit, die die choroidale Neovaskularisation (CNV) kennzeichnen, Teil der Beurteilungen der Krankheitsaktivität. Bei Patienten, die monatliche intravitreale Injektionen von 1,25 mg Bevacizumab gamma erhielten, wurde nach 11 Monaten eine mittlere Abnahme der zentralen Netzhautdicke (*central retinal thickness*, CRT) um 119,7 Mikrometer im Vergleich zum Ausgangswert beobachtet.

Immunogenität

Es wurden keine Hinweise auf einen Einfluss von Anti-Wirkstoff-Antikörpern (*antidrug antibodies*, ADA) auf die Pharmakokinetik, Wirksamkeit oder Sicherheit beobachtet, die Daten sind jedoch noch begrenzt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Bevacizumab gamma wurde in zwei randomisierten, multizentrischen, doppelblinden, aktiv kontrollierten Phase-III-Studien (NORSE ONE und NORSE TWO) bei Patienten mit nAMD untersucht. In der Studie NORSE ONE wurden sowohl Patienten mit zuvor behandelten als auch mit unbehandelten Studienaugen aufgenommen, und insgesamt 61 Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert (31 Patienten in der Bevacizumab gamma-Gruppe und 30 Patienten in der Ranibizumab-Gruppe). Das Alter der Patienten lag zwischen 61 und 97 Jahren, mit einem Durchschnittsalter von 79 Jahren; 97 % der Patienten waren über 65 Jahre alt. In der Studie NORSE TWO wurden Patienten mit unbehandelten Studienaugen aufgenommen, und insgesamt 228 Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert (113 Patienten in der Bevacizumab gamma-Gruppe und 115 Patienten in der Ranibizumab-Gruppe). Das Alter der Patienten lag zwischen 54 und 98 Jahren, mit einem Durchschnittsalter von 79 Jahren; 95 % der Patienten waren über 65 Jahre alt.

In beiden Studien wurde Patienten, die zur Behandlung mit Bevacizumab gamma randomisiert wurden, über einen Zeitraum von 12 Monaten monatlich eine Dosis von 1,25 mg mittels intravitrealer Injektion in das Studienauge verabreicht. Patienten, die in die Ranibizumab-Kontrollgruppe randomisiert wurden, wurde über einen Zeitraum von 3 Monaten (d. h. an den Tagen 0, 30 und 60) monatlich und anschließend alle 90 Tage (d. h. an den Tagen 150 und 240) eine Dosis von 0,5 mg mittels intravitrealer Injektion in das Studienauge verabreicht; was einer geringeren Dosierung als der zugelassenen entspricht. Insgesamt wurden zur Beurteilung des primären Endpunktes 5 Injektionen im Ranibizumab-Arm mit 11 Injektionen im Bevacizumab-gamma-Arm verglichen. Der primäre Endpunkt wurde bei der Kontrolle im Monat 11 bewertet, d. h. etwa 30 Tage nach der letzten Bevacizumab-gamma-Dosis und 90 Tage nach der letzten Ranibizumab-Dosis.

Der primäre Endpunkt in beiden Studien war der Anteil der Patienten, die von Studienbeginn bis Monat 11 eine Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) um ≥ 15 Buchstaben erreichten, gemessen anhand des Buchstaben-Scores der Studie zu diabetischer Retinopathie im frühen Behandlungsstadium (*early treatment diabetic retinopathy study*, ETDRS), wobei das primäre Ziel darin bestand, die Wirksamkeit von Bevacizumab gamma in einer nAMD-Population nachzuweisen. Die sekundären Endpunkte bewerteten die Veränderung der mittleren BCVA gegenüber dem Ausgangswert in Monat 11 und den Anteil der Patienten, bei denen die BCVA um weniger als 15 Buchstaben abnahm.

Ergebnisse

Der Anteil der Patienten in der NORSE-ONE-Studie, die von Studienbeginn bis Monat 11 eine Verbesserung der BCVA um ≥ 15 Buchstaben erreichten, betrug in den Bevacizumab-gamma- und Ranibizumab-Gruppen 7,7 % bzw. 20,8 % (Risikounterschied von 13,14 % [95 %-KI = –35,50 %; 7,65 %]). Basierend auf dem primären Endpunkt konnte in der NORSE-ONE-Studie die Überlegenheit von Bevacizumab gamma gegenüber Ranibizumab nicht nachgewiesen werden.

Die NORSE-TWO-Studie erreichte ihren primären Wirksamkeitsendpunkt, und die Wirksamkeit von Bevacizumab gamma wurde nachgewiesen. Der Anteil der Studienteilnehmer, die von Studienbeginn bis Monat 11 eine Verbesserung der BCVA um ≥ 15 Buchstaben erreichten, betrug in den Bevacizumab-gamma- und Ranibizumab-Gruppen 41,7 % bzw. 23,1 % (Risikounterschied von 18,59 % [95-%-KI = 4,42 %; 30,86 %]). Die primäre Wirksamkeitsanalyse zeigte statistische Signifikanz, und zwar zugunsten von Bevacizumab gamma.

Die Wirksamkeit von Bevacizumab gamma wurde durch die Bewertung der Veränderung der mittleren BCVA von Studienbeginn bis Monat 11 weiter untermauert. Der Unterschied zwischen den Behandlungen und das entsprechende 95 %-KI betrugen 3,805 (–0,016; 7,626) BCVA-Buchstaben.

Siehe Tabelle 2 und Abbildung 1

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Bevacizumab gamma eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der neovaskulären AMD gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bevacizumab gamma wird intravitreal verabreicht, um lokale Wirkungen im Auge zu entfalten.

Nach einer Einzeldosis von 2 mg/kg intravenöser Infusion von Bevacizumab gamma bei 45 gesunden männlichen Probanden wurde die höchste Serumkonzentration nach 2 Stunden erreicht. Die geometrischen Mittelwerte für C_{max} und Gesamtexposition (AUC_{0-t}) betrugen 40 µg/ml bzw. 12 148 h•µg/ml.

Im Allgemeinen war die Serum-PK nach intravitrealer Verabreichung von Bevacizumab gamma deutlich niedriger als nach intravenöser Verabreichung. Anhand der generierten klinischen Daten konnten keine pharmakokinetischen Parameter näher charakterisiert werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

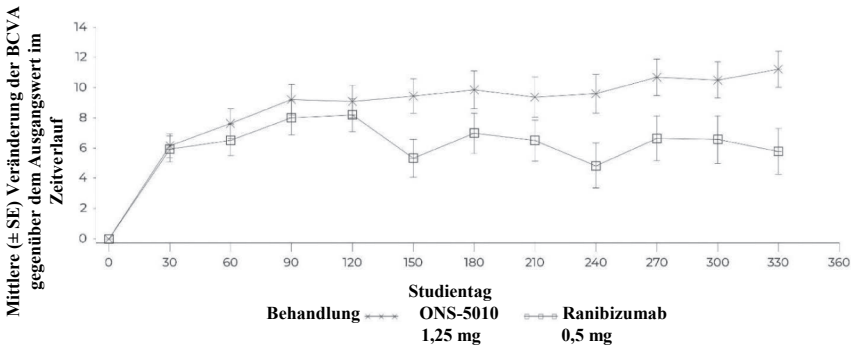
In einer Überprüfung der präklinischen Sicherheitsbewertung von Bevacizumab hatten weibliche Javaneraffen, denen über einen Zeitraum von 13 Wochen zweimal wöchentlich intravenös Bevacizumab verabreicht wurde, bei einer Dosis von ≥ 10 mg/kg ein verringertes Ovarialgewicht und ein mikroskopisches Korrelat des Fehlens von Gelbkörpern, das nach einer vierwöchigen Erholungsphase reversibel war. Auswirkungen auf die Eierstöcke können auf die direkten Auswirkungen der lokalen Hemmung von VEGF auf die aktive Angiogenese zurückgeführt werden, die in den Eierstöcken in umfangreichem Maße stattfindet.

Es liegen keine Daten zur Karzinogenität oder Mutagenität vor.

Tabelle 2 Primäre und sekundäre Wirksamkeitsendpunkte in der Studie NORSE TWO – Responder-Analyse

	Ranibizumab (N = 115)	Bevacizumab gamma (N = 113)
Primärer Endpunkt		
Patienten, die nach 11 Monaten eine Verbesserung um ≥ 15 Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert erreichten, n/N (%)	24/104 (23,1)	45/108 (41,7)
Risikodifferenz		18,59 %
95 %-KI		4,42 %; 30,86 %
Sekundäre Endpunkte		
Mittlere Veränderung der BCVA von Studienbeginn bis Monat 11, Mittelwert (SD)	5,8 (14,80)	11,2 (12,19)
Differenz der Änderung der LS-Mittelwerte		3,805
95 %-KI		–0,016; 7,626
Patienten, die nach 11 Monaten eine Verbesserung um ≥ 10 Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert erreichten, n/N (%)	36/104 (34,6)	61/108 (56,5)
Risikodifferenz		21,87 %
95 %-KI		7,26 %; 34,87 %
Patienten, die nach 11 Monaten eine Verbesserung um ≥ 5 Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert erreichten, n/N (%)	53/104 (51,0)	74/108 (68,5)
Risikodifferenz		17,56 %
95 %-KI		3,15 %; 30,52 %
Patienten, die nach 11 Monaten eine Verschlechterung um < 15 Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert aufwiesen, n/N (%)	86/104 (82,7)	101/108 (93,5)
Risikodifferenz		10,83 %
95 %-KI		1,68 %; 20,44 %

Abbildung 1 NORSE TWO – Veränderung der bestkorrigierten Sehschärfe gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf*



* ONS-5010 (Bevacizumab gamma) wurde über einen Zeitraum von 12 Monaten monatlich verabreicht; Ranibizumab wurde über einen Zeitraum von 3 Monaten einmal pro Monat (d. h. an den Tagen 0, 30 und 60) und anschließend alle 90 Tage (d. h. an den Tagen 150 und 240) verabreicht. Insgesamt wurden zur Beurteilung der Wirksamkeitsendpunkte 5 Injektionen im Ranibizumab-Arm mit 11 Injektionen im ONS-5010-Arm verglichen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat
Dinatriumhydrogenphosphat
α,α-Trehalosedihydrat
Polysorbat 20 (E 432)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank aufbewahren (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.
Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Die ungeöffnete Durchstechflasche kann bis zu 12 Stunden außerhalb des Kühlschranks bei einer Temperatur unter 25 °C aufbewahrt werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Lytenava 25 mg/ml Injektionslösung enthält 0,3 ml Lösung mit 7,5 mg Bevacizumab gamma in einer 2-ml-Durchstechflasche (Typ-1-Glas) mit einem Gummistopfen (Butylkautschuk).

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Lösung soll nach der Entnahme aus dem Kühlschrank und vor der Anwendung visuell überprüft werden. Wenn Partikel sichtbar sind oder eine Trübung zu erkennen ist, darf die Durchstechflasche nicht verwendet werden, und es müssen geeignete Ersatzverfahren eingehalten werden.

Der Inhalt der Durchstechflasche ist steril und nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt. Nicht verwenden, wenn die Verpackung oder die Durchstechflasche beschädigt oder das Verfallsdatum überschritten ist.

Die Durchstechflasche enthält mehr als die empfohlene Dosis von 1,25 mg. Die Injektion des gesamten Volumens der Durchstechflasche könnte zu einer Überdosierung führen. Überschüssiges Arzneimittel und etwaige Luftblasen sollen vor der Injektion sorgfältig aus der Spritze entfernt werden. Die Injektionsdosis muss auf die Dosismarkierung von 0,05 ml eingestellt werden (1,25 mg Bevacizumab gamma). Es ist sicherzustellen, dass die Injektion unmittelbar nach der Vorbereitung der Dosis verabreicht wird.

Wenden Sie zur Durchführung der nachstehenden Vorbereitungsschritte ein aseptisches Verfahren an:

1. Bereiten Sie die intravitreale Injektion mit den folgenden empfohlenen, im Handel erhältlichen Medizinprodukten für den einmaligen Gebrauch vor (nicht enthalten):
   - Sterile 5-µm-Filternadel, 18 Gauge × 1½ Zoll (Mikrofilter aus Acryl-Copolymer; Nadel aus Polycarbonat/Edelstahl 304 oder Äquivalent)
   - Sterile silikonfreie 1-ml-Spritze mit Markierung zur Abmessung von 0,05 ml (Polypropylen/Polyethylen oder Äquivalent)
   - Sterile Injektionsnadel, 30 Gauge × ½ Zoll (Polypropylen/Edelstahl oder Äquivalent)
   - Alkoholtupfer
2. Desinfizieren Sie vor der Entnahme die Außenfläche des Gummistopfens der Durchstechflasche.
3. Setzen Sie die 5-µm-Filternadel unter Anwendung eines aseptischen Verfahrens auf die 1-ml-Spritze auf.
4. Drücken Sie die Filternadel durch die Mitte des Stopfens der Durchstechflasche und stellen Sie sicher, dass die Spitze der Nadel in der Lytenava-Lösung verbleibt, um die Wahrscheinlichkeit für die Entstehung von Luftblasen zu verringern.
5. Ziehen Sie den Inhalt von Lytenava auf, um sicherzustellen, dass eine vollständige Dosis in der Spritze vorbereitet werden kann. Dabei ist die Durchstechflasche aufrecht stehend zu halten und leicht zu neigen, um die Entnahme einer ausreichenden Menge zu erleichtern.
6. Achten Sie darauf, dass der Spritzenkolben beim Aufziehen von Lytenava ausreichend zurückgezogen wird, um die Entnahme einer ausreichenden Menge für die Vorbereitung einer 0,05-ml-Injektion zu gewährleisten.
7. Die Filternadel muss nach Entnahme des Inhalts der Durchstechflasche entsorgt werden und darf nicht für die intravitreale Injektion verwendet werden.
8. Bringen Sie eine sterile Injektionsnadel mit 30 Gauge × ½ Zoll fest an der Spritze an, indem Sie sie fest auf den Spritzenansatz schrauben. Entfernen Sie vorsichtig die Nadelschutzkappe, indem Sie sie gerade abziehen. Wischen Sie die Nadel zu keinem Zeitpunkt ab.
9. Halten Sie die Spritze so, dass die Nadel nach oben zeigt. Wenn Luftblasen vorhanden sind, klopfen Sie vorsichtig mit Ihrem Finger gegen die Spritze, bis die Luftblasen nach oben steigen.
10. Halten Sie die Spritze auf Augenhöhe und schieben den Spritzenkolben vorsichtig vor, bis die Spitze des Spritzenkolbens auf einer Höhe mit der Linie der 0,05-ml-Markierung der Spritze liegt.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Outlook Therapeutics NL B. V.
Strawinskylaan 569
1077XX Amsterdam
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/24/1798/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
27. Mai 2024

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2026

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt