## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Byooviz™ 10 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein ml enthält 10 mg Ranibizumab*. Eine Fertigspritze enthält 0,165 ml, entsprechend 1,65 mg Ranibizumab. Diese Menge reicht aus, um eine Einzeldosis von 0,05 ml, in denen 0,5 mg Ranibizumab enthalten sind, zu verabreichen.

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 0,165 mg Polysorbat 20 (E 432) pro Fertigspritze (0,165 ml), entsprechend 0,005 mg/0,05 ml. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Klare, farblose bis blassgelbe wässrige Lösung.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Byooviz 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) (Venenastverschluss oder Zentralvenenverschluss)
- Behandlung einer Visusbeeinträchtigung infolge einer choroidalen Neovaskularisation (CNV)

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

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

Die Behandlung beginnt mit einer Injektion pro Monat bis bei kontinuierlicher Behandlung der maximale Visus erreicht ist und/oder keine Anzeichen von Krankheitsaktivität, wie etwa eine Veränderung der Sehschärfe sowie andere Krankheitsanzeichen und -symptome, mehr zu erkennen sind. Bei Patienten mit feuchter AMD, DMÖ, 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 Byooviz 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 wenige 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).

*Ranibizumab 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 Ranibizumab am selben Tag verabreicht wird, sollte die Applikation frühestens 30 Minuten nach der Laserphotokoagulation erfolgen. Ranibizumab kann auch bei Patienten angewendet werden, die in der Vergangenheit mittels Laserphotokoagulation behandelt worden sind.

*Ranibizumab 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

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

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

*Ältere Patienten*
Es ist keine Anpassung der Dosis für ältere Patienten erforderlich. Es gibt nur begrenzte Erfahrungen bei Patienten mit DMÖ, die älter als 75 Jahre sind.

*Kinder und Jugendliche*
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ranibizumab bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Vorliegende Daten zu jugendlichen Patienten zwischen 12 und 17 Jahren mit einer Visusbeeinträchtigung infolge einer CNV werden in Abschnitt 5.1 beschrieben.

Art der Anwendung

Fertigspritze zum einmaligen Gebrauch. Nur zur intravitrealen Anwendung. Die Fertigspritze enthält mehr als die empfohlene Dosis von 0,5 mg. Das extrahierbare Volumen der Fertigspritze darf nicht vollständig verabreicht werden. Das überschüssige Volumen muss vor der Injektion entfernt werden. Die Injektion des gesamten Volumens der Fertigspritze kann zu einer Überdosierung führen. Damit Luftblasen zusammen mit dem überschüssigen Arzneimittel ausgetrieben werden, den Kolben vorsichtig hineindrücken, bis die Oberkante unterhalb der Wölbung des Gummistopfens mit der durchsichtigen 0,05-ml-Dosismarkierung übereinstimmt.

Byooviz 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.

Informationen zur Zubereitung von Byooviz, siehe Abschnitt 6.6.

Die Injektionskanüle sollte 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 Injek-

tionen sollten an unterschiedlichen Stellen der Sklera verabreicht werden. Jede Fertigspritze darf nur für die Behandlung eines Auges verwendet werden.

### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
Patienten mit einer bestehenden okularen oder periokularen Infektion bzw. einem Verdacht darauf.
Patienten mit einer bestehenden schweren intraokularen Entzündung.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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 iatrogener traumatischer Katarakt assoziiert sein (siehe Abschnitt 4.8). Ranibizumab 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

Innerhalb der ersten 60 Minuten nach der Injektion von Ranibizumab wurde eine vorübergehende Zunahme des intraokularen Druckes (IOD) 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

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

Aussetzen der Ranibizumab-Behandlung

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

- Verminderung der bestmöglich korrigierten Sehschärfe (*best corrected visual acuity* BCVA) von ≥ 30 Buchstaben im Vergleich zur zuletzt gemessenen Sehstärke;
- intraokularer Druck von ≥ 30 mmHg;
- Einriss der Retina;
- Subretinale Blutung, bei der das Zentrum der Fovea betroffen ist oder die Größe der Blutung ≥ 50 % der gesamten betroffenen Läsion beträgt;
- durchgeführte oder geplante intraokulare Operation innerhalb der vergangenen oder kommenden 28 Tage.

Retinaler Pigmentepitheleinriss

Zu den Risikofaktoren, die nach einer anti-VEGF-Therapie bei feuchter AMD 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 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 Hb (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 irreversiblem, 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).

Warnhinweise bezüglich sonstiger Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält 0,165 mg Polysorbat 20 (E 432) pro Fertigspritze (0,165 ml), entsprechend 0,005 mg/0,05 ml. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, ob bei Ihnen in der Vergangenheit schon einmal eine allergische Reaktion beobachtet wurde.

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine formalen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

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

Zur gleichzeitigen Anwendung von Laserphotokoagulation und Ranibizumab 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

Sehr begrenzte Daten weisen darauf hin, dass Ranibizumab in geringen Mengen in die Muttermilch übergehen kann. Es ist nicht bekannt, ob Ranibizumab Auswirkungen auf gestillte Neugeborene/Kinder hat. Als Vorsichtsmaßnahme wird das Stillen während der Anwendung von Ranibizumab nicht empfohlen.

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 (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

| | |
|---|---|
| *Sehr häufig* | Nasopharyngitis |
| *Häufig* | Harnwegsinfektion* |

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

| | |
|---|---|
| *Häufig* | Anämie |

Erkrankungen des Immunsystems

| | |
|---|---|
| *Häufig* | Hypersensitivitätsreaktionen |

Psychiatrische Erkrankungen

| | |
|---|---|
| *Häufig* | Angstzustände |

Erkrankungen des Nervensystems

| | |
|---|---|
| *Sehr häufig* | Kopfschmerzen |

Augenerkrankungen

| | |
|---|---|
| *Sehr häufig* | Vitritis, Glaskörperabhebung, Einblutungen in die Retina, Beeinträchtigung der Sehfähigkeit, Augenschmerzen, „Fliegende Mücken“ (Mouches volantes), Bindehautblutung, Augenirritation, Fremdkörpergefühl im Auge, verstärkter Tränenfluss, Blepharitis, trockenes Auge, okuläre Hyperämie, Pruritus des Auges. |
| *Häufig* | Netzhautdegeneration, Funktionsstörungen der Retina, Netzhautablösung, Netzhauteinriss, Abhebung des retinalen Pigmentepithels, Einriss des retinalen Pigmentepithels, Visusverschlechterung, Glaskörperblutung, Funktionsstörungen des Glaskörpers, Uveitis, Iritis, Iridozyklitis, Katarakt, subkapsuläre Katarakt, Trübung der hinteren Linsenkapsel, Keratitis punctata, Abrasio corneae, Reizzustand der Vorderkammer, Verschwommensehen, Blutungen an der Injektionsstelle, Einblutungen ins Auge, Konjunktivitis, allergische Konjunktivitis, Augentränen, Photopsie, Photophobie, Augenbeschwerden, Augenlidödem, Augenlidschmerzen, Hyperämie der Konjunktiva. |
| *Gelegentlich* | Erblindung, Endophthalmitis, Hypopyon, Vorderkammerblutung, Keratopathie, Irisadhäsion, Ablagerungen auf der Kornea, Ödeme der Kornea, Striae der Kornea, Schmerzen an der Injektionsstelle, Reizungen an der Injektionsstelle, abnormes Gefühl im Auge, Reizungen des Augenlids. |
| *Nicht bekannt* | Retinale Vaskulitis**, retinale okklusive Vaskulitis** |

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

| | |
|---|---|
| *Häufig* | Husten |

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

| | |
|---|---|
| *Häufig* | Übelkeit |

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

| | |
|---|---|
| *Häufig* | Allergische Reaktionen (Hautausschlag, Urtikaria, Pruritus, Erythem) |

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

| | |
|---|---|
| *Sehr häufig* | Arthralgie |

Untersuchungen

| | |
|---|---|
| *Sehr häufig* | Erhöhung des Augeninnendrucks |

[#] Nebenwirkungen wurden definiert als unerwünschte Ereignisse (bei mindestens 0,5 Prozentpunkten der Patienten), welche häufiger (mindestens 2 Prozentpunkte) bei mit 0,5 mg Ranibizumab behandelten Patienten auftraten als bei jenen der Kontrollgruppe (Scheininjektion oder Verteporfin-PDT).

* nur in der DMÖ-Population beobachtet.

** aus Meldungen nach der Markteinführung

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 thromboembolische 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 thromboembolische 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 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

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

Byooviz 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.

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.

Siehe Tabelle 1 und Abbildung 1

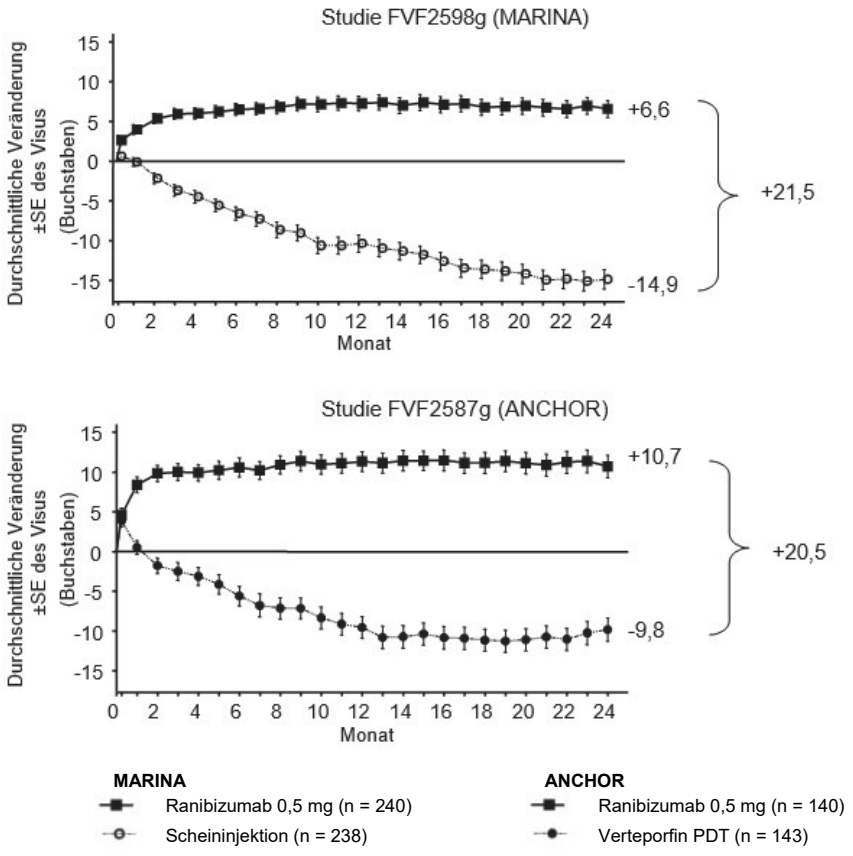
Die Ergebnisse aus beiden Studien zeigen, dass eine fortdauernde Behandlung mit Ranibizumab auch für Patienten, die im ersten Behandlungsjahr ≥ 15 Buchstaben der bestmöglich korrigierten Sehschärfe

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

| | | FVF2598g (MARINA) | | FVF2587g (ANCHOR) | |
|---|---|---|---|---|---|
| Messgröße | Monat | 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)**



(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 mit Ranibizumab behandelten Patienten in 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.

Siehe Tabelle 2 und Abbildung 2

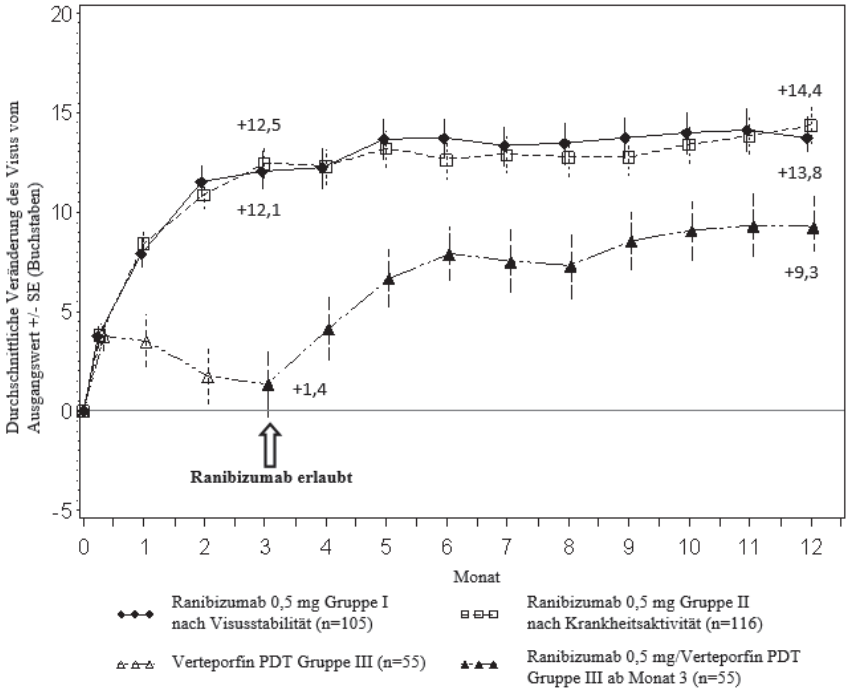
**Tabelle 2 Ergebnisse in Monat 3 und 12 (RADIANCE)**

| | Gruppe I Ranibizumab 0,5 mg „Visusstabilität" (n = 105) | Gruppe II Ranibizumab 0,5 mg „Krankheitsaktivität" (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<br>Median | 4,6<br>4,0 | 3,5<br>2,5 | N/A 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.

Siehe Tabelle 3 und Abbildung 3

Beim Vergleich von Ranibizumab mit der Scheininjektions-Kontrolle in Monat 2 wurden übereinstimmende Behandlungseffekte in der Gesamtpopulation und in den nach Ätiologie unterschiedenen Subgruppen beobachtet:

Siehe Tabelle 4

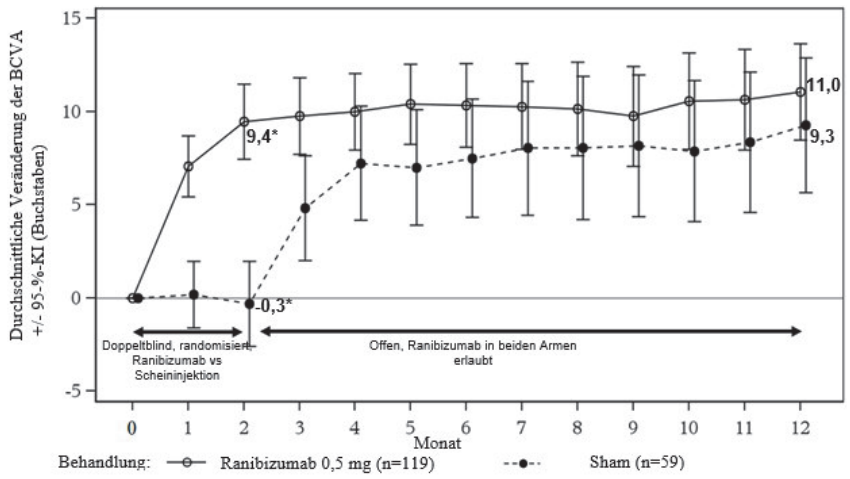
In der pivotalen Studie G2301 (MINERVA) erhielten fünf jugendliche Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit einer Visusbeeinträchtigung infolge einer CNV eine offene Behandlung mit initial 0,5 mg Ranibizumab, gefolgt von einem individuellen Behandlungsschema wie bei der Erwachsenenpopulation. Die 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.

**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 Ausgangwert oder einem Erreichen von 84 Buchstaben in Monat 2 | 31,4 % | 12,3 % |
| Patienten, die nicht > 15 Buchstaben zwischen Ausgangwert 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)

**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

*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.

Siehe Abbildung 4

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 µm jedoch nicht von der Behandlung mit Ranibizumab zu profitieren.

Siehe Tabelle 5

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 Nutzengewinn gegenüber der Kontrollgruppe beobachtet. Für andere Teilbewertungen dieses Fragebogens konnten keine Behandlungsunterschiede festgestellt werden.

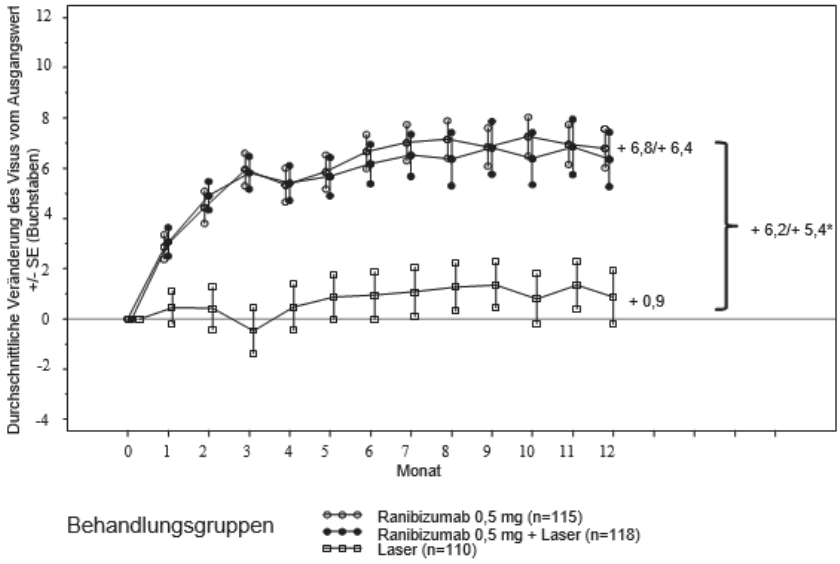
Das in der 24-monatigen Extensionsstudie beobachtete Langzeit-Sicherheitsprofil von Ranibizumab deckt sich mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Ranibizumab.

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 ver-

**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

**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 %.

abreicht. 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.

Siehe Tabelle 6

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]).

Siehe Tabelle 7

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.

**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

**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.

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 (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.

Siehe Tabelle 8, Abbildung 5 und Abbildung 6 auf Seite 10

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.

Siehe Tabelle 9 auf Seite 10

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.

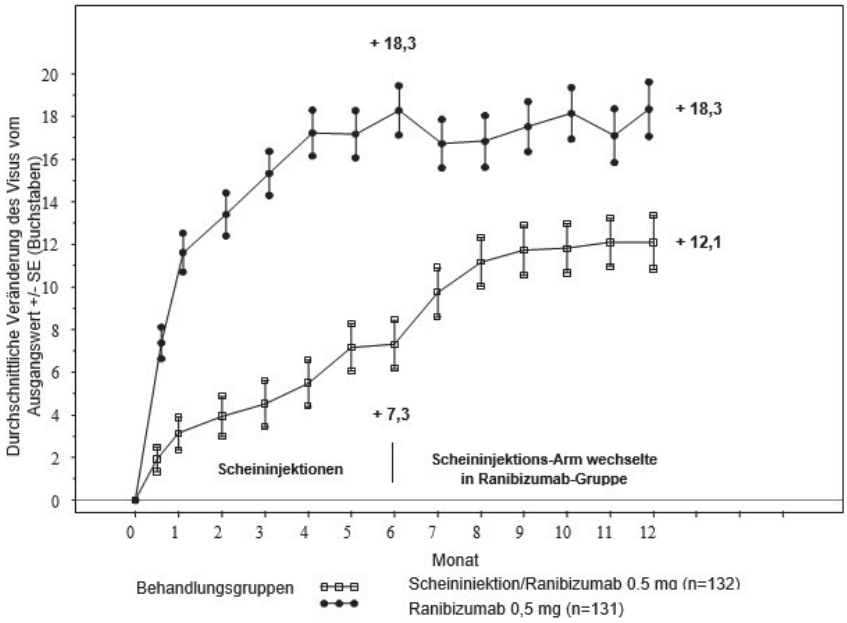
Das langfristige Sicherheitsprofil von Ranibizumab, welches in den 24-Monatsstudien

**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 |

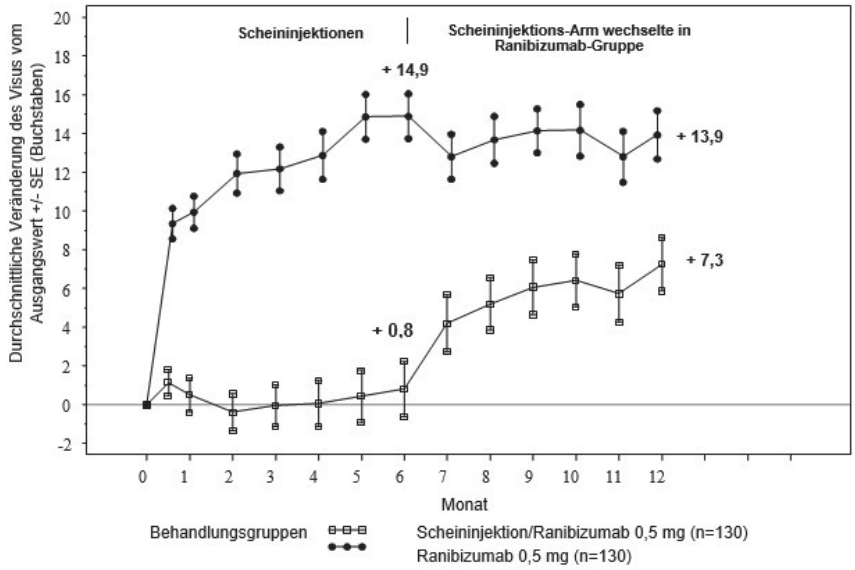
[a] $p < 0,0001$ für beide Studien

**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

**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).

beobachtet wurde, deckt sich mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Ranibizumab.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Ranibizumab eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei neovaskulärer AMD, bei einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ, bei einer Visusbeeinträchtigung infolge eines Makulaödems aufgrund eines RVV und bei einer Visusbeeinträchtigung infolge einer CNV sowie bei diabetischer Retinopathie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen). Zudem hat die Europäische Arzneimittel-Agentur für Byooviz eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in den folgenden pädiatrischen Altersklassen für ROP gewährt: reife Neugeborene, Säuglinge, Kinder und Jugendliche.

## 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 nahe legt, dass die Linsenveränderungen die Folge einer schweren Entzündung waren. Unabhängig von der Dosis wurde nach intravitrealen Injektionen eine vorübergehende Erhöhung des Augeninnendrucks beobachtet.

Mikroskopische Veränderungen im Auge waren auf die Entzündung zurückzuführen und wiesen nicht auf degenerative Prozesse hin. Granulomatöse entzündliche Veränderungen wurden in der Sehnervenpapille festgestellt. In der Genesungsphase nahmen diese Veränderungen im hinteren Segment ab und bildeten sich in einigen Fällen komplett zurück.

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

Es sind keine Daten zur Kanzerogenität oder Mutagenität verfügbar.

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

Das Fehlen von Ranibizumab-vermittelten Effekten auf die embryofetale 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 embryofetalen Entwicklung an gesunden trächtigen Tieren durchgeführt wurden und die Durchgängigkeit der Plazenta für ein Fab-Fragment durch eine Erkrankung (wie z. B. Diabetes) modifiziert werden könnte, sollten die Studienergebnisse mit Vorsicht beurteilt werden.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

α,α-Trehalose-Dihydrat
Histidinhydrochlorid-Monohydrat
Histidin
Polysorbat 20 (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

38 Monate

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.
Die Fertigspritze in der versiegelten Schale im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Die ungeöffnete Schale kann vor Anwendung bis zu 1 Woche bei einer Temperatur nicht über 30 °C aufbewahrt werden.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Fertigspritze mit 0,165 ml steriler Lösung mit einem Gummistopfen, einer durchsichtigen 0,05-ml-Dosismarkierung und einer abnehmbaren Spritzenkappe mit einer manipulationssicheren, festen Versiegelung mit einer Spitzenkappe aus Gummi sowie einem Luer-Lock-Adapter. Die Fertigspritze ist silikonölfrei, verfügt über einen Kolben und eine Fingerauflage und ist in einer versiegelten Schale verpackt.

Die Packung enthält eine Fertigspritze.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Fertigspritze ist steril und nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt. Die Fertigspritze darf nicht verwendet werden, wenn die Packung eine Beschädigung aufweist oder manipuliert wurde.

Zur Vorbereitung von Byooviz für die intravitreale Anwendung bitte die Gebrauchsanweisung beachten. Vor Anwendung der Fertigspritze sind alle Anweisungen aufmerksam zu lesen.

Das Öffnen der versiegelten Schale und alle anschließenden Schritte müssen 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).
Für die intravitreale Injektion ist eine sterile Injektionskanüle der Größe 30 G × ½ Zoll zu verwenden (nicht im Lieferumfang enthalten).

***Hinweis: Die sterile Injektionskanüle (30 G × ½ Zoll) ist nicht in der Packung enthalten.***

***Hinweis: Die Dosis muss auf 0,05 ml eingestellt werden.***

Die Fertigspritze enthält mehr als die empfohlene Dosis von 0,5 mg. Das überschüssige Volumen muss vor der Injektion entfernt werden.

Siehe Schrittanweisung

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Samsung Bioepis NL B. V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Niederlande

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/21/1572/003

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
18. August 2021
Datum der letzten Erneuerung der Zulassung: 26. Mai 2026

| | |
|---|---|
| **Schritt 1: Vorbereitung** | • Stellen Sie sicher, dass Ihre Packung eine sterile Fertigspritze in einer versiegelten Schale enthält.<br>• Bewahren Sie die Fertigspritze bis zur Verwendung in der sterilen Schale auf.<br>• Ziehen Sie die Abdeckung von der Schale ab und nehmen Sie die Fertigspritze unter Einhaltung einer aseptischen Vorgehensweise heraus. |
| **Schritt 2: Kontrollieren der Fertigspritze** | • Byooviz soll farblos bis hellgelb sein.<br>– **Verwenden** Sie die Fertigspritze **nicht,** wenn Sie Folgendes feststellen**:**<br>– Sichtbare Schwebeteilchen, Trübung oder Verfärbung.<br>– Die Spritze ist beschädigt.<br>– Die Spritzenkappe ist nicht vollständig geschlossen.<br>– Wenn die Spritze senkrecht auf Augenhöhe gehalten wird und das graue Gummi im transparenten Teil der Spritzenkappe sichtbar ist, ist dies ein Hinweis darauf, dass die Spritze manipuliert wurde.<br>***Hinweis: Der Kolben ist vollständig oder teilweise am Gummistopfen befestigt. Versuchen Sie nicht, den Kolben am Gummistopfen zu befestigen.*** |
| **Schritt 3: Entfernen der Spritzenkappe** | • Schrauben Sie die Spritzenkappe ab (**nicht** abziehen oder abbrechen), indem Sie die Spritze in einer Hand halten und die Spritzenkappe mit Daumen und Zeigefinger der anderen Hand lösen. |
| **Schritt 4: Anbringen der Kanüle** | • Befestigen Sie eine sterile Injektionskanüle der Größe 30 G × ½ Zoll an der Spritze, indem Sie sie fest in den Luer-Lock-Ansatz hineindrehen.<br>• Ziehen Sie die Nadelkappe behutsam in gerader Richtung ab, wenn Sie für die Injektion von Byooviz bereit sind..<br>***Hinweis: Die Kanüle auf keinen Fall abwischen.*** |

*Fortsetzung der Schrittanweisung auf Seite 12*

*Fortsetzung der Schrittanweisung*

| | |
|---|---|
| **Schritt 5: Entfernen von Luftblasen** | • Halten Sie die Spritze senkrecht, sodass die Kanüle nach oben weist.<br>• Wenn Luftblasen zu sehen sind, klopfen Sie behutsam mit dem Finger an die Spritze, bis die Luftblasen nach oben steigen.<br>***Hinweis: Ziehen Sie den Kolben nicht zurück, damit die Sterilität des Produkts nicht beeinträchtigt wird.*** |
| **Schritt 6: Luftblasen entweichen lassen und Dosis einstellen** | • Halten Sie die Spritze auf Augenhöhe.<br>• Suchen Sie die **durchsichtige Dosismarkierung**.<br>• Drücken Sie den Kolben vorsichtig hinein, bis die **Oberkante unterhalb der Wölbung** des Gummistopfens mit der durchsichtigen 0,05-ml-Dosismarkierung übereinstimmt..<br>• **Möglicherweise spüren Sie einen Widerstand**, wenn der Gummistopfen die Dosismarkierung erreicht. Der Widerstand zeigt an, dass das richtige Dosisvolumen von Byooviz erreicht ist. |
| **Schritt 7: Injektion** | • Die Injektion muss unter aseptischen Bedingungen vorgenommen werden.<br>• Führen Sie die Kanüle in die Injektionsstelle ein.<br>• Injizieren Sie das Produkt langsam, bis der Gummistopfen den Boden der Spritze erreicht hat, damit die gesamte 0,05-ml-Dosis verabreicht wird.<br>• Für nachfolgende Injektionen muss eine andere Stelle der Sklera verwendet werden. |
| **Schritt 8: Entsorgung** | ***Hinweis: Nach der Injektion die Kappe nicht mehr auf die Kanüle aufsetzen oder die Kanüle von der Spritze abnehmen.***<br>***Es besteht die Gefahr einer Nadelstichverletzung.***<br>Die Fertigspritze ist nur für den Einmalgebrauch bestimmt. Werden aus einer Fertigspritze mehrere Dosen entnommen, kann das Risiko für eine Kontamination und eine daraus resultierende Infektion ansteigen.<br>Entsorgen Sie nicht verwendetes Arzneimittel oder die verwendete Spritze zusammen mit der Kanüle in einem durchstichsicheren Behälter und entsprechend den nationalen Anforderungen. |

## 10. STAND DER INFORMATION

August 2026

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

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

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