

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lucentis 10 mg/ml solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un ml contient 10 mg de ranibizumab*. Chaque flacon contient 2,3 mg de ranibizumab dans 0,23 ml de solution. Cette quantité est suffisante pour permettre de délivrer une dose unique de 0,05 ml contenant 0,5 mg de ranibizumab aux patients adultes et une dose unique de 0,02 ml contenant 0,2 mg de ranibizumab pour les prématurés.

*Le ranibizumab est un fragment d'anticorps monoclonal humanisé produit dans des cellules *d'Escherichia coli* par la technologie de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable

Solution aqueuse, limpide, incolore à jaune-brun pâle.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Lucentis est indiqué chez les adultes dans:

- Le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).
- Le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD).
- Le traitement de la rétinopathie diabétique proliférante (RDP).
- Le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR).
- Le traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC).

Lucentis est indiqué chez les prématurés dans :

- Le traitement de la rétinopathie du prématuré (RP) avec atteinte de la zone I (stade 1+, 2+, 3 ou 3+), zone II (stade 3+) ou la AP-RP (forme agressive postérieure de la rétinopathie du prématuré).

4.2 Posologie et mode d'administration

Lucentis doit être administré par un ophtalmologiste qualifié ayant l'expérience des injections intravitréennes.

Posologie

Chez les adultes

La dose recommandée de Lucentis chez les adultes est de 0,5 mg, administrée en une injection intravitréenne unique. Cette dose correspond à un volume d'injection de 0,05 ml. L'intervalle entre deux doses injectées dans le même œil doit être d'au moins quatre semaines.

Le traitement chez les adultes sera initié avec une injection par mois jusqu'à ce que l'acuité visuelle maximale soit atteinte et/ou jusqu'à l'absence de signe d'activité de la maladie, c'est-à-dire pas de changement de l'acuité visuelle ni des autres signes et symptômes de la maladie sous traitement continu. A l'initiation, chez les patients atteints de DMLA, d'OMD, RDP et d'OBVR ou d'OVCR, au moins trois injections mensuelles consécutives peuvent être nécessaires.

Ensuite, les intervalles de suivi et de traitement doivent être déterminés par le médecin et être basés sur l'activité de la maladie, évaluée par la mesure de l'acuité visuelle et/ou des critères anatomiques.

Si, selon l'avis du médecin, les critères visuels et anatomiques indiquent que le traitement continu n'est pas bénéfique pour le patient, Lucentis devra être arrêté.

Le suivi de l'activité de la maladie peut inclure des examens cliniques, des tests fonctionnels ou des techniques d'imagerie, comme la tomographie à cohérence optique ou l'angiographie à la fluoroscénine.

Si les patients sont traités selon un protocole « treat-and-extend », une fois l'acuité visuelle maximale atteinte et/ou qu'il n'y a plus de signe d'activité de la maladie, les intervalles de traitement peuvent être étendus progressivement jusqu'à réapparition de signes d'activité de la maladie et/ou de baisse visuelle. L'intervalle de traitement ne doit pas être prolongé de plus de deux semaines à la fois dans les cas de DMLA mais pourra être prolongé d'un mois à la fois dans les cas d'OMD. Dans les cas de RDP et d'OBVR ou d'OVCR, les intervalles de traitement peuvent également être allongés graduellement, cependant les données sont insuffisantes pour conclure sur la durée de ces intervalles. Si des signes d'activité de la maladie réapparaissent, l'intervalle de traitement doit être réduit en conséquence.

Le traitement de la baisse visuelle due à une NVC doit être déterminé de façon individualisée pour chaque patient en se basant sur l'activité de la maladie. Certains patients pourront ne nécessiter qu'une injection au cours des 12 premiers mois, d'autres pourront nécessiter un traitement plus fréquent, y compris des injections mensuelles. Dans les NVC secondaires à une myopie forte (MF), seulement une ou deux injections pourront être nécessaires pour de nombreux patients au cours de la première année (voir rubrique 5.1).

Lucentis et photocoagulation au laser dans l'OMD et dans l'œdème maculaire secondaire à l'OBVR
Des données concernant l'administration concomitante de Lucentis et d'une photocoagulation au laser sont disponibles (voir rubrique 5.1). Si les deux traitements sont réalisés le même jour, Lucentis doit être administré au moins 30 minutes après la photocoagulation au laser. Lucentis peut être administré aux patients ayant été traités précédemment par photocoagulation au laser.

Lucentis et thérapie photodynamique par la vertéporfine dans la NVC secondaire à une MF
Il n'existe pas de données concernant l'administration concomitante de Lucentis et de la vertéporfine.

Chez les prématurés

La dose recommandée de Lucentis chez les prématurés est de 0,2 mg administrée par injection intravitréenne. Cette dose correspond à un volume d'injection de 0,02 ml. Chez les prématurés le traitement de la RP est initié par une injection unique dans chaque œil et peut être administré bilatéralement le même jour. Au total, jusqu'à trois injections par œil peuvent être administrées au cours des six mois d'initiation du traitement s'il y a des signes d'activité de la maladie. La plupart des patients (78%) de l'étude clinique RAINBOW à 24 semaines ont reçu une injection par œil. Les patients traités par du 0,2 mg dans cette étude clinique n'ont pas eu besoin de traitement supplémentaire dans l'étude d'extension à long terme ayant permis de suivre les patients jusqu'à l'âge de cinq ans (voir rubrique 5.1). L'administration de plus de trois injections par œil n'a pas été étudiée. L'intervalle entre deux doses injectées dans le même œil doit être d'au moins quatre semaines.

Populations particulières

Insuffisance hépatique

Lucentis n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Cependant, aucune précaution particulière n'est nécessaire pour cette population.

Insuffisance rénale

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Patients âgés

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés. L'expérience chez les patients âgés de plus de 75 ans présentant un OMD est limitée.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Lucentis chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans pour d'autres indications que celle de la rétinopathie du prématuré n'ont pas été établies. Les données disponibles chez les patients adolescents âgés de 12 à 17 ans ayant une baisse visuelle due à une NVC sont décrites en rubrique 5.1 mais aucune recommandation concernant la posologie ne peut être apportée.

Mode d'administration

Flacon à usage unique réservé à la voie intravitréenne.

Le volume contenu dans le flacon (0,23 ml) étant plus important que la dose recommandée (0,05 ml chez les adultes et 0,02 ml chez les prématurés), une partie du volume contenu dans le flacon doit être éliminée avant l'administration.

Lucentis doit être contrôlé visuellement avant l'administration pour vérifier l'absence de particules et de changement de coloration.

Pour toute information concernant la préparation de Lucentis, voir rubrique 6.6.

La procédure d'injection doit être réalisée en conditions d'asepsie, incluant la désinfection chirurgicale des mains, le port de gants stériles, l'utilisation d'un champ stérile et d'un spéculum à paupières stérile (ou équivalent) et la possibilité d'effectuer une paracentèse stérile (si nécessaire). Les antécédents médicaux du patient relatifs aux réactions d'hypersensibilité doivent être attentivement évalués avant de procéder à l'administration intravitréenne (voir rubrique 4.4). Une anesthésie appropriée et un antibactérien local à large spectre pour désinfecter la peau autour de l'œil, la paupière et la surface oculaire doivent être administrés avant l'injection, conformément à la pratique locale.

Chez les adultes

Chez les adultes l'aiguille pour injection doit être introduite 3,5-4,0 mm en arrière du limbe dans la cavité vitréenne, en évitant le méridien horizontal et en visant le milieu du globe oculaire. Le volume de 0,05 ml peut alors être injecté ; un point d'injection scléral différent doit être utilisé lors des injections ultérieures.

Population pédiatrique

Pour le traitement des prématurés la seringue de haute précision à faible volume doit être utilisée avec l'aiguille d'injection (30G x ½") fournie dans le kit VISISURE (voir aussi rubrique 6.6).

Chez les prématurés, l'aiguille d'injection doit être introduite dans l'œil 1,0 à 2,0 mm en arrière du limbe avec l'aiguille orientée vers le nerf optique. Le volume d'injection de 0,02 ml peut alors être délivré.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Patients présentant une infection oculaire ou périoculaire active ou suspectée.

Patients présentant une inflammation intraoculaire active sévère.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Réactions liées aux injections intravitréennes

Les injections intravitréennes, y compris celles de Lucentis, ont été associées à des endophtalmies, des inflammations intraoculaires, des décollements rhegmatogènes de la rétine, des déchirures de la rétine et des cataractes traumatiques iatrogènes (voir rubrique 4.8). Des techniques d'injection aseptiques appropriées doivent toujours être utilisées lors de l'administration de Lucentis. De plus, les patients doivent être surveillés au cours de la semaine suivant l'injection pour permettre un traitement précoce en cas d'infection. Les patients doivent être informés que tout symptôme évocateur d'une endophtalmie ou de l'un des événements mentionnés ci-dessus doit être signalé sans délai.

Elévarions de la pression intraoculaire

Chez les adultes des élévarions transitoires de la pression intraoculaire (PIO) ont été observées dans les 60 minutes suivant l'injection de Lucentis. Des élévarions prolongées de la PIO ont également été observées (voir rubrique 4.8). La pression intraoculaire ainsi que la perfusion de la tête du nerf optique doivent être surveillées et prises en charge de manière appropriée.

Les patients doivent être informés des symptômes de ces effets indésirables potentiels et doivent être alertés sur le fait qu'ils doivent informer leur médecin s'ils développent des signes tels que des douleurs oculaires ou une gêne accrue, une rougeur de l'œil s'aggravant, une vision trouble ou diminuée, une augmentation du nombre de petites taches dans leur champ visuel ou une augmentation de la sensibilité à la lumière (voir rubrique 4.8).

Traitement bilatéral

Les données limitées sur l'utilisation de Lucentis en traitement bilatéral (y compris des injections le même jour) ne suggèrent pas une augmentation du risque d'événements indésirables systémiques par rapport à un traitement unilatéral.

Immunogénicité

Avec Lucentis, il existe un risque d'immunogénicité. Compte tenu du risque potentiel d'exposition systémique accrue chez les sujets ayant un OMD, une augmentation du risque de développer une hypersensibilité ne peut être exclue dans cette population de patients. En cas d'aggravation d'une inflammation intraoculaire, les patients doivent également être informés de la nécessité de signaler cette aggravation dans la mesure où elle peut être un signe clinique de la formation d'anticorps intraoculaires.

Utilisation simultanée avec d'autres médicaments anti-VEGF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire)

Lucentis ne doit pas être administré simultanément à d'autres traitements anti-VEGF systémiques ou oculaires.

Interruption du traitement par Lucentis chez les adultes

Le traitement doit être interrompu et ne doit pas être réitéré avant le prochain traitement prévu dans les cas suivants :

- diminution de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) d'au moins 30 lettres par rapport à la dernière évaluation de l'acuité visuelle ;
- pression intraoculaire ≥ 30 mmHg ;
- déchirure rétinienne ;
- hémorragie sous-rétinienne impliquant le centre de la fovéa ou lorsque la taille de l'hémorragie est supérieure ou égale à 50 % de la surface totale de la lésion ;
- chirurgie intraoculaire effectuée au cours des 28 jours précédents ou prévue au cours des 28 jours à venir.

Déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien

Les facteurs de risque associés au développement d'une déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien lors du traitement par un agent anti-VEGF de la DMLA néovasculaire et potentiellement des autres formes de NVC incluent un décollement étendu et/ou profond de l'épithélium pigmentaire rétinien. La prudence est de rigueur lors de l'instauration d'un traitement par le ranibizumab chez des patients présentant ces facteurs de risque de déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien.

Décollement rhegmatogène de la rétine ou trous maculaires chez les adultes

Le traitement doit être arrêté chez les sujets présentant un décollement rhegmatogène de la rétine ou des trous maculaires de stade 3 ou 4.

Population pédiatrique

Les mises en garde et précautions chez les adultes s'appliquent également aux prématurés atteints de RP. La tolérance à long terme chez les prématurés atteints de RP a été étudiée dans l'étude d'extension RAINBOW jusqu'à l'âge de cinq ans. Le profil de tolérance de ranibizumab 0,2 mg au cours de l'étude d'extension était en accord avec celui observé dans l'étude principale à 24 semaines (voir rubrique 4.8).

Populations chez lesquelles les données sont limitées

Les données concernant le traitement de patients présentant un OMD dû au diabète de type 1 sont limitées. Lucentis n'a pas été étudié chez les patients ayant précédemment reçu des injections intravitréennes, ni chez les patients présentant des infections systémiques actives ou des pathologies oculaires concomitantes telles que décollement de la rétine ou trou maculaire. Les données sont limitées concernant le traitement par Lucentis chez les patients diabétiques dont le taux d'HbA1c est supérieur à 108 mmol/mol (12%) et il n'existe pas de données chez les patients présentant une hypertension non contrôlée. Ce manque de données doit être pris en considération par le médecin au moment de traiter ces patients.

Il n'y a pas de données suffisantes permettant de conclure à un effet de Lucentis chez les patients présentant une OVR associée à une ischémie ayant entraîné une perte irréversible de la vision.

Chez les patients présentant une MF, les données sont limitées concernant l'effet de Lucentis chez les patients en échec de traitement par la thérapie photodynamique par la vertéporfine (vPDT). De plus, bien qu'un effet conséquent ait été observé chez les patients présentant des lésions rétrofovéolaires ou

juxtafovéolaires, les données sont insuffisantes pour conclure à un effet de Lucentis chez les patients présentant une MF avec des lésions extrafovéolaires.

Effets systémiques suite à une utilisation intravitréenne

Des événements systémiques dont des hémorragies non-oculaires et des événements thromboemboliques artériels ont été rapportés après l'administration intravitréenne d'inhibiteurs du VEGF.

Les données concernant la tolérance du traitement chez les patients atteints d'OMD, chez les patients atteints d'œdème maculaire dû à l'OVR et chez les patients atteints de NVC secondaire à une MF et ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire sont limitées. La prudence s'impose lors du traitement de ces patients (voir rubrique 4.8).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude spécifique d'interaction n'a été réalisée.

Pour l'utilisation de Lucentis dans la DMLA néovasculaire et dans la MF en association à la thérapie photodynamique (PDT) par la vertéporfine, voir rubrique 5.1.

Pour le traitement concomitant par photocoagulation au laser et Lucentis dans l'OMD et dans l'OBVR, voir rubriques 4.2 et 5.1.

Dans les études cliniques portant sur le traitement de la baisse visuelle due à l'OMD, l'évolution de l'acuité visuelle ou de l'épaisseur centrale de la rétine (ECR) chez les patients traités par Lucentis, n'était pas impacté par un traitement concomitant par thiazolidinediones.

Population pédiatrique

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge d'avoir des enfants/Contraception chez les femmes

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement.

Grossesse

Il n'existe pas de données cliniques sur l'utilisation du ranibizumab chez la femme enceinte. Les études effectuées chez le singe cynomolgus n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation ou le développement embryonnaire ou foetal (voir rubrique 5.3). L'exposition systémique au ranibizumab est attendue comme très faible après une administration oculaire, mais compte tenu de son mécanisme d'action, le ranibizumab doit être considéré comme potentiellement tératogène et embryo-/fœtotoxique. Par conséquent, le ranibizumab ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que le bénéfice prévisible pour la mère ne l'emporte sur le risque potentiel pour le fœtus. Chez les femmes traitées par le ranibizumab qui envisagent une grossesse, il est recommandé d'attendre au moins 3 mois après la dernière administration de ranibizumab.

Allaitement

Basé sur des données très limitées, ranibizumab peut être excrété dans le lait maternel à des taux bas. Les effets du ranibizumab sur le nourrisson allaité/nouveau-né ne sont pas connus. Par mesure de précaution, l'allaitement n'est pas recommandé durant l'utilisation de Lucentis.

Fertilité

Aucune donnée sur la fécondité n'est disponible.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le traitement peut entraîner des troubles visuels temporaires pouvant affecter l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines (voir rubrique 4.8). Les patients qui présentent de tels signes ne doivent pas conduire ni utiliser de machines jusqu'à la disparition de ces troubles visuels temporaires.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

La majorité des effets indésirables rapportés après l'administration de Lucentis sont liés à la procédure d'injection intravitréenne.

Les effets indésirables oculaires les plus fréquemment rapportés après l'injection de Lucentis sont : des douleurs oculaires, des hyperhémies oculaires, des augmentations de la pression intraoculaire, des hyalites, des décollements du vitré, des hémorragies rétiennes, des troubles visuels, des corps flottants vitréens, des hémorragies conjonctivales, des irritations oculaires, des sensations de corps étranger dans l'œil, des sécrétions lacrymales accrues, des blépharites, des sécheresses oculaires et des prurits oculaires.

Les effets indésirables non oculaires les plus fréquemment rapportés sont des céphalées, des rhinopharyngites et des arthralgies.

Les effets indésirables moins fréquemment rapportés mais plus graves comprennent des endophtalmies, des cécités, des décollements de la rétine, des déchirures rétiennes et des cataractes traumatiques iatrogènes (voir rubrique 4.4).

Les effets indésirables observés après l'administration de Lucentis dans les études cliniques sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Tableau des effets indésirables[#]

Les effets indésirables sont listés par classe de systèmes d'organes et par fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100, < 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1\,000, < 1/100$), rares ($\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$), très rares ($< 1/10\,000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Infections et infestations	
Très fréquents	Rhino-pharyngite
<i>Fréquents</i>	Infections des voies urinaires*
Affections hématologiques et du système lymphatique	
<i>Fréquents</i>	Anémie
Affections du système immunitaire	
<i>Fréquents</i>	Hypersensibilité
Affections psychiatriques	
<i>Fréquents</i>	Anxiété
Affections du système nerveux	
<i>Très fréquents</i>	Céphalées
Affections oculaires	
<i>Très fréquents</i>	Hyalite, décollement du vitré, hémorragie rétinienne, trouble visuel, douleur oculaire, corps flottants vitréens, hémorragie conjonctivale, irritation oculaire, sensation de corps étranger dans l'œil, sécrétion lacrymale accrue, blépharite, sécheresse oculaire, hyperhémie oculaire, prurit oculaire.
<i>Fréquents</i>	Dégénérescence rétinienne, affection de la rétine, décollement de la rétine, déchirure rétinienne, décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien, déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien, baisse de l'acuité visuelle, hémorragie vitréenne, affection vitréenne, uvéite, iritis, iridocyclite, cataracte, cataracte sous-capsulaire, opacification de la capsule postérieure, kératite ponctuée, abrasion de la cornée, effet Tyndall dans la chambre antérieure, vision trouble, hémorragie au point d'injection, hémorragie oculaire, conjonctivite, conjonctivite allergique, sécrétions oculaires, photopsie, photophobie, gêne oculaire, œdème palpébral, douleur palpébrale, hyperhémie conjonctivale.
<i>Peu fréquents</i>	Cécité, endophthalmie, hypopyon, hyphéma, kératopathie, synéchie de l'iris, dépôts cornéens, œdème cornéen, stries cornéennes, douleur au point d'injection, irritation au point d'injection, sensation intraoculaire anormale, irritation palpébrale.
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
<i>Fréquents</i>	Toux
Affections gastro-intestinales	
<i>Fréquents</i>	Nausées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
<i>Fréquents</i>	Réactions cutanées de type allergique (rash, urticaire, prurit, érythème)
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
<i>Très fréquents</i>	Arthralgie
Investigations	
<i>Très fréquents</i>	Augmentation de la pression intraoculaire
#Les effets indésirables ont été définis comme des événements (survenant chez au moins 0,5 % des patients) survenus à une incidence plus élevée (d'au moins 2 %) chez les patients traités par Lucentis 0,5 mg comparativement à ceux recevant le traitement contrôle (injection simulée ou PDT par la vertéporfine).	
* observé uniquement dans la population OMD	

Effets indésirables liés à la classe

Au cours des études de phase III dans la DMLA néovasculaire, la fréquence globale des hémorragies non-oculaires, un effet indésirable potentiellement lié à l'inhibition systémique du VEGF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire) était légèrement augmentée chez les patients traités par ranibizumab. Cependant, il n'existe aucun homogénéité parmi les différentes hémorragies. Il existe un risque théorique d'événements thromboemboliques artériels suite à l'utilisation intravitréenne des inhibiteurs du VEGF, incluant accident cérébrovasculaire et infarctus du myocarde. Un taux d'incidence faible d'événements thromboemboliques artériels a été observé dans les études cliniques menées avec Lucentis chez les patients atteints de DMLA, d'OMD, de RDP, d'OVR et de NVC et aucune différence majeure n'a été constatée entre les groupes traités par le ranibizumab comparativement aux groupes contrôles.

Population pédiatrique

La tolérance de Lucentis 0,2 mg a été étudiée au cours d'une étude clinique sur une période de 6 mois (RAINBOW) dans laquelle 73 prématurés atteints de RP ont été traités avec ranibizumab 0,2 mg (voir rubrique 5.1). Les effets indésirables oculaires rapportés chez plus d'un patient traité avec ranibizumab 0,2 mg ont été les suivants : hémorragie rétinienne et hémorragie conjonctivale. Les effets indésirables non oculaires rapportés chez plus d'un patient traité par ranibizumab 0,2 mg ont été les suivants : rhinopharyngite, anémie, toux, infection des voies urinaires et réactions allergiques. Les effets indésirables établis pour les indications chez l'adulte sont considérés comme applicables chez les prématurés atteints de RP, bien que tous n'aient pas été observés dans l'étude RAINBOW.

La tolérance à long terme chez les prématurés atteints de RP a été étudiée jusqu'à l'âge de cinq ans dans l'étude d'extension RAINBOW et n'a pas mis en évidence de nouveaux signaux relatifs à la tolérance. Le profil de tolérance de ranibizumab 0,2 mg au cours de l'étude d'extension était en accord avec celui observé dans l'étude principale à 24 semaines.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Des cas de surdosage accidentels ont été rapportés au cours des études cliniques dans la DMLA néovasculaire et après la mise sur le marché. Les effets indésirables associés à ces cas étaient une augmentation de la pression intraoculaire, une cécité temporaire, une baisse de l'acuité visuelle, un œdème cornéen, des douleurs cornéennes et des douleurs oculaires. En cas de surdosage, la pression intraoculaire doit être surveillée et traitée si nécessaire par l'ophtalmologiste présent.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments ophtalmologiques, médicament contre la néovascularisation, Code ATC : S01LA04

Mécanisme d'action

Le ranibizumab est un fragment d'anticorps monoclonal humanisé recombinant dirigé contre le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire humain de type A (VEGF-A). Il se lie avec une haute affinité aux isoformes du VEGF-A (p.ex. VEGF₁₁₀, VEGF₁₂₁ et VEGF₁₆₅), empêchant dès lors la

liaison du VEGF-A à ses récepteurs VEGFR-1 et VEGFR-2. La liaison du VEGF-A à ses récepteurs induit une prolifération des cellules endothéliales et une néovascularisation ainsi qu'une perméabilité vasculaire, tous ces facteurs étant considérés comme contribuant à la progression de la forme néovasculaire de la dégénérescence maculaire liée à l'âge, de la myopie forte et des NVC ou à la baisse de vision due soit à un œdème maculaire diabétique soit à un œdème maculaire secondaire à l'OVR chez les adultes et chez les prématurés dans la rétinopathie du prématuré.

Efficacité et sécurité cliniques

Traitements de la DMLA néovasculaire

Dans la DMLA néovasculaire, la tolérance et l'efficacité cliniques de Lucentis ont été évaluées dans trois études randomisées d'une durée de 24 mois, en double insu, contrôlées, comparativement à une injection simulée ou un traitement actif chez des patients atteints de DMLA néovasculaire. Au total, 1 323 patients (879 traités par un traitement actif et 444 par injection simulée) ont été inclus dans ces études.

Dans l'étude FVF2598g (MARINA), 716 patients atteints de DMLA présentant des néovaisseaux choroïdiens visibles minoritaires (« minimally classic ») ou occultes purs ont été randomisés selon un ratio 1 :1 :1 pour recevoir des injections mensuelles de Lucentis 0,3 mg, de Lucentis 0,5 mg ou des injections simulées.

Dans l'étude FVF2587g (ANCHOR), 423 patients atteints de DMLA présentant des néovaisseaux choroïdiens (NVC) à prédominance visible ont été randomisés selon un ratio 1 :1 :1 pour recevoir des injections mensuelles de Lucentis 0,3 mg, de Lucentis 0,5 mg ou une PDT par vertéporfine (lors de l'injection initiale puis tous les 3 mois si l'angiographie à la fluorescéine montrait la persistance ou la réapparition d'une diffusion vasculaire).

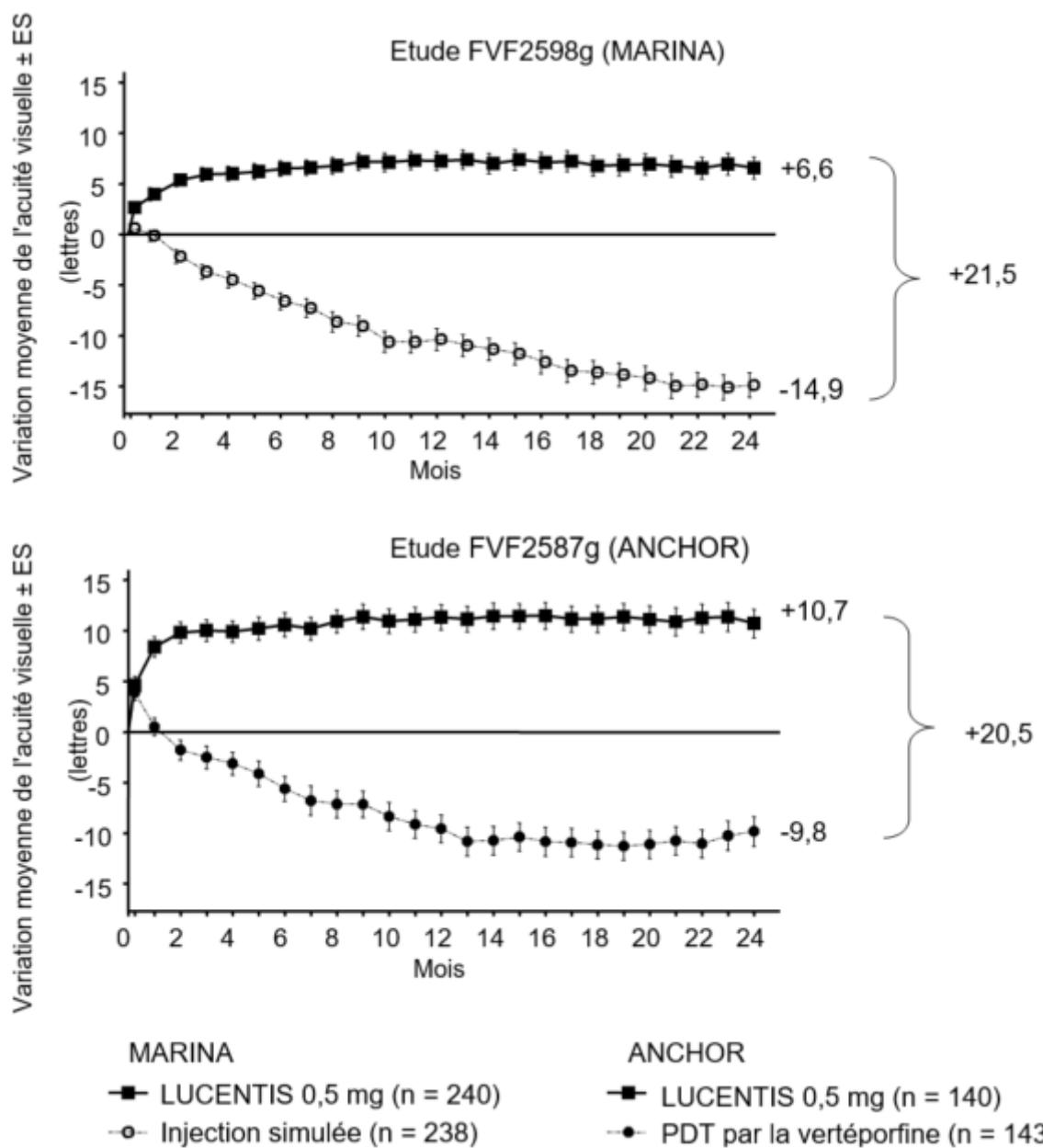
Les résultats principaux sont résumés dans le tableau 1 et dans la figure 1.

Tableau 1 Résultats à 12 mois et à 24 mois dans l'étude FVF2598g (MARINA) et FVF2587g (ANCHOR)

Mesure du résultat	Mois	FVF2598g (MARINA)		FVF2587g (ANCHOR)	
		Injection simulée (n = 238)	Lucentis 0,5 mg (n = 240)	PDT par la vertéporfine (n = 143)	Lucentis 0,5 mg (n = 140)
Perte < 15 lettres d'acuité visuelle (%) ^a (conservation de la vision, critère principal)	Mois 12	62 %	95 %	64 %	96 %
	Mois 24	53 %	90 %	66 %	90 %
Gain ≥ 15 lettres d'acuité visuelle (%) ^a	Mois 12	5 %	34 %	6 %	40 %
	Mois 24	4 %	33 %	6 %	41 %
Variation moyenne de l'acuité visuelle (lettres) (ET) ^a	Mois 12	-10,5 (16,6)	+7,2 (14,4)	-9,5 (16,4)	+11,3 (14,6)
	Mois 24	-14,9 (18,7)	+6,6 (16,5)	-9,8 (17,6)	+10,7 (16,5)

^a p < 0,01

Figure 1 Variation moyenne de l'acuité visuelle à 24 mois dans l'étude FVF2598g (MARINA) et dans l'étude FVF2587g (ANCHOR), par rapport à l'acuité visuelle initiale



Les résultats des deux études montrent que la poursuite du traitement par ranibizumab peut également présenter un bénéfice chez les patients ayant perdu ≥ 15 lettres de meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) au cours de la première année de traitement.

Des bénéfices statistiquement significatifs sur la fonction visuelle rapportés par les patients ont été observés à la fois dans l'étude MARINA et l'étude ANCHOR avec le ranibizumab par rapport au groupe contrôle après évaluation par le NEI VFQ-25.

Dans l'étude FVF3192g (PIER), 184 patients présentant toutes formes de DMLA néovasculaire ont été randomisés selon un ratio 1 :1 :1 pour recevoir des injections de Lucentis 0,3 mg, de Lucentis 0,5 mg ou des injections simulées une fois par mois à raison de 3 doses consécutives, suivies d'une dose administrée une fois tous les 3 mois. A partir du mois 14 de l'étude, les patients recevant des injections simulées avaient la possibilité de recevoir Lucentis, et à partir du mois 19, la fréquence des traitements pouvait être augmentée. Les patients traités par Lucentis dans l'étude PIER ont reçu en moyenne 10 traitements.

Après une augmentation initiale (suivant l'administration de doses mensuelles), l'acuité visuelle des patients a diminué en moyenne avec des administrations trimestrielles, pour revenir à la valeur initiale au mois 12 et cet effet a été conservé à 24 mois chez la plupart des patients traités par le ranibizumab (82 %). Des données limitées recueillies chez des patients du groupe injection simulée traités par Lucentis par la suite suggèrent qu'une initiation précoce du traitement serait associée à une meilleure préservation de l'acuité visuelle.

Les données de deux études (MONT BLANC, BPD952A2308 et DENALI, BPD952A2309) conduites après l'autorisation de mise sur le marché ont confirmé l'efficacité de Lucentis mais n'ont pas démontré d'effet additionnel de l'administration de vertéporfine (PDT par Visudyne) en association avec Lucentis comparativement à l'administration de Lucentis en monothérapie.

Traitemen^t de la baisse visuelle due à une NVC secondaire à une MF

La sécurité et l'efficacité cliniques de Lucentis chez les patients présentant une baisse visuelle due à une NVC secondaire à une MF ont été évaluées sur la base des résultats à 12 mois de l'étude pivot F2301 (RADIANCE), contrôlée, en double insu. Dans cette étude 277 patients ont été randomisés selon un ratio 2:2:1 dans l'un des bras suivants :

- Groupe I (ranibizumab 0,5 mg, avec un schéma de retraitement basé sur un critère de « stabilisation » défini comme une stabilisation de la MAVC par rapport aux deux évaluations mensuelles précédentes).
- Groupe II (ranibizumab 0,5 mg, avec un schéma de retraitement basé sur un critère « d'activité de la maladie » défini par un trouble de la vision attribuable à la présence de liquide intra ou sous-rétinien ou à une diffusion secondaire à des lésions liées à une NVC évalué par tomographie à cohérence optique et/ou angiographie à la fluorescéine).
- Groupe III (vPDT – Les patients étaient autorisés à recevoir un traitement par ranibizumab à partir du 3^{ème} mois).

Dans le groupe II, qui correspond à la posologie recommandée (voir rubrique 4.2), 50,9 % des patients ont nécessité 1 ou 2 injections, 34,5 % ont nécessité 3 à 5 injections et 14,7 % ont nécessité 6 à 12 injections au cours des 12 mois de l'étude. 62,9 % des patients du groupe II n'ont pas nécessité d'injections au cours du second semestre de l'étude.

Les principaux résultats de l'étude RADIANCE sont résumés dans le tableau 2 et dans la figure 2.

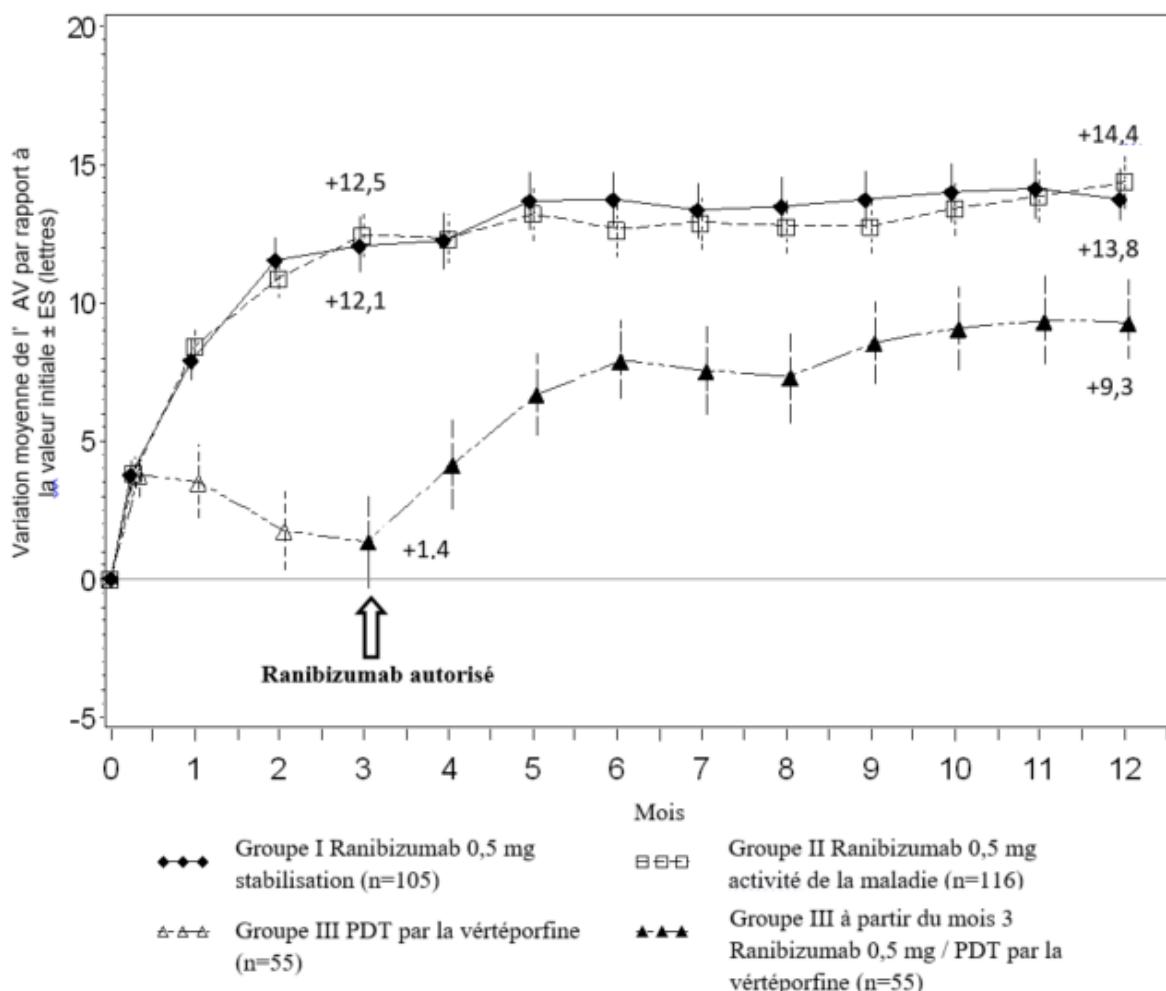
Tableau 2 Résultats à 3 et 12 mois (RADIANCE)

	Groupe I Ranibizumab 0,5 mg « stabilisation de la vision » (n=105)	Groupe II Ranibizumab 0,5 mg « activité de la maladie » (n=116)	Groupe III vPDT ^b (n=55)
Mois 3			
Variation moyenne de la MAVC du mois 1 au mois 3 par rapport aux valeurs initiales ^a (lettres)	+10,5	+10,6	+2,2
Pourcentage de patients ayant gagné: ≥ 15 lettres, ou ayant atteint ≥ 84 lettres de MAVC	38,1 %	43,1 %	14,5 %
Mois 12			
Nombre d'injections jusqu'au mois 12:			
Moyenne	4,6	3,5	N/A
Médiane	4,0	2,5	N/A
Variation moyenne de la MAVC du mois 1 au mois 12 par rapport aux valeurs initiales (lettres)	+12,8	+12,5	N/A
Pourcentage de patients ayant gagné: ≥ 15 lettres, ou ayant atteint ≥ 84 lettres de MAVC	53,3 %	51,7 %	N/A

^a p < 0,00001 comparaison avec le groupe contrôle vPDT

^b Groupe contrôle jusqu'au mois 3. Les patients randomisés dans le groupe vPDT étaient autorisés à recevoir un traitement par ranibizumab à partir du mois 3 (dans le groupe III, 38 patients ont reçu du ranibizumab à partir du mois 3)

Figure 2 Variation moyenne de la MAVC au cours du temps jusqu'à 12 mois (RADIANCE)



L'amélioration de la vision a été accompagnée d'une réduction de l'épaisseur centrale de la rétine.

Dans les bras recevant le traitement par ranibizumab, des bénéfices rapportés par le patient ont été observés par rapport au bras vPDT (valeur de $p < 0,05$) en termes d'amélioration du score composite et de plusieurs sous-échelles (vision générale, vision de près, santé mentale et dépendance) du NEI VFQ-25.

Traitement de la baisse visuelle due à une NVC (autre que secondaire à une MF et à la DMLA néovasculaire)

La sécurité et l'efficacité cliniques de Lucentis chez les patients présentant une baisse visuelle due à une NVC ont été évaluées sur la base des résultats à 12 mois de l'étude pivot G2301 (MINERVA), contrôlée versus une injection simulée, en double insu. Dans cette étude 178 patients adultes ont été randomisés selon un ratio 2:1 pour recevoir:

- du ranibizumab 0,5 mg à l'injection initiale puis un schéma thérapeutique individualisé basé sur l'activité de la maladie, évaluée par la mesure de l'acuité visuelle et/ou des critères anatomiques (c'est-à-dire altération de l'acuité visuelle, présence de fluide intra/sous-rétinien, hémorragie ou diffusion);
- une injection simulée à l'injection initiale puis un schéma thérapeutique individualisé basé sur l'activité de la maladie.

Au mois 2, tous les patients recevaient en ouvert du ranibizumab si besoin.

Les principaux résultats de l'étude MINERVA sont résumés dans le Tableau 3 et dans la Figure 3. Une amélioration de la vision a été observée et elle était accompagnée d'une réduction de l'épaisseur maculaire centrale sur les 12 mois.

Le nombre moyen d'injections sur les 12 mois était de 5,8 dans le bras ranibizumab versus 5,4 chez les patients du bras injection simulée qui pouvaient recevoir du ranibizumab à partir du mois 2. Dans le bras injection simulée, 7 patients sur 59 n'ont pas reçu de traitement par ranibizumab dans l'œil étudié au cours des 12 mois.

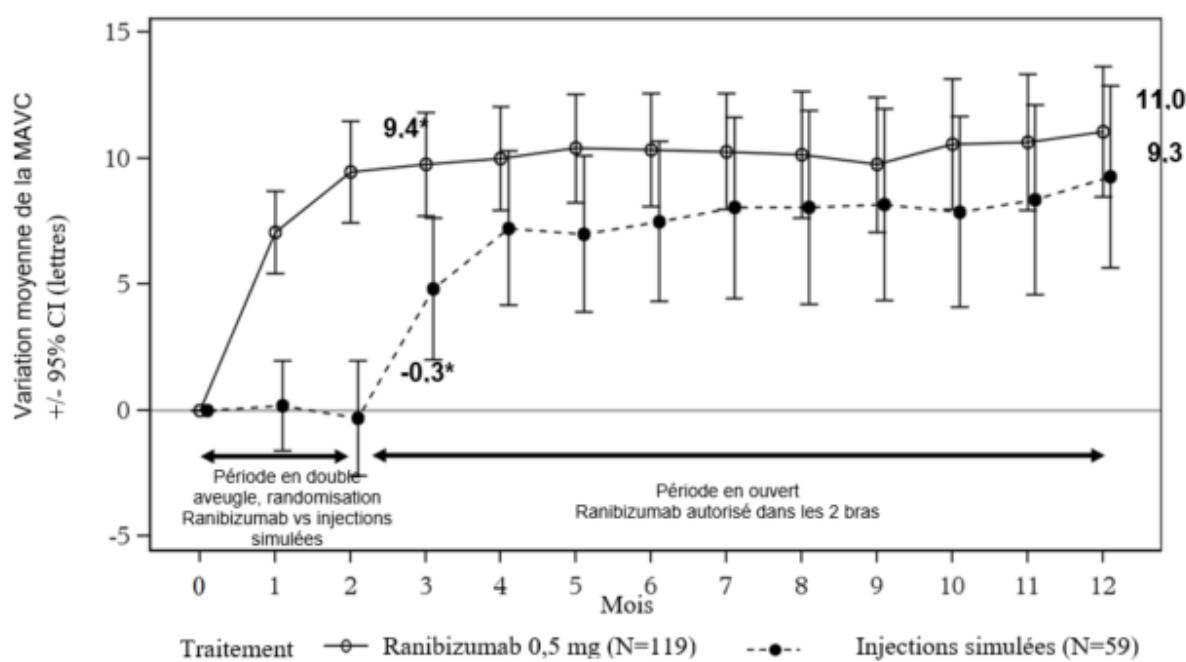
Tableau 3 Résultats au mois 2 (MINERVA)

	Ranibizumab 0,5 mg (n=119)	Injection simulée (n=59)
Variation moyenne de la MAVC au mois 2 ^a par rapport aux valeurs initiales	9,5 lettres	-0,4 lettres
Patients ayant gagné ≥15 lettres par rapport à la valeur initiale ou ayant atteint 84 lettres au mois 2	31,4%	12,3%
Patients n'ayant pas perdu >15 lettres par rapport à la valeur initiale au mois 2	99,2%	94,7%
Réduction de l'EMC ^b au mois 2 ^a par rapport à la valeur initiale	77 µm	-9,8 µm

^a Test unilatéral p<0,001 comparaison avec une injection simulée

^b EMC – épaisseur maculaire centrale

Figure 3 Variation moyenne de la MAVC par rapport aux valeurs initiales au cours du temps jusqu'à 12 mois (MINERVA)



* La moyenne observée de la MAVC peut différer de la moyenne des moindres carrés de la MAVC (applicable seulement au mois 2)

L'effet du traitement a été retrouvé à la fois sur l'ensemble des patients de l'essai et dans les sous-groupes classés selon l'étiologie initiale lors de la comparaison de ranibizumab et de l'injection simulée au mois 2:

Tableau 4 Effet du traitement sur l'ensemble des patients de l'essai et dans les sous-groupes classés selon l'étiologie initiale

Totalité des patients et selon les étiologies initiales	Effet du traitement par rapport à l'injection simulée [lettres]	Nombre de patients [n] (traitement +injection simulée)
Totalité des patients	9,9	178
Stries angioïdes	14,6	27
Choriorétinopathie post-inflammatoire	6,5	28
Choriorétinopathie séreuse centrale	5,0	23
Choriorétinopathie idiopathique	11,4	63
Etiologies diverses ^a	10,6	37

^a comprend différentes étiologies rares non incluses dans les autres sous-groupes

Dans l'étude pivotale G2301 (MINERVA), cinq adolescents âgés de 12 à 17 ans ayant une baisse visuelle secondaire à une NVC ont reçu un traitement par ranibizumab 0,5 mg en ouvert à l'initiation puis un schéma thérapeutique individualisé comme pour les adultes. La MAVC s'est améliorée chez l'ensemble des cinq patients au mois 12 par rapport à la valeur initiale, allant de 5 à 38 lettres (la moyenne étant de 16,6 lettres). L'amélioration de la vision était accompagnée d'une stabilisation ou d'une réduction de l'épaisseur maculaire centrale au cours des 12 mois. Le nombre moyen d'injections de ranibizumab au cours des 12 mois dans l'œil étudié était de 3 (allant de 2 à 5). Au total, le traitement par le ranibizumab a été bien toléré.

Traitement de la baisse visuelle due à l'OMD

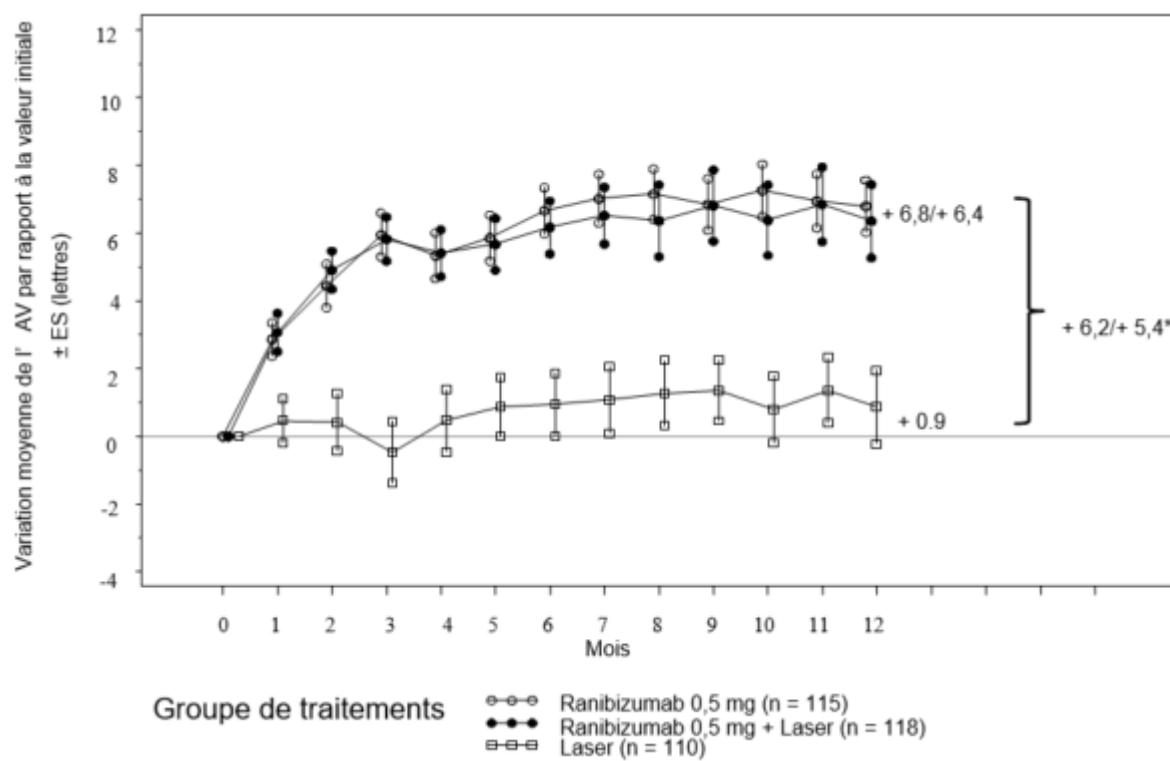
L'efficacité et la tolérance de Lucentis ont été évaluées au cours de trois études randomisées, contrôlées et d'une durée d'au moins 12 mois. Au total, 868 patients (708 patients recevant le traitement actif et 160 patients dans les groupes témoins) ont été inclus dans ces études.

Dans l'étude de phase II D2201 (RESOLVE), 151 patients ont reçu des injections intravitréennes mensuelles de ranibizumab (6 mg/ml, n = 51, 10 mg/ml, n = 51) ou des injections simulées (n = 49). Par rapport aux valeurs initiales, la variation moyenne de la MAVC du mois 1 au mois 12 était de +7,8 ($\pm 7,72$) lettres dans les groupes de patients traités par le ranibizumab (n=102) comparativement à -0,1 ($\pm 9,77$) lettres chez les patients recevant une injection simulée ; Par rapport aux valeurs initiales, la variation moyenne de la MAVC au mois 12 était de 10,3 ($\pm 9,1$) lettres dans les groupes de patients traités par le ranibizumab comparativement à -1,4 ($\pm 14,2$) lettres chez les patients recevant une injection simulée (différence entre les traitements, p<0,0001).

Dans l'étude de phase III D2301 (RESTORE), 345 patients ont été randomisés selon un ratio 1 :1 :1 pour recevoir le ranibizumab 0,5 mg en monothérapie et une photocoagulation au laser simulée, un traitement combiné par ranibizumab 0,5 mg et une photocoagulation au laser ou une injection simulée et une photocoagulation au laser. 240 patients, qui avaient précédemment terminé l'étude RESTORE à 12 mois, ont été inclus dans l'étude d'extension de 24 mois multicentrique en ouvert (RESTORE Extension). Les patients ont été traités par le ranibizumab 0,5 mg *pro re nata* (PRN) dans le même œil que celui sélectionné dans l'étude principale (D2301 RESTORE).

Les principaux résultats sont résumés dans le tableau 5 (RESTORE et Extension) et dans la figure 4 (RESTORE).

Figure 4 Variation moyenne de l'acuité visuelle au cours du temps dans l'étude D2301 (RESTORE)



ET = erreur type de la moyenne

* Différence des moyennes des moindres carrés, $p<0,0001/0,0004$ (test bilatéral de Cochran-Mantel-Haenszel avec stratification)

L'effet à 12 mois a été retrouvé dans la plupart des sous-groupes. Cependant, les patients présentant une MAVC au début de l'étude > 73 lettres et un œdème maculaire avec une épaisseur centrale de la rétine inférieure à $300 \mu\text{m}$ n'ont pas semblé tirer de bénéfice du traitement par le ranibizumab comparativement à la photocoagulation au laser.

Tableau 5 Résultats à 12 mois dans l'étude D2301 (RESTORE) et à 36 mois dans l'étude D2301-E1 (RESTORE Extension)

Résultats au mois 12 exprimés par rapport aux valeurs initiales dans l'étude D2301 (RESTORE)	Ranibizumab 0,5 mg n = 115	Ranibizumab 0,5 mg + photocoagulation au laser n = 118	Photocoagulation au laser n = 110
Variation moyenne de la MAVC du mois 1 au mois 12 ^a (\pm ET)	6,1 (6,4) ^a	5,9 (7,9) ^a	0,8 (8,6)
Variation moyenne de la MAVC au mois 12 (\pm ET)	6,8 (8,3) ^a	6,4 (11,8) ^a	0,9 (11,4)
Gain \geq 15 lettres ou MAVC \geq 84 lettres au mois 12 (%)	22,6	22,9	8,2
Nombre moyen d'injections (Mois 0 à 11)	7,0	6,8	7,3 (simulées)
<hr/>			
Résultats au mois 36 dans l'étude D2301-E1 (RESTORE Extension) exprimés par rapport aux valeurs initiales de l'étude D2301 (RESTORE)	Traités préalablement par ranibizumab 0,5 mg n = 83	Traités préalablement par ranibizumab 0,5 mg + photocoagulation au laser n = 83	Traités préalablement par photocoagulation au laser n = 74
Variation moyenne de la MAVC au mois 24 (ET)	7,9 (9,0)	6,7 (7,9)	5,4 (9,0)
Variation moyenne de la MAVC au mois 36 (ET)	8,0 (10,1)	6,7 (9,6)	6,0 (9,4)
Gain \geq 15 lettres ou MAVC \geq 84 lettres au mois 36 (%)	27,7	30,1	21,6
Nombre moyen d'injections (Mois 12 à 35)*	6,8	6,0	6,5

^a p < 0,0001 pour les comparaisons des bras ranibizumab vs bras photocoagulation au laser.

n dans l'étude D2301-E1 (RESTORE Extension) est le nombre de patients avec une valeur au début de l'étude D2301 (RESTORE) (mois 0) et à la visite du mois 36.

* La proportion de patients qui n'a pas requis de traitement par ranibizumab lors de la phase d'extension était respectivement de 19%, 25% et 20% dans le groupe préalablement traité par le ranibizumab, le groupe préalablement traité par le ranibizumab + laser et le groupe préalablement traité par laser.

Des bénéfices statistiquement significatifs sur la fonction visuelle rapportés par les patients ont été observés avec le traitement par ranibizumab (avec ou sans laser) par rapport au groupe contrôle après évaluation par le NEI VFQ-25. Pour les autres sous-échelles de ce questionnaire, aucune différence entre les traitements n'a pu être établie.

Le profil de tolérance à long terme de ranibizumab observé dans l'étude d'extension de 24 mois est en accord avec le profil de tolérance connu de Lucentis.

Dans l'étude de phase IIIb D2304 (RETAIN), 372 patients ont été randomisés selon un ratio 1:1:1 pour recevoir:

du ranibizumab 0,5 mg avec une photocoagulation au laser concomitante selon un protocole « treat-and-extend » (TE),

du ranibizumab 0,5 mg en monothérapie selon un protocole TE,

du ranibizumab 0,5 mg en monothérapie selon un protocole PRN.

Dans tous les groupes, le ranibizumab a été administré mensuellement jusqu'à ce que la MAVC soit stable lors d'au moins trois évaluations mensuelles consécutives. Dans le protocole TE, le ranibizumab était administré à des intervalles de 2-3 mois. Dans tous les groupes, le traitement mensuel était réinstauré après une diminution de la MAVC due à la progression de l'OMD et poursuivi jusqu'à ce qu'une stabilisation de la MAVC soit de nouveau atteinte.

Le nombre de visites de traitement prévues après les 3 doses initiales, était respectivement de 13 et de 20 pour le protocole TE et le protocole PRN. Avec les deux protocoles TE, plus de 70% des patients ont pu maintenir leur MAVC avec une fréquence moyenne de visite ≥ 2 mois.

Les principaux résultats sont résumés dans le tableau 6.

Tableau 6 Résultats de l'étude D2304 (RETAIN)

Résultat exprimé par rapport aux valeurs initiales	Ranibizumab 0,5 mg TE + laser n = 117	Ranibizumab 0,5 mg TE seul n = 125	Ranibizumab 0,5 mg PRN n = 117
Variation moyenne de la MAVC du mois 1 au mois 12 (ET)	5,9 (5,5) ^a	6,1 (5,7) ^a	6,2 (6,0)
Variation moyenne de la MAVC du mois 1 au mois 24 (ET)	6,8 (6,0)	6,6 (7,1)	7,0 (6,4)
Variation de la MAVC au mois 24 (ET)	8,3 (8,1)	6,5 (10,9)	8,1 (8,5)
Gain ≥ 15 lettres ou MAVC ≥ 84 lettres au mois 24(%)	25,6	28,0	30,8
Nombre moyen d'injections (mois 0 à 23)	12,4	12,8	10,7

^ap < 0,0001 pour l'évaluation de la non infériorité du PRN.

Dans les études dans l'OMD, l'amélioration de la MAVC était accompagnée d'une réduction de la valeur moyenne de l'ECR au cours du temps dans tous les groupes de traitement.

Traitements de la RDP

La sécurité et l'efficacité cliniques de Lucentis chez les patients présentant une RDP ont été analysées dans le Protocole S qui évaluait le traitement par ranibizumab 0,5 mg en injections intra-vitréennes comparé à la photocoagulation panrétinienne (PPR). Le critère primaire était l'évolution moyenne de l'acuité visuelle à 2 ans. De plus, l'évolution de la sévérité de la rétinopathie diabétique (RD) a été étudiée sur la photographie du fond d'oeil en utilisant le score de sévérité de la RD (DRSS).

Le protocol S est une étude de phase III multicentrique, randomisée, contre comparateur actif, parallèle et de non-infériorité dans laquelle 305 patients (394 yeux étudiés) atteints de RDP avec ou sans OMD à l'initiation ont été inclus. L'étude comparait le ranibizumab 0,5 mg en injections intra-vitréennes avec le traitement standard, par PPR. Un total de 191 yeux (48,5%) a été randomisé dans le groupe ranibizumab 0,5 mg et 203 yeux (51,5%) ont été randomisés dans le groupe PPR. Un total de 88 yeux (22,3%) présentait un OMD à l'initiation : 42 (22,0%) et 46 (22,7%) yeux dans les groupes ranibizumab et PPR, respectivement.

Dans cette étude, une évolution moyenne de l'acuité visuelle à 2 ans était +2,7 lettres dans le groupe ranibizumab vs -0,7 lettres dans le groupe PPR. La différence des moyennes des moindres carrés était de 3,5 lettres (IC95% : [0,2 ; 6,7]).

Une amélioration ≥ 2 grades du DRSS à 1 an a été observée chez 41,8% des yeux traités avec le ranibizumab (n=189) vs 14,6% des yeux traités avec la PPR (n=199). La différence estimée entre le ranibizumab et le laser était de 27,4% (IC95% : [18,9 ; 35,9]).

Table 7 Amélioration ou détérioration ≥ 2 ou ≥ 3 grades du DRSS à 1 an dans le Protocole S (Méthode LOCF)

Evolution depuis l'initiation	Protocole S		
	Ranibizumab 0,5 mg (N=189)	PPR (N=199)	Différence en proportion (%), IC
Amélioration ≥ 2 grades			
n (%)	79 (41,8%)	29 (14,6%)	27,4 (18,9; 35,9)
Amélioration ≥ 3 grades			
n (%)	54 (28,6%)	6 (3,0%)	25,7 (18,9; 32,6)
Détérioration ≥ 2 grades			
n (%)	3 (1,6%)	23 (11,6%)	-9,9 (-14,7; -5,2)
Détérioration ≥ 3 grades			
n (%)	1 (0,5%)	8 (4,0%)	-3,4 (-6,3; -0,5)

DRSS = score de sévérité de la rétinopathie du diabétique, n = nombre de patients qui connaissent cette évolution lors de la visite, N = nombre total d'yeux dans l'étude.

A 1 an dans le groupe ranibizumab du Protocole S, l'amélioration ≥ 2 grades du DRSS était concordante dans les yeux non atteints d'OMD (39,9%) et dans ceux atteints d'OMD à l'initiation (48,8%).

Une analyse des données du protocole S à 2 ans a démontré que 42,3% (n=80) des yeux dans le groupe ranibizumab ont présenté une amélioration par rapport à l'inclusion ≥ 2 grades du DRSS comparé à 23,1% des yeux (n=46) du groupe PPR. Dans le groupe ranibizumab, une amélioration ≥ 2 grades du DRSS par rapport à l'initiation a été observée dans 58,5% (n=24) des yeux atteints d'OMD à l'initiation et 37,8% (n=56) des yeux non atteints d'OMD.

Le DRSS a aussi été évalué dans trois études distinctes, contrôlées, de phase III, dans l'OMD (ranibizumab 0,5 mg PRN vs laser) incluant un total de 875 patients, dont environ 75% d'origine asiatique. Lors d'une méta-analyse de ces études, dans le sous-groupe de patients ayant une rétinopathie diabétique non proliférante (RDNP) modérément sévère ou plus sévère à l'initiation, parmi les 315 patients ayant des scores DRSS quantifiables, une amélioration ≥ 2 grades de DRSS à 12 mois a été observée chez 48,4% des patients traités par ranibizumab (n=192) vs 14,6% chez les patients traités par laser (n=123). La différence estimée entre le ranibizumab et le laser était de 29,9% (IC 95% [20,0, 39,7]). Parmi les 405 patients atteints de RDNP modérée ou de meilleur stade avec un DRSS quantifiable, une amélioration ≥ 2 grades du DRSS a été observée chez 1,4% et 0,9% des patients des groupes traités par ranibizumab et par laser, respectivement.

Traitements de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à l'OVR

La sécurité et l'efficacité cliniques de Lucentis chez les patients présentant une baisse visuelle due à un œdème maculaire secondaire à l'OVR ont été évaluées au cours des études BRAVO et CRUISE, études randomisées, contrôlées, en double insu, ayant inclus respectivement des patients présentant une OBVR (n = 397) et une OVCR (n = 392). Dans les deux études, les patients ont reçu soit des injections de 0,3 mg ou 0,5 mg de ranibizumab soit des injections simulées. Après 6 mois, les patients du groupe témoin ayant reçu des injections simulées ont été traités par ranibizumab 0,5 mg.

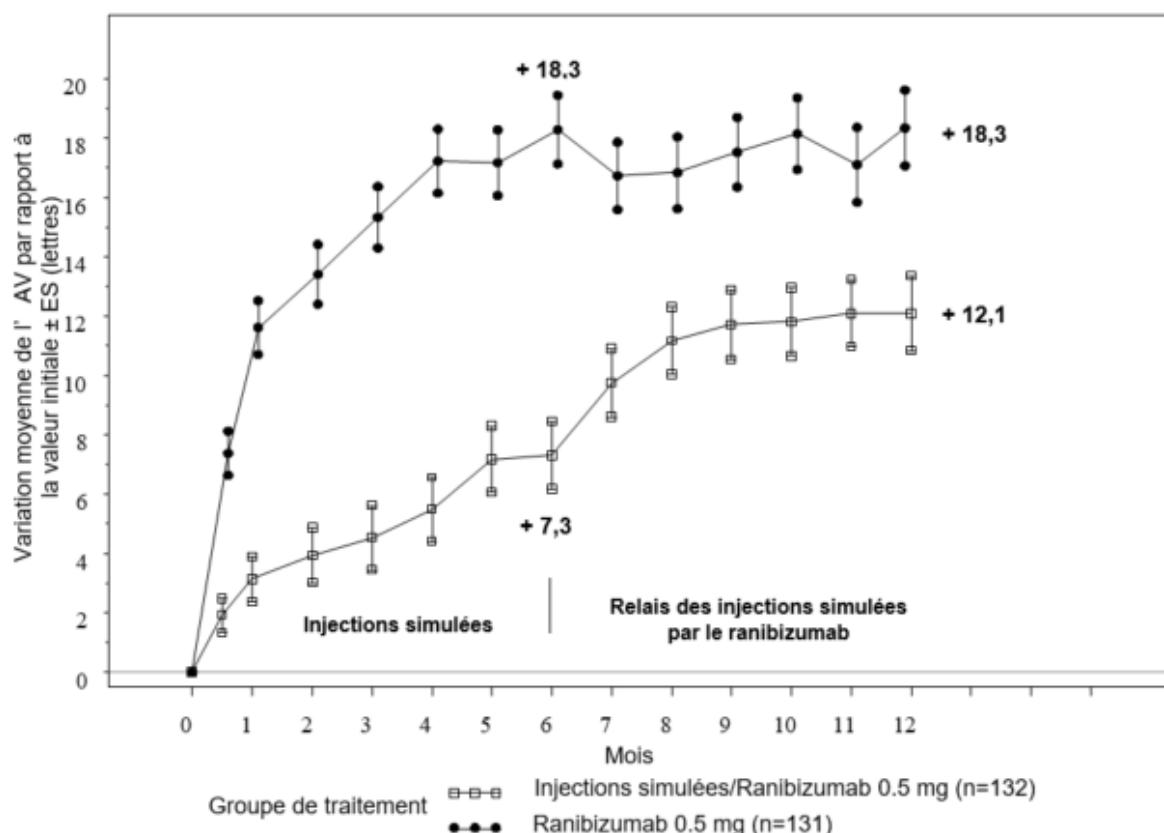
Les principaux résultats des études BRAVO et CRUISE sont résumés dans le tableau 8 et dans les figures 5 et 6.

Tableau 8 Résultats à 6 et 12 mois (BRAVO et CRUISE)

	BRAVO		CRUISE	
	Injections simulées/Luentis 0,5 mg (n = 132)	Luentis 0,5 mg (n = 131)	Injections simulées/Luentis 0,5 mg (n = 130)	Luentis 0,5 mg (n = 130)
Variation moyenne de l'acuité visuelle à 6 mois ^a (lettres) (ET) (critère principal)	7,3 (13,0)	18,3 (13,2)	0,8 (16,2)	14,9 (13,2)
Variation moyenne de la MAVC à 12 mois (lettres) (ET)	12,1 (14,4)	18,3 (14,6)	7,3 (15,9)	13,9 (14,2)
Gain ≥ 15 lettres d'acuité visuelle à 6 mois ^a (%)	28,8	61,1	16,9	47,7
Gain ≥ 15 lettres d'acuité visuelle à 12 mois (%)	43,9	60,3	33,1	50,8
Pourcentage de patients ayant reçu le traitement de secours laser au cours des 12 mois	61,4	34,4	NA	NA

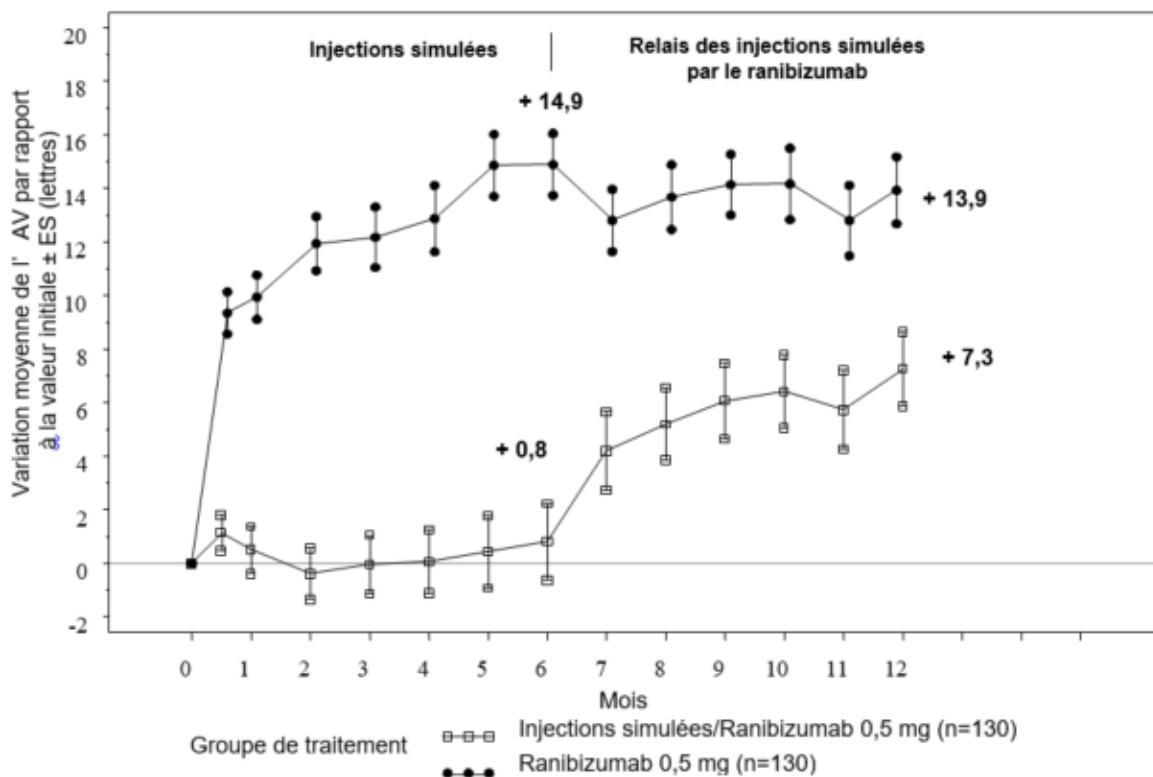
^ap < 0,0001 pour les deux études

Figure 5 Variation moyenne de la MAVC au cours du temps à 6 et 12 mois (BRAVO)



ES = erreur standard

Figure 6 Variation moyenne de la MAVC au cours du temps à 6 et à 12 mois (CRUISE)



ES = erreur standard

Dans les deux études, l'amélioration de la vision a été accompagnée d'une réduction continue et significative de l'œdème maculaire, objectivée par la mesure de l'épaisseur rétinienne centrale.

Patients présentant une OVCR (étude CRUISE et étude d'extension HORIZON) : Les patients traités par des injections simulées au cours des 6 premiers mois et qui ont par la suite reçu du ranibizumab n'ont pas atteint un gain d'acuité visuelle au mois 24 (~ 6 lettres) comparable à celui des patients traités par ranibizumab dès le début de l'étude (~ 12 lettres).

Des bénéfices statistiquement significatifs rapportés par des patients relatifs aux activités liées à la vision de près et à la vision de loin mesurées à l'aide de la sous-échelle du questionnaire NEI VFQ-25 ont été observés avec le traitement par ranibizumab.

La sécurité et l'efficacité cliniques à long terme (24 mois) de Lucentis chez les patients présentant une baisse visuelle due à un œdème maculaire secondaire à l'OVR ont été évaluées au cours des études BRIGHTER (OBVR) et CRYSTAL (OVCR). Dans les deux études, les patients ont reçu une dose de ranibizumab 0,5 mg selon un protocole PRN, basé sur des critères de stabilisation individualisés. BRIGHTER était une étude randomisée, contrôlée, à trois bras de traitement, évaluant le ranibizumab 0,5 mg administré en monothérapie ou associé à une photocoagulation laser adjacente, en comparaison à la photocoagulation au laser utilisée en monothérapie. Après 6 mois, les patients du groupe traités par laser pouvaient recevoir du ranibizumab 0,5 mg en monothérapie. CRYSTAL était une étude à un seul bras de traitement évaluant le ranibizumab 0,5 mg en monothérapie.

Les principaux résultats des études BRIGHTER et CRYSTAL sont résumés dans le tableau 9.

Tableau 9 Résultats à 6 et 24 mois (BRIGHTER et CRYSTAL)

	BRIGHTER			CRYSTAL
	Lucentis 0,5 mg N=180	Lucentis 0,5 mg + Laser N=178	Laser* N=90	Lucentis 0,5 mg N=356
Variation moyenne de la MAVC au mois 6 ^a (lettres) (ET)	+14,8 (10,7)	+14,8 (11,13)	+6,0 (14,27)	+12,0 (13,95)
Variation moyenne de la MAVC au mois 24 ^b (lettres) (ET)	+15,5 (13,91)	+17,3 (12,61)	+11,6 (16,09)	+12,1 (18,60)
Gain ≥ 15 lettres de la MAVC au mois 24 (%)	52,8	59,6	43,3	49,2
Nombre moyen d'injections (ET) (mois 0 à 23)	11,4 (5,81)	11,3 (6,02)	NA	13,1 (6,39)

^a p<0,0001 pour les comparaisons dans l'étude BRIGHTER au mois 6: Lucentis 0,5 mg vs Laser et Lucentis 0,5 mg + Laser vs Laser.

^b p<0,0001 pour l'hypothèse nulle dans l'étude CRYSTAL selon laquelle la variation moyenne 24 mois après l'injection initiale est égale à zéro.

* Le démarrage du traitement par ranibizumab 0,5 mg était permis à partir du mois 6 (24 patients ont été traités par laser uniquement).

Dans l'étude BRIGHTER, le ranibizumab 0,5 mg associé à une photocoagulation laser adjuvante a démontré une non-infériorité par rapport au ranibizumab en monothérapie jusqu'au mois 24 par rapport à l'état initial (IC 95% -2,8, 1,4).

Dans les deux études, une diminution rapide et statistiquement significative de l'épaisseur centrale de la rétine a été observée au mois 1 par rapport à l'état initial. Cet effet s'est maintenu jusqu'au mois 24.

L'effet du traitement par le ranibizumab était similaire indépendamment de la présence d'une ischémie rétinienne. Dans l'étude BRIGHTER, les patients présentant une ischémie rétinienne (N=46) ou ne présentant pas d'ischémie rétinienne (N=133) et traités par ranibizumab en monothérapie ont obtenu une variation moyenne de respectivement +15,3 et +15,6 lettres au mois 24. Dans l'étude CRYSTAL, les patients présentant une ischémie rétinienne (N=53) ou ne présentant pas d'ischémie rétinienne (N=300) et traités par ranibizumab en monothérapie ont obtenu une variation moyenne de respectivement +15,0 et +11,5 lettres.

Dans les deux études BRIGHTER et CRYSTAL, l'effet sur l'amélioration de la fonction visuelle a été observé chez tous les patients traités par ranibizumab 0,5 mg en monothérapie indépendamment de l'ancienneté de leur maladie. Chez les patients présentant une ancienneté de leur maladie inférieure à 3 mois, une amélioration de l'acuité visuelle de 13,3 et 10,0 lettres a été observée au mois 1 ; et de 17,7 et 13,2 lettres au mois 24, pour les études BRIGHTER et CRYSTAL respectivement. Le gain correspondant en acuité visuelle chez les patients présentant une ancienneté de leur maladie supérieure ou égale à 12 mois a été de 8,6 et 8,4 lettres respectivement dans chaque étude. L'initiation du traitement au moment du diagnostic doit être envisagée.

Le profil de tolérance à long terme de ranibizumab observé dans les études sur 24 mois concorde avec le profil de tolérance connu de Lucentis.

Population pédiatrique

Traitement de la RP chez les prématurés

L'efficacité et la sécurité cliniques de Lucentis 0,2 mg dans le traitement de la RP chez les prématurés ont été analysées sur la base des données de l'étude H2301, étude de supériorité, randomisée, ouverte, à 3 bras, en groupes parallèles sur 6 mois (RAINBOW) conçue pour évaluer le ranibizumab 0,2 mg et 0,1 mg administré en injections intravitréennes comparé au traitement par laser. Les patients éligibles présentaient pour chaque œil une des caractéristiques rétinienues suivantes :

- Atteinte de la zone I, maladie de stade 1+, 2+, 3, ou
- Atteinte de la zone II, maladie de stade 3+, ou
- AP-RP (forme agressive postérieure de la RP)

Dans cette étude, 225 patients ont été randomisés selon un ratio 1:1:1 afin de recevoir une injection intravitréenne de ranibizumab 0,2 mg (n=74), 0,1 mg (n=77), ou un traitement par laser (n=74).

La réponse au traitement, mesurée par l'absence de RP active ou l'absence de survenue de caractéristique structurelle défavorable dans les deux yeux 24 semaines après le premier traitement, était plus élevée avec le ranibizumab 0,2 mg (80%) qu'avec le traitement par laser (66,2%) (voir tableau 10). La majorité des patients traités avec le ranibizumab 0,2 mg (78,1%) ont reçu une injection unique par œil.

Tableau 10 Résultats à 24 semaines (RAINBOW)

	Réponse au traitement					
Traitements	n/M (%)	IC à 95%	Comparaison	Odd ratio (OR) ^a	IC à 95%	Valeur de p ^b
Ranibizumab 0,2 mg (N=74)	56/70 (80,0)	(0,6873 ; 0,8861)	Ranibizumab 0,2 mg vs laser	2,19	(0,9932 ; 4,8235)	0,0254
Traitements par laser (N=74)	45/68 (66,2)	(0,5368 ; 0,7721)				

IC = Intervalle de confiance, M = nombre total de patients avec une valeur non manquante pour le critère d'efficacité principal (incluant des données imputées), n = nombre de patients avec absence de RP active et absence de survenue de caractéristique structurelle défavorable dans les deux yeux à 24 semaines après le premier traitement (incluant les valeurs imputées).

Si un patient mourrait ou changeait de traitement avant ou à 24 semaines, alors le patient était considéré comme ayant une RP active et des résultats structurels défavorables à 24 semaines.

a L'odd ratio est calculé en utilisant le test de Cochran-Mantel-Haenszel avec la zone atteinte de la RP à l'état initial (Zone I et II ; par CRF) comme variable de stratification.

b la valeur de p pour une comparaison par paires est unilatérale. Pour le critère principal, le seuil de significativité pré-défini de la valeur de p unilatérale était de 0,025.

Au cours des 24 semaines d'étude, moins de patients dans le groupe ranibizumab 0,2 mg ont changé de modalité de traitement à cause d'un manque de réponse que dans le groupe laser (14,9% vs. 24,3%). Les caractéristiques structurelles défavorables ont été moins fréquemment rapportées avec le ranibizumab 0,2 mg (1 patient, 1,4%) qu'avec le traitement par laser (7 patients, 10,1%).

L'efficacité et la tolérance à long terme de ranibizumab 0,2 mg dans le traitement de la RP chez les prématurés ont été évaluées dans l'étude H2301E1 (extension RAINBOW), une étude d'extension de l'étude H2301 (RAINBOW), qui suivait les patients jusqu'à leur 5^{ème} anniversaire.

L'objectif principal était d'évaluer la fonction visuelle lors de la visite du patient à son 5^{ème} anniversaire en mesurant l'acuité visuelle à l'aide de l'échelle ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) avec des optotypes de symboles Lea dans l'œil ayant une meilleure vision (l'œil ayant le score ETDRS le plus élevé).

Un score ETDRS chez les patients qui ont effectué la visite du 5^{ème} anniversaire a été mesuré pour 83,3% (45/54) et 76,6% (36/47) des patients du groupe ranibizumab 0,2 mg et du groupe laser respectivement. La moyenne des moindres carrés (MC) était numériquement plus élevée dans le groupe ranibizumab 0,2 mg (66,8 [1,95]) comparé au groupe laser (62,1 [2,18]) avec une différence moyenne des MC pour le score ETDRS de 4,7 (IC 95%: 1,1 ; 10,5). Les résultats catégorisés de l'acuité visuelle de l'œil des patients ayant une meilleure vision au 5^{ème} anniversaire sont présentés dans le Tableau 11.

Tableau 11 Résultats de l'acuité visuelle de l'œil qui voit le mieux¹ lors de la visite au 5^{ème} anniversaire des patients

Catégorie d'acuité visuelle	Ranibizumab 0,2 mg N=61 n (%)	Laser N=54 n (%)
≥1 à ≤34 lettres	1 (1,6)	2 (3,7)
≥35 à ≤70 lettres	24 (39,3)	23 (42,6)
≥71 lettres	20 (32,8)	11 (20,4)

¹ L'œil ayant une meilleure vision est celui dont le score ETDRS est le plus élevé lors de la visite du 5^{ème} anniversaire. Si les deux yeux ont le même score ETDRS, alors l'œil droit est désigné comme l'œil ayant une meilleure vision.

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Lucentis dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement de la DMLA néovasculaire, de la baisse visuelle due à l'OMD, de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à l'OVR, de la baisse visuelle due à une NVC et de la rétinopathie diabétique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique). L'Agence européenne des médicaments a également accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées pour le traitement de la RP avec Lucentis dans les sous-groupes suivants de la population pédiatrique : les bébés nés à terme, les nourrissons, les enfants et adolescents.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après une administration intravitréenne mensuelle de Lucentis à des patients atteints de DMLA néovasculaire, les concentrations sériques de ranibizumab ont été généralement faibles, les concentrations maximales (C_{max}) étant généralement inférieures à la concentration de ranibizumab nécessaire pour inhiber de 50 % l'activité biologique du VEGF (11-27 ng/ml, évaluée par un essai de prolifération cellulaire *in vitro*). La C_{max} a été proportionnelle à la dose sur l'intervalle de doses allant de 0,05 à 1,0 mg/œil. Les concentrations sériques mesurées chez un nombre limité de patients atteints d'OMD montrent qu'une exposition systémique légèrement supérieure à celle observée chez les patients atteints de DMLA néovasculaire ne peut être exclue. Les concentrations sériques mesurées chez les patients atteints d'OVR ont été similaires ou légèrement supérieures à celles observées chez les patients atteints de DMLA néovasculaire.

Sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population et de la disparition du ranibizumab du serum chez les patients atteints de DMLA néovasculaire traités à la dose de 0,5 mg, la demi-vie d'élimination vitréenne moyenne du ranibizumab est d'environ 9 jours. Après une administration intravitréenne mensuelle de Lucentis 0,5 mg/œil, la C_{max} sérique du ranibizumab, atteinte environ 1 jour après l'administration, devrait généralement être comprise entre 0,79 et 2,90 ng/ml et la C_{min} comprise entre 0,07 et 0,49 ng/ml. Les concentrations sériques de ranibizumab devraient être environ 90 000 fois plus faible que les concentrations vitréennes de ranibizumab.

Patients insuffisants rénaux : aucune étude spécifique n'a été conduite pour évaluer la pharmacocinétique de Lucentis chez les patients présentant une insuffisance rénale. Lors d'une analyse pharmacocinétique de population chez les patients atteints de DMLA néovasculaire, 68 % des patients (136/200) présentaient une insuffisance rénale (46,5 % légère [50-80 ml/min], 20 % modérée [30-50 ml/min] et 1,5 % sévère [< 30 ml/min]). Chez les patients atteints d'OVR, 48,2 % (253/525)

présentaient une insuffisance rénale (36,4 % légère, 9,5 % modérée et 2,3 % sévère). La clairance systémique a été légèrement plus faible, mais cette différence n'a pas été cliniquement significative.

Insuffisance hépatique : aucune étude spécifique n'a été conduite pour évaluer la pharmacocinétique de Lucentis chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Population pédiatrique

A la suite de l'injection intravitréenne de Lucentis à une dose de 0,2 mg (par œil) chez les prématurés atteints de RP, les concentrations sériques de ranibizumab étaient plus élevées que celles observées chez les patients adultes atteints de DMLA néovasculaire recevant 0,5 mg dans un œil. En se basant sur l'analyse pharmacocinétique de la population, les différences pour les Cmax et pour les ASC_{inf} étaient environ 16 fois et 12 fois plus élevées, respectivement. La demi-vie systémique apparente était approximativement de 6 jours. Une analyse pharmacocinétique/pharmacodynamique n'a pas montré de relation évidente entre les concentrations systémiques de ranibizumab et les concentrations systémiques de VEGF.

5.3 Données de sécurité préclinique

Après administration intravitréenne bilatérale de ranibizumab à des singes Cynomolgus à des doses comprises entre 0,25 mg/œil et 2,0 mg/œil, une fois toutes les 2 semaines pendant 26 semaines, des effets oculaires dose-dépendants ont été observés.

Au niveau intraoculaire, des augmentations dose-dépendantes de l'effet Tyndall protéique et cellulaire ont été observées dans la chambre antérieure, avec un pic 2 jours après l'injection. La sévérité de la réponse inflammatoire a généralement diminué lors des injections ultérieures ou pendant la période de récupération. Dans le segment postérieur, une infiltration cellulaire et des corps flottants ont été observés dans le vitré, qui ont également eu tendance à être dose-dépendants et qui ont généralement persisté jusqu'à la fin de la période de traitement. Dans l'étude de 26 semaines, la sévérité de l'inflammation vitrénne a augmenté avec le nombre d'injections. Toutefois, des signes de réversibilité ont été observés après la période de récupération. La nature et la chronologie de l'inflammation du segment postérieur sont évocatrices d'une réponse anticorps à médiation immunitaire, qui peut être cliniquement non pertinente. La formation de cataractes a été observée chez certains animaux après une période relativement longue d'inflammation intense, suggérant que les modifications du cristallin ont été secondaires à une inflammation sévère. Une élévation transitoire de la pression intraoculaire post-dose a été observée après les injections intravitréennes, quelle que soit la dose.

Les modifications oculaires microscopiques ont été considérées comme liées à l'inflammation et non à un processus dégénératif. Des modifications inflammatoires granulomateuses ont été observées dans la papille optique de certains yeux. Ces modifications du segment postérieur ont diminué et, dans certains cas, ont disparu, pendant la période de récupération.

Après une administration intravitréenne, aucun signe de toxicité systémique n'a été détecté. Des anticorps sériques et vitréens anti-ranibizumab ont été retrouvés chez un sous-groupe d'animaux traités.

Aucune donnée de carcinogénicité ou mutagénicité n'est disponible.

Chez le singe, l'administration intravitréenne de ranibizumab à des femelles gestantes, ayant conduit à une exposition systémique maximale de 0,9 à 7 fois l'exposition observée en clinique, n'a pas induit de toxicité sur le développement ni de tératogénicité et n'a pas eu d'effet sur le poids ou la structure du placenta, bien qu'en raison de son effet pharmacologique, le ranibizumab puisse être considéré comme potentiellement tératogène et embryo/foetotoxique.

L'absence d'effets induits par le ranibizumab sur le développement embryonnaire et fœtal est probablement due à l'incapacité du fragment Fab à traverser le placenta. Un cas avec des concentrations sériques élevées de ranibizumab chez la mère et la présence de ranibizumab dans le

sérum fœtal a toutefois été décrit, ce qui semble indiquer que les anticorps anti-ranibizumab (contenant la région Fc) ont agit comme une protéine de transport pour le ranibizumab, en diminuant ainsi son élimination du sérum maternel et en permettant son transfert placentaire. Etant donné que les études de développement embryo-fœtal ont été menées chez des femelles gestantes saines et que des états pathologiques (tels que le diabète) peuvent modifier la perméabilité du placenta pour le fragment Fab, les résultats de cette étude doivent être interprétés avec prudence.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

α,α-tréhalose dihydraté
Chlorhydrate d'histidine monohydraté
Histidine
Polysorbate 20
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Avant l'utilisation, le flacon non ouvert pourra être conservé à température ambiante (25°C) pendant une durée maximale de 24 heures.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîte contenant un flacon seul

Un flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc chlorobutyl) contenant 0,23 ml de solution stérile.

Boîte contenant un flacon + une aiguille filtre

Un flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc chlorobutyl) contenant 0,23 ml de solution stérile, 1 aiguille-filtre contondante (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, 5 µm).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Boîte contenant un flacon seul

Le flacon est seulement à usage unique. Après l'injection, tout produit non utilisé doit être éliminé. Tout flacon présentant des signes de dommage ou d'altération ne doit pas être utilisé. La stérilité ne peut être garantie que si le système de fermeture de l'emballage reste intact.

Pour la préparation et l'administration intravitréenne, les dispositifs médicaux à usage unique suivants sont nécessaires :

- une aiguille-filtre de 5 µm (18G)
- une seringue stérile de 1 ml (ayant une graduation à 0,05 ml) et une aiguille pour injection (30G x ½"), pour les patients adultes
- une seringue stérile de haute précision à faible volume, fournie avec une aiguille pour injection (30G x ½") dans le kit VISISURE, pour les prématurés.

Ces dispositifs médicaux ne sont pas inclus dans la boîte de Lucentis.

Boîte contenant un flacon + une aiguille filtre

Le flacon et l'aiguille-filtre sont seulement à usage unique. Une réutilisation peut conduire à une infection ou à une autre maladie/blessure. Tous les composants sont stériles. Tout composant dont l'emballage présente des signes de dommage ou d'altération ne doit pas être utilisé. La stérilité ne peut être garantie que si le système de fermeture de l'emballage du composant reste intact.

Pour la préparation et l'administration intravitréenne, les dispositifs médicaux à usage unique suivants sont nécessaires :

- une aiguille-filtre de 5 µm (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, fournie)
- une seringue stérile de 1 ml (ayant une graduation à 0,05 ml, non incluse dans la boîte de Lucentis) et une aiguille pour injection (30G x ½", non incluse dans la boîte de Lucentis), pour les patients adultes
- une seringue stérile de haute précision à faible volume, fournie avec une aiguille pour injection (30G x ½") dans le kit VISISURE (non inclus dans la boîte de Lucentis), pour les prématurés.

Pour la préparation de Lucentis pour administration intravitréenne **chez les adultes**, veuillez respecter les instructions suivantes :

1. Avant de prélever le contenu du flacon, retirer le capuchon du flacon et nettoyer la partie extérieure du bouchon (par exemple avec un tampon imbibé d'alcool à 70%).
2. Fixer une aiguille-filtre de 5 µm (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm) sur une seringue de 1 ml en utilisant une technique aseptique. Enfoncer la pointe de l'aiguille-filtre au centre du bouchon, jusqu'à ce que l'aiguille touche le fond du flacon.
3. Prélever la totalité du liquide en maintenant le flacon en position droite, légèrement inclinée pour faciliter le prélèvement complet.
4. Lors du prélèvement, veiller à tirer suffisamment sur la tige du piston pour vider complètement l'aiguille-filtre.
5. Laisser la pointe de l'aiguille-filtre dans le flacon et séparer la seringue de l'aiguille-filtre. L'aiguille-filtre doit être jetée après le prélèvement du contenu du flacon et ne doit pas être utilisée pour l'injection intravitréenne.
6. Fixer fermement, de manière aseptique, une aiguille pour injection (30G x ½", 0,3 mm x 13 mm) sur la seringue.
7. Retirer avec précaution le capuchon de l'aiguille pour injection sans séparer l'aiguille de la seringue.

Note : Tenir l'aiguille pour injection par le raccord lors du retrait du capuchon.

8. Expulser avec précaution l'air en même temps que l'excédent de solution et ajuster la dose au repère 0,05 ml sur la seringue. La seringue est prête pour l'injection.

Note : Ne pas essuyer l'aiguille pour injection. Ne pas tirer à nouveau sur le piston.

Après l'injection, ne pas remettre le capuchon de l'aiguille ni détacher l'aiguille de la seringue. Jeter la seringue utilisée avec l'aiguille dans un conteneur pour objets piquants ou conformément à la réglementation en vigueur.

Utilisation dans la population pédiatrique

Pour la préparation de Lucentis pour administration intravitréenne **chez les prématurés**, veuillez vous référer aux instructions d'utilisation présentes dans le kit VISISURE.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/06/374/002
EU/1/06/374/004

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 22 janvier 2007
Date de dernier renouvellement : 11 novembre 2016

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lucentis 10 mg/ml solution injectable en seringue préremplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un ml contient 10 mg de ranibizumab*. Une seringue préremplie contient 0,165 ml, ce qui correspond à 1,65 mg de ranibizumab. Le volume extractible d'une seringue préremplie est de 0,1 ml. Ceci offre une quantité suffisante pour délivrer une dose unique de 0,05 ml contenant 0,5 mg de ranibizumab.

*Le ranibizumab est un fragment d'anticorps monoclonal humanisé produit dans des cellules d'*Escherichia coli* par la technologie de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable

Solution aqueuse, limpide, incolore à jaune-brun pâle.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Lucentis est indiqué chez les adultes dans:

- Le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).
- Le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD).
- Le traitement de la rétinopathie diabétique proliférante (RDP).
- Le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR).
- Le traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroidienne (NVC).

4.2 Posologie et mode d'administration

Lucentis doit être administré par un ophtalmologiste qualifié ayant l'expérience des injections intravitréennes.

Posologie

La dose recommandée de Lucentis est de 0,5 mg, administrée en une injection intravitréenne unique. Cette dose correspond à un volume d'injection de 0,05 ml. L'intervalle entre deux doses injectées dans le même œil doit être d'au moins quatre semaines.

Le traitement sera initié avec une injection par mois jusqu'à ce que l'acuité visuelle maximale soit atteinte et/ou jusqu'à l'absence de signe d'activité de la maladie, c'est-à-dire pas de changement de l'acuité visuelle ni des autres signes et symptômes de la maladie sous traitement continu. A l'initiation, chez les patients atteints de DMLA, d'OMD, de RDP et d'OBVR ou d'OVCR, au moins trois injections mensuelles consécutives peuvent être nécessaires.

Ensuite, les intervalles de suivi et de traitement doivent être déterminés par le médecin et être basés sur l'activité de la maladie, évaluée par la mesure de l'acuité visuelle et/ou des critères anatomiques.

Si, selon l'avis du médecin, les critères visuels et anatomiques indiquent que le traitement continu n'est pas bénéfique pour le patient, Lucentis devra être arrêté.

Le suivi de l'activité de la maladie peut inclure des examens cliniques, des tests fonctionnels ou des techniques d'imagerie, comme la tomographie à cohérence optique ou l'angiographie à la fluoroscénine.

Si les patients sont traités selon un protocole « treat-and-extend », une fois l'acuité visuelle maximale atteinte et/ou qu'il n'y a plus de signe d'activité de la maladie, les intervalles de traitement peuvent être étendus progressivement jusqu'à réapparition de signes d'activité de la maladie et/ou de baisse visuelle. L'intervalle de traitement ne doit pas être prolongé de plus de deux semaines à la fois dans les cas de DMLA mais pourra être prolongé d'un mois à la fois dans les cas d'OMD. Dans les cas de RDP et d'OBVR ou d'OVCR, les intervalles de traitement peuvent également être allongés graduellement, cependant les données sont insuffisantes pour conclure sur la durée de ces intervalles. Si des signes d'activité de la maladie réapparaissent, l'intervalle de traitement doit être réduit en conséquence.

Le traitement de la baisse visuelle due à une NVC doit être déterminé de façon individualisée pour chaque patient en se basant sur l'activité de la maladie. Certains patients pourront ne nécessiter qu'une injection au cours des 12 premiers mois, d'autres pourront nécessiter un traitement plus fréquent, y compris des injections mensuelles. Dans les NVC secondaires à une myopie forte (MF), seulement une ou deux injections pourront être nécessaires pour de nombreux patients au cours de la première année (voir rubrique 5.1).

Lucentis et photocoagulation au laser dans l'OMD et dans l'œdème maculaire secondaire à l'OBVR
Des données concernant l'administration concomitante de Lucentis et d'une photocoagulation au laser sont disponibles (voir rubrique 5.1). Si les deux traitements sont réalisés le même jour, Lucentis doit être administré au moins 30 minutes après la photocoagulation au laser. Lucentis peut être administré aux patients ayant été traités précédemment par photocoagulation au laser.

Lucentis et thérapie photodynamique par la vertéporfine dans la NVC secondaire à une MF
Il n'existe pas de données concernant l'administration concomitante de Lucentis et de la vertéporfine.

Populations particulières

Insuffisance hépatique

Lucentis n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Cependant, aucune précaution particulière n'est nécessaire pour cette population.

Insuffisance rénale

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Patients âgés

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés. L'expérience chez les patients âgés de plus de 75 ans présentant un OMD est limitée.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Lucentis chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Les données disponibles chez les patients adolescents âgés de 12 à 17 ans ayant une baisse visuelle due à une NVC sont décrites en rubrique 5.1.

Mode d'administration

Seringue préremplie à usage unique réservée à la voie intravitréenne. La seringue préremplie contient une dose de produit supérieure à la dose recommandée de 0,5 mg. La totalité du volume extractible de la seringue préremplie (0,1 ml) ne doit pas être utilisée. Le volume excédentaire doit être éliminé avant l'injection. L'injection du volume total de la seringue préremplie peut entraîner un surdosage. Pour

éliminer les bulles d'air en même temps que l'excédent de médicament, pousser lentement le piston jusqu'à aligner le plateau situé en dessous de la partie bombée de la butée en caoutchouc avec le trait de dose noir de la seringue (équivalent à 0,05 ml, soit 0,5 mg de ranibizumab).

Lucentis doit être contrôlé visuellement avant l'administration pour vérifier l'absence de particules et de changement de coloration.

La procédure d'injection doit être réalisée en conditions d'asepsie, incluant la désinfection chirurgicale des mains, le port de gants stériles, l'utilisation d'un champ stérile et d'un spéculum à paupières stérile (ou équivalent) et la possibilité d'effectuer une paracentèse stérile (si nécessaire). Les antécédents médicaux du patient relatifs aux réactions d'hypersensibilité doivent être attentivement évalués avant de procéder à l'administration intravitréenne (voir rubrique 4.4). Une anesthésie appropriée et un antibactérien local à large spectre pour désinfecter la peau autour de l'œil, la paupière et la surface oculaire doivent être administrés avant l'injection, conformément à la pratique locale.

Pour toute information concernant la préparation de Lucentis, voir rubrique 6.6.

L'aiguille pour injection doit être introduite 3,5-4,0 mm en arrière du limbe dans la cavité vitréenne, en évitant le méridien horizontal et en visant le milieu du globe oculaire. Le volume de 0,05 ml peut alors être injecté ; un point d'injection scléral différent doit être utilisé lors des injections ultérieures. Chaque seringue préremplie ne doit être utilisée que pour traiter un seul œil.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Patients présentant une infection oculaire ou périoculaire active ou suspectée.

Patients présentant une inflammation intraoculaire active sévère.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Réactions liées aux injections intravitréennes

Les injections intravitréennes, y compris celles de Lucentis, ont été associées à des endophtalmies, des inflammations intraoculaires, des décollements rhegmatogènes de la rétine, des déchirures de la rétine et des cataractes traumatiques iatrogènes (voir rubrique 4.8). Des techniques d'injection aseptiques appropriées doivent toujours être utilisées lors de l'administration de Lucentis. De plus, les patients doivent être surveillés au cours de la semaine suivant l'injection pour permettre un traitement précoce en cas d'infection. Les patients doivent être informés que tout symptôme évocateur d'une endophtalmie ou de l'un des événements mentionnés ci-dessus doit être signalé sans délai.

Elévarions de la pression intraoculaire

Des élévarions transitoires de la pression intraoculaire (PIO) ont été observées dans les 60 minutes suivant l'injection de Lucentis. Des élévarions prolongées de la PIO ont également été observées (voir rubrique 4.8). La pression intraoculaire ainsi que la perfusion de la tête du nerf optique doivent être surveillées et prises en charge de manière appropriée.

Les patients doivent être informés des symptômes de ces effets indésirables potentiels et doivent être alertés sur le fait qu'ils doivent informer leur médecin s'ils développent des signes tels que des douleurs oculaires ou une gêne accrue, une rougeur de l'œil s'aggravant, une vision trouble ou

diminuée, une augmentation du nombre de petites taches dans leur champ visuel ou une augmentation de la sensibilité à la lumière (voir rubrique 4.8).

Traitement bilatéral

Les données limitées sur l'utilisation de Lucentis en traitement bilatéral (y compris des injections le même jour) ne suggèrent pas une augmentation du risque d'événements indésirables systémiques par rapport à un traitement unilatéral.

Immunogénicité

Avec Lucentis, il existe un risque d'immunogénicité. Compte tenu du risque potentiel d'exposition systémique accrue chez les sujets ayant un OMD, une augmentation du risque de développer une hypersensibilité ne peut être exclue dans cette population de patients. En cas d'aggravation d'une inflammation intraoculaire, les patients doivent également être informés de la nécessité de signaler cette aggravation dans la mesure où elle peut être un signe clinique de la formation d'anticorps intraoculaires.

Utilisation simultanée avec d'autres médicaments anti-VEGF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire)

Lucentis ne doit pas être administré simultanément à d'autres traitements anti-VEGF systémiques ou oculaires.

Interruption du traitement par Lucentis

Le traitement doit être interrompu et ne doit pas être réitéré avant le prochain traitement prévu dans les cas suivants :

- diminution de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) d'au moins 30 lettres par rapport à la dernière évaluation de l'acuité visuelle ;
- pression intraoculaire ≥ 30 mmHg ;
- déchirure rétinienne ;
- hémorragie sous-rétinienne impliquant le centre de la fovéa ou lorsque la taille de l'hémorragie est supérieure ou égale à 50 % de la surface totale de la lésion ;
- chirurgie intraoculaire effectuée au cours des 28 jours précédents ou prévue au cours des 28 jours à venir.

Déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien

Les facteurs de risque associés au développement d'une déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien lors du traitement par un agent anti-VEGF de la DMLA néovasculaire et potentiellement des autres formes de NVC incluent un décollement étendu et/ou profond de l'épithélium pigmentaire rétinien. La prudence est de rigueur lors de l'instauration d'un traitement par le ranibizumab chez des patients présentant ces facteurs de risque de déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien.

Décollement rhegmatogène de la rétine ou trous maculaires

Le traitement doit être arrêté chez les sujets présentant un décollement rhegmatogène de la rétine ou des trous maculaires de stade 3 ou 4.

Populations chez lesquelles les données sont limitées

Les données concernant le traitement de patients présentant un OMD dû au diabète de type 1 sont limitées. Lucentis n'a pas été étudié chez les patients ayant précédemment reçu des injections intravitréennes, ni chez les patients présentant des infections systémiques actives ou des pathologies oculaires concomitantes telles que décollement de la rétine ou trou maculaire. Les données sont limitées concernant le traitement par Lucentis chez les patients diabétiques dont le taux d'HbA1c est

supérieur à 108 mmol/mol (12%) et il n'existe pas de données chez les patients présentant une hypertension non contrôlée. Ce manque de données doit être pris en considération par le médecin au moment de traiter ces patients.

Il n'y a pas de données suffisantes permettant de conclure à un effet de Lucentis chez les patients présentant une OVR associée à une ischémie ayant entraîné une perte irréversible de la vision.

Chez les patients présentant une MF, les données sont limitées concernant l'effet de Lucentis chez les patients en échec de traitement par la thérapie photodynamique par la vertéporfine (vPDT). De plus, bien qu'un effet conséquent ait été observé chez les patients présentant des lésions rétrofovéolaires ou juxtafovéléolaires, les données sont insuffisantes pour conclure à un effet de Lucentis chez les patients présentant une MF avec des lésions extrafovéléolaires.

Effets systémiques suite à une utilisation intravitréenne

Des événements systémiques dont des hémorragies non-oculaires et des événements thromboemboliques artériels ont été rapportés après l'administration intravitréenne d'inhibiteurs du VEGF.

Les données concernant la tolérance du traitement chez les patients atteints d'OMD, chez les patients atteints d'œdème maculaire dû à l'OVR et chez les patients atteints de NVC secondaire à une MF et ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire sont limitées. La prudence s'impose lors du traitement de ces patients (voir rubrique 4.8).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude spécifique d'interaction n'a été réalisée.

Pour l'utilisation de Lucentis dans la DMLA néovasculaire et dans la MF en association à la thérapie photodynamique (PDT) par la vertéporfine, voir rubrique 5.1.

Pour le traitement concomitant par photocoagulation au laser et Lucentis dans l'OMD et dans l'OBVR, voir rubriques 4.2 et 5.1.

Dans les études cliniques portant sur le traitement de la baisse visuelle due à l'OMD, l'évolution de l'acuité visuelle ou de l'épaisseur centrale de la rétine (ECR) chez les patients traités par Lucentis, n'était pas impacté par un traitement concomitant par thiazolidinediones.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge d'avoir des enfants/Contraception chez les femmes

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement.

Grossesse

Il n'existe pas de données cliniques sur l'utilisation du ranibizumab chez la femme enceinte. Les études effectuées chez le singe cynomolgus n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation ou le développement embryonnaire ou foetal (voir rubrique 5.3). L'exposition systémique au ranibizumab est attendue comme très faible après une administration oculaire, mais compte tenu de son mécanisme d'action, le ranibizumab doit être considéré comme potentiellement tératogène et embryo-/fœtotoxique. Par conséquent, le ranibizumab ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que le bénéfice prévisible pour la mère ne l'emporte sur le risque potentiel pour le fœtus. Chez les femmes traitées par le ranibizumab qui envisagent une grossesse, il est recommandé d'attendre au moins 3 mois après la dernière administration de ranibizumab.

Allaitement

Basé sur des données très limitées, ranibizumab peut être excrété dans le lait maternel à des taux bas. Les effets du ranibizumab sur le nourrisson allaité/nouveau-né ne sont pas connus. Par mesure de précaution, l'allaitement n'est pas recommandé durant l'utilisation de Lucentis.

Fertilité

Aucune donnée sur la fécondité n'est disponible.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le traitement peut entraîner des troubles visuels temporaires pouvant affecter l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines (voir rubrique 4.8). Les patients qui présentent de tels signes ne doivent pas conduire ni utiliser de machines jusqu'à la disparition de ces troubles visuels temporaires.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

La majorité des effets indésirables rapportés après l'administration de Lucentis sont liés à la procédure d'injection intravitréenne.

Les effets indésirables oculaires les plus fréquemment rapportés après l'injection de Lucentis sont : des douleurs oculaires, des hyperhémies oculaires, des augmentations de la pression intraoculaire, des hyalites, des décollements du vitré, des hémorragies rétiennes, des troubles visuels, des corps flottants vitréens, des hémorragies conjonctivales, des irritations oculaires, des sensations de corps étranger dans l'œil, des sécrétions lacrymales accrues, des blépharites, des sécheresses oculaires et des prurits oculaires.

Les effets indésirables non oculaires les plus fréquemment rapportés sont des céphalées, des rhinopharyngites et des arthralgies.

Les effets indésirables moins fréquemment rapportés mais plus graves comprennent des endophtalmies, des cécités, des décollements de la rétine, des déchirures rétiennes et des cataractes traumatiques iatrogènes (voir rubrique 4.4).

Les effets indésirables observés après l'administration de Lucentis dans les études cliniques sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Tableau des effets indésirables[#]

Les effets indésirables sont listés par classe de systèmes d'organes et par fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100, < 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1\,000, < 1/100$), rares ($\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$), très rares ($< 1/10\,000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Infections et infestations	
Très fréquents	Rhino-pharyngite
<i>Fréquents</i>	Infections des voies urinaires*
Affections hématologiques et du système lymphatique	
<i>Fréquents</i>	Anémie
Affections du système immunitaire	
<i>Fréquents</i>	Hypersensibilité
Affections psychiatriques	
<i>Fréquents</i>	Anxiété
Affections du système nerveux	
<i>Très fréquents</i>	Céphalées
Affections oculaires	
<i>Très fréquents</i>	Hyalite, décollement du vitré, hémorragie rétinienne, trouble visuel, douleur oculaire, corps flottants vitréens, hémorragie conjonctivale, irritation oculaire, sensation de corps étranger dans l'œil, sécrétion lacrymale accrue, blépharite, sécheresse oculaire, hyperhémie oculaire, prurit oculaire.
<i>Fréquents</i>	Dégénérescence rétinienne, affection de la rétine, décollement de la rétine, déchirure rétinienne, décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien, déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien, baisse de l'acuité visuelle, hémorragie vitréenne, affection vitréenne, uvéite, iritis, iridocyclite, cataracte, cataracte sous-capsulaire, opacification de la capsule postérieure, kératite ponctuée, abrasion de la cornée, effet Tyndall dans la chambre antérieure, vision trouble, hémorragie au point d'injection, hémorragie oculaire, conjonctivite, conjonctivite allergique, sécrétions oculaires, photopsie, photophobie, gêne oculaire, œdème palpébral, douleur palpébrale, hyperhémie conjonctivale.
<i>Peu fréquents</i>	Cécité, endophthalmie, hypopyon, hyphéma, kératopathie, synéchie de l'iris, dépôts cornéens, œdème cornéen, stries cornéennes, douleur au point d'injection, irritation au point d'injection, sensation intraoculaire anormale, irritation palpébrale.
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
<i>Fréquents</i>	Toux
Affections gastro-intestinales	
<i>Fréquents</i>	Nausées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
<i>Fréquents</i>	Réactions cutanées de type allergique (rash, urticaire, prurit, érythème)
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
<i>Très fréquents</i>	Arthralgie
Investigations	
<i>Très fréquents</i>	Augmentation de la pression intraoculaire
#Les effets indésirables ont été définis comme des événements (survenant chez au moins 0,5 % des patients) survenus à une incidence plus élevée (d'au moins 2 %) chez les patients traités par Lucentis 0,5 mg comparativement à ceux recevant le traitement contrôle (injection simulée ou PDT par la vertéporfine).	
* observé uniquement dans la population OMD	

Effets indésirables liés à la classe

Au cours des études de phase III dans la DMLA néovasculaire, la fréquence globale des hémorragies non-oculaires, un effet indésirable potentiellement lié à l'inhibition systémique du VEGF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire) était légèrement augmentée chez les patients traités par ranibizumab. Cependant, il n'existe aucun homogénéité parmi les différentes hémorragies. Il existe un risque théorique d'événements thromboemboliques artériels suite à l'utilisation intravitréenne des inhibiteurs du VEGF, incluant accident cérébrovasculaire et infarctus du myocarde. Un taux d'incidence faible d'événements thromboemboliques artériels a été observé dans les études cliniques menées avec Lucentis chez les patients atteints de DMLA, d'OMD, de RDP, d'OVR et de NVC et aucune différence majeure n'a été constatée entre les groupes traités par le ranibizumab comparativement aux groupes contrôles.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Des cas de surdosage accidentels ont été rapportés au cours des études cliniques dans la DMLA néovasculaire et après la mise sur le marché. Les effets indésirables associés à ces cas étaient une augmentation de la pression intraoculaire, une cécité temporaire, une baisse de l'acuité visuelle, un œdème cornéen, des douleurs cornéennes et des douleurs oculaires. En cas de surdosage, la pression intraoculaire doit être surveillée et traitée si nécessaire par l'ophtalmologiste présent.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments ophtalmologiques, médicament contre la néovascularisation, Code ATC : S01LA04

Mécanisme d'action

Le ranibizumab est un fragment d'anticorps monoclonal humanisé recombinant dirigé contre le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire humain de type A (VEGF-A). Il se lie avec une haute affinité aux isoformes du VEGF-A (p.ex. VEGF₁₁₀, VEGF₁₂₁ et VEGF₁₆₅), empêchant dès lors la liaison du VEGF-A à ses récepteurs VEGFR-1 et VEGFR-2. La liaison du VEGF-A à ses récepteurs induit une prolifération des cellules endothéliales et une néovascularisation ainsi qu'une perméabilité vasculaire, tous ces facteurs étant considérés comme contribuant à la progression de la forme néovasculaire de la dégénérescence maculaire liée à l'âge, de la myopie forte et des NVC ou à la baisse de vision due soit à un œdème maculaire diabétique soit à un œdème maculaire secondaire à l'OVR.

Efficacité et sécurité cliniques

Traitements de la DMLA néovasculaire

Dans la DMLA néovasculaire, la tolérance et l'efficacité cliniques de Lucentis ont été évaluées dans trois études randomisées d'une durée de 24 mois, en double insu, contrôlées, comparativement à une injection simulée ou un traitement actif chez des patients atteints de DMLA néovasculaire. Au total, 1 323 patients (879 traités par un traitement actif et 444 par injection simulée) ont été inclus dans ces études.

Dans l'étude FVF2598g (MARINA), 716 patients atteints de DMLA présentant des néovaisseaux choroïdiens visibles minoritaires (« minimally classic ») ou occultes purs ont été randomisés selon un ratio 1 :1 :1 pour recevoir des injections mensuelles de Lucentis 0,3 mg, de Lucentis 0,5 mg ou des injections simulées.

Dans l'étude FVF2587g (ANCHOR), 423 patients atteints de DMLA présentant des néovaisseaux choroïdiens (NVC) à prédominance visible ont été randomisés selon un ratio 1 :1 :1 pour recevoir des injections mensuelles de Lucentis 0,3 mg, de Lucentis 0,5 mg ou une PDT par vertéporfine (lors de l'injection initiale puis tous les 3 mois si l'angiographie à la fluorescéine montrait la persistance ou la réapparition d'une diffusion vasculaire).

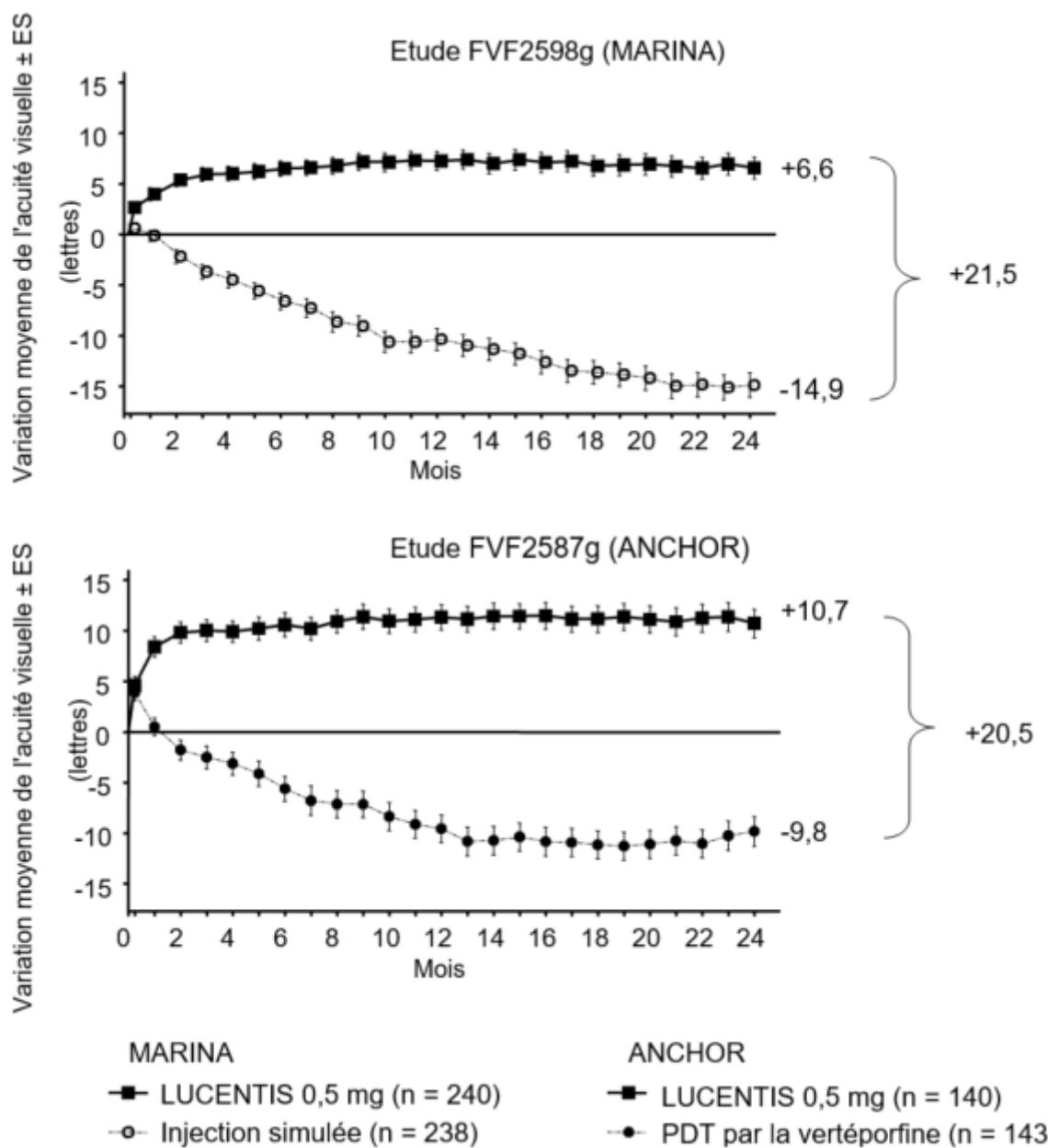
Les résultats principaux sont résumés dans le tableau 1 et dans la figure 1.

Tableau 1 Résultats à 12 mois et à 24 mois dans l'étude FVF2598g (MARINA) et FVF2587g (ANCHOR)

Mesure du résultat	Mois	FVF2598g (MARINA)		FVF2587g (ANCHOR)	
		Injection simulée (n = 238)	Lucentis 0,5 mg (n = 240)	PDT par la vertéporfine (n = 143)	Lucentis 0,5 mg (n = 140)
Perte < 15 lettres d'acuité visuelle (%) ^a (conservation de la vision, critère principal)	Mois 12	62 %	95 %	64 %	96 %
	Mois 24	53 %	90 %	66 %	90 %
Gain ≥ 15 lettres d'acuité visuelle (%) ^a	Mois 12	5 %	34 %	6 %	40 %
	Mois 24	4 %	33 %	6 %	41 %
Variation moyenne de l'acuité visuelle (lettres) (ET) ^a	Mois 12	-10,5 (16,6)	+7,2 (14,4)	-9,5 (16,4)	+11,3 (14,6)
	Mois 24	-14,9 (18,7)	+6,6 (16,5)	-9,8 (17,6)	+10,7 (16,5)

^a p < 0,01

Figure 1 Variation moyenne de l'acuité visuelle à 24 mois dans l'étude FVF2598g (MARINA) et dans l'étude FVF2587g (ANCHOR), par rapport à l'acuité visuelle initiale



Les résultats des deux études montrent que la poursuite du traitement par ranibizumab peut également présenter un bénéfice chez les patients ayant perdu ≥ 15 lettres de meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) au cours de la première année de traitement.

Des bénéfices statistiquement significatifs sur la fonction visuelle rapportés par les patients ont été observés à la fois dans l'étude MARINA et l'étude ANCHOR avec le ranibizumab par rapport au groupe contrôle après évaluation par le NEI VFQ-25.

Dans l'étude FVF3192g (PIER), 184 patients présentant toutes formes de DMLA néovasculaire ont été randomisés selon un ratio 1 :1 :1 pour recevoir des injections de Lucentis 0,3 mg, de Lucentis 0,5 mg ou des injections simulées une fois par mois à raison de 3 doses consécutives, suivies d'une dose administrée une fois tous les 3 mois. A partir du mois 14 de l'étude, les patients recevant des injections simulées avaient la possibilité de recevoir Lucentis, et à partir du mois 19, la fréquence des traitements pouvait être augmentée. Les patients traités par Lucentis dans l'étude PIER ont reçu en moyenne 10 traitements.

Après une augmentation initiale (suivant l'administration de doses mensuelles), l'acuité visuelle des patients a diminué en moyenne avec des administrations trimestrielles, pour revenir à la valeur initiale au mois 12 et cet effet a été conservé à 24 mois chez la plupart des patients traités par le ranibizumab (82 %). Des données limitées recueillies chez des patients du groupe injection simulée traités par Lucentis par la suite suggèrent qu'une initiation précoce du traitement serait associée à une meilleure préservation de l'acuité visuelle.

Les données de deux études (MONT BLANC, BPD952A2308 et DENALI, BPD952A2309) conduites après l'autorisation de mise sur le marché ont confirmé l'efficacité de Lucentis mais n'ont pas démontré d'effet additionnel de l'administration de vertéporfine (PDT par Visudyne) en association avec Lucentis comparativement à l'administration de Lucentis en monothérapie.

Traitemen^t de la baisse visuelle due à une NVC secondaire à une MF

La sécurité et l'efficacité cliniques de Lucentis chez les patients présentant une baisse visuelle due à une NVC secondaire à une MF ont été évaluées sur la base des résultats à 12 mois de l'étude pivot F2301 (RADIANCE), contrôlée, en double insu. Dans cette étude 277 patients ont été randomisés selon un ratio 2:2:1 dans l'un des bras suivants :

- Groupe I (ranibizumab 0,5 mg, avec un schéma de retraitement basé sur un critère de « stabilisation » défini comme une stabilisation de la MAVC par rapport aux deux évaluations mensuelles précédentes).
- Groupe II (ranibizumab 0,5 mg, avec un schéma de retraitement basé sur un critère « d'activité de la maladie » défini par un trouble de la vision attribuable à la présence de liquide intra ou sous-rétinien ou à une diffusion secondaire à des lésions liées à une NVC évalué par tomographie à cohérence optique et/ou angiographie à la fluorescéine).
- Groupe III (vPDT – Les patients étaient autorisés à recevoir un traitement par ranibizumab à partir du 3^{ème} mois).

Dans le groupe II, qui correspond à la posologie recommandée (voir rubrique 4.2), 50,9 % des patients ont nécessité 1 ou 2 injections, 34,5 % ont nécessité 3 à 5 injections et 14,7 % ont nécessité 6 à 12 injections au cours des 12 mois de l'étude. 62,9 % des patients du groupe II n'ont pas nécessité d'injections au cours du second semestre de l'étude.

Les principaux résultats de l'étude RADIANCE sont résumés dans le tableau 2 et dans la figure 2.

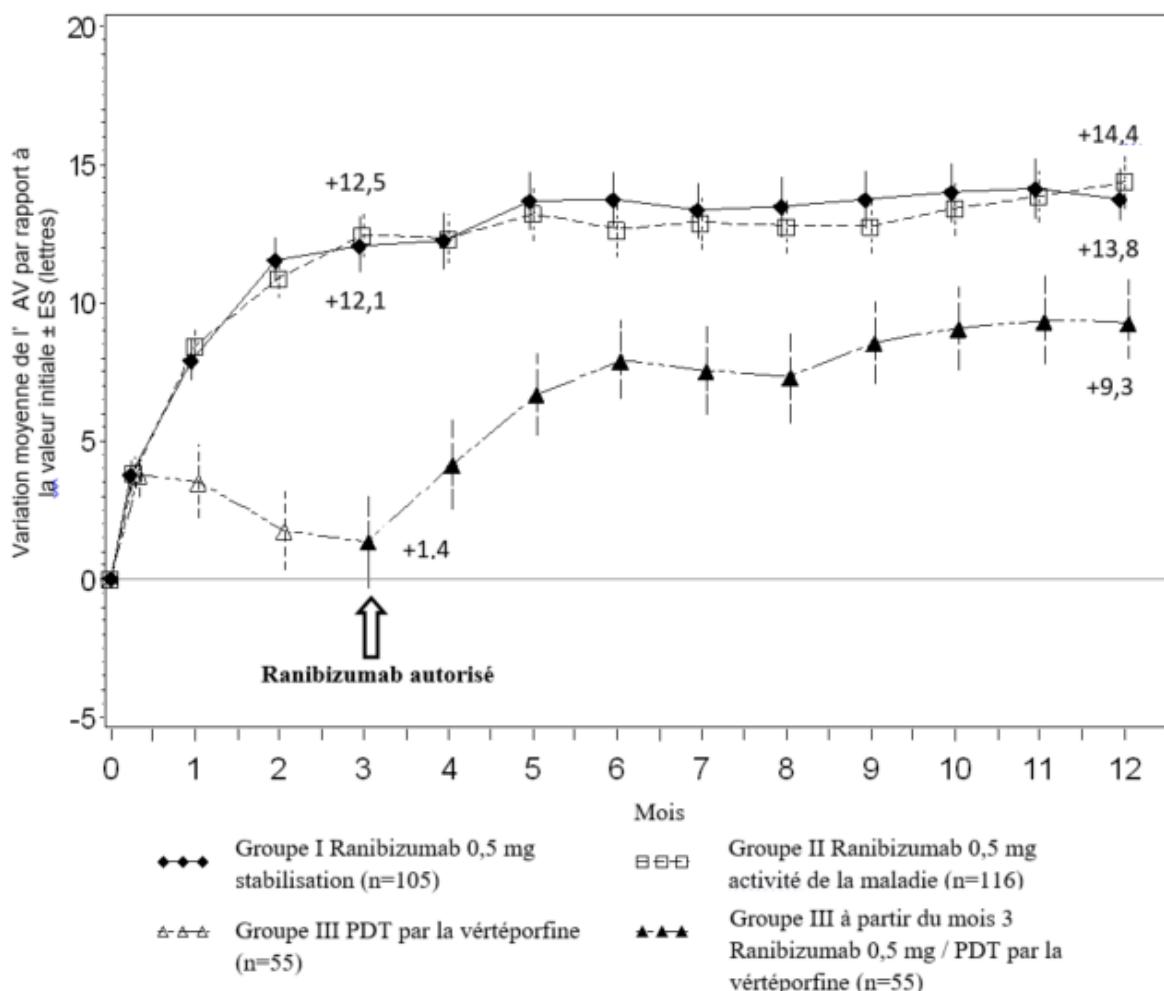
Tableau 2 Résultats à 3 et 12 mois (RADIANCE)

	Groupe I Ranibizumab 0,5 mg « stabilisation de la vision » (n=105)	Groupe II Ranibizumab 0,5 mg « activité de la maladie » (n=116)	Groupe III vPDT ^b (n=55)
Mois 3			
Variation moyenne de la MAVC du mois 1 au mois 3 par rapport aux valeurs initiales ^a (lettres)	+10,5	+10,6	+2,2
Pourcentage de patients ayant gagné: ≥ 15 lettres, ou ayant atteint ≥ 84 lettres de la MAVC	38,1 %	43,1 %	14,5 %
Mois 12			
Nombre d'injections jusqu'au mois 12:			
Moyenne	4,6	3,5	N/A
Médiane	4,0	2,5	N/A
Variation moyenne de la MAVC du mois 1 au mois 12 par rapport aux valeurs initiales (lettres)	+12,8	+12,5	N/A
Pourcentage de patients ayant gagné: ≥ 15 lettres, ou ayant atteint ≥ 84 lettres de la MAVC	53,3 %	51,7 %	N/A

^a p < 0,00001 comparaison avec le groupe contrôle vPDT

^b Groupe contrôle jusqu'au mois 3. Les patients randomisés dans le groupe vPDT étaient autorisés à recevoir un traitement par ranibizumab à partir du mois 3 (dans le groupe III, 38 patients ont reçu du ranibizumab à partir du mois 3)

Figure 2 Variation moyenne de la MAVC au cours du temps jusqu'à 12 mois (RADIANCE)



L'amélioration de la vision a été accompagnée d'une réduction de l'épaisseur centrale de la rétine.

Dans les bras recevant le traitement par ranibizumab, des bénéfices rapportés par le patient ont été observés par rapport au bras vPDT (valeur de $p < 0,05$) en termes d'amélioration du score composite et de plusieurs sous-échelles (vision générale, vision de près, santé mentale et dépendance) du NEI VFQ-25.

Traitement de la baisse visuelle due à une NVC (autre que secondaire à une MF et à la DMLA néovasculaire)

La sécurité et l'efficacité cliniques de Lucentis chez les patients présentant une baisse visuelle due à une NVC ont été évaluées sur la base des résultats à 12 mois de l'étude pivot G2301 (MINERVA), contrôlée versus une injection simulée, en double insu. Dans cette étude 178 patients adultes ont été randomisés selon un ratio 2:1 pour recevoir:

- du ranibizumab 0,5 mg à l'injection initiale puis un schéma thérapeutique individualisé basé sur l'activité de la maladie, évaluée par la mesure de l'acuité visuelle et/ou des critères anatomiques (c'est-à-dire altération de l'acuité visuelle, présence de fluide intra/sous-rétinien, hémorragie ou diffusion);
- une injection simulée à l'injection initiale puis un schéma thérapeutique individualisé basé sur l'activité de la maladie.

Au mois 2, tous les patients recevaient en ouvert du ranibizumab si besoin.

Les principaux résultats de l'étude MINERVA sont résumés dans le Tableau 3 et dans la Figure 3. Une amélioration de la vision a été observée et elle était accompagnée d'une réduction de l'épaisseur maculaire centrale sur les 12 mois.

Le nombre moyen d'injections sur les 12 mois était de 5,8 dans le bras ranibizumab versus 5,4 chez les patients du bras injection simulée qui pouvaient recevoir du ranibizumab à partir du mois 2. Dans le bras injection simulée, 7 patients sur 59 n'ont pas reçu de traitement par ranibizumab dans l'œil étudié au cours des 12 mois.

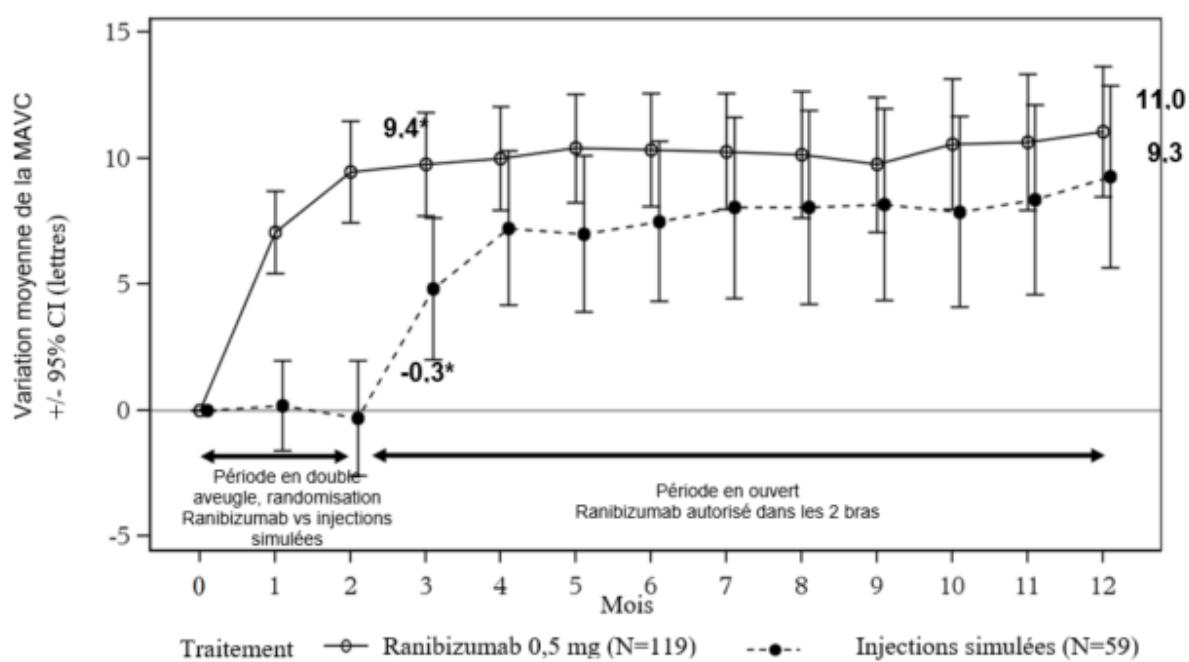
Tableau 3 Résultats au mois 2 (MINERVA)

	Ranibizumab 0,5 mg (n=119)	Injection simulée (n=59)
Variation moyenne de la MAVC au mois 2 ^a par rapport aux valeurs initiales	9,5 lettres	-0,4 lettres
Patients ayant gagné ≥15 lettres par rapport à la valeur initiale ou ayant atteint 84 lettres au mois 2	31,4%	12,3%
Patients n'ayant pas perdu >15 lettres par rapport à la valeur initiale au mois 2	99,2%	94,7%
Réduction de l'EMC ^b au mois 2 ^a par rapport à la valeur initiale	77 µm	-9,8 µm

^a Test unilatéral p<0,001 comparaison avec une injection simulée

^b EMC – épaisseur maculaire centrale

Figure 3 Variation moyenne de la MAVC par rapport aux valeurs initiales au cours du temps jusqu'à 12 mois (MINERVA)



* La moyenne observée de la MAVC peut différer de la moyenne des moindres carrés de la MAVC (applicable seulement au mois 2)

L'effet du traitement a été retrouvé à la fois sur l'ensemble des patients de l'essai et dans les sous-groupes classés selon l'étiologie initiale lors de la comparaison du ranibizumab et de l'injection simulée au mois 2:

Tableau 4 Effet du traitement sur l'ensemble des patients de l'essai et dans les sous-groupes classés selon l'étiologie initiale

Totalité des patients et selon les étiologies initiales	Effet du traitement par rapport à l'injection simulée [lettres]	Nombre de patients [n] (traitement +injection simulée)
Totalité des patients	9,9	178
Stries angioïdes	14,6	27
Choriorétinopathie post-inflammatoire	6,5	28
Choriorétinopathie séreuse centrale	5,0	23
Choriorétinopathie idiopathique	11,4	63
Etiologies diverses ^a	10,6	37

^a comprend différentes étiologies rares non incluses dans les autres sous-groupes

Dans l'étude pivotale G2301 (MINERVA), cinq adolescents âgés de 12 à 17 ans ayant une baisse visuelle secondaire à une NVC ont reçu un traitement par ranibizumab 0,5 mg en ouvert à l'initiation puis un schéma thérapeutique individualisé comme pour les adultes. La MAVC s'est améliorée chez l'ensemble des cinq patients au mois 12 par rapport à la valeur initiale, allant de 5 à 38 lettres (la moyenne étant de 16,6 lettres). L'amélioration de la vision était accompagnée d'une stabilisation ou d'une réduction de l'épaisseur maculaire centrale au cours des 12 mois. Le nombre moyen d'injections de ranibizumab au cours des 12 mois dans l'œil étudié était de 3 (allant de 2 à 5). Au total, le traitement par le ranibizumab a été bien toléré.

Traitement de la baisse visuelle due à l'OMD

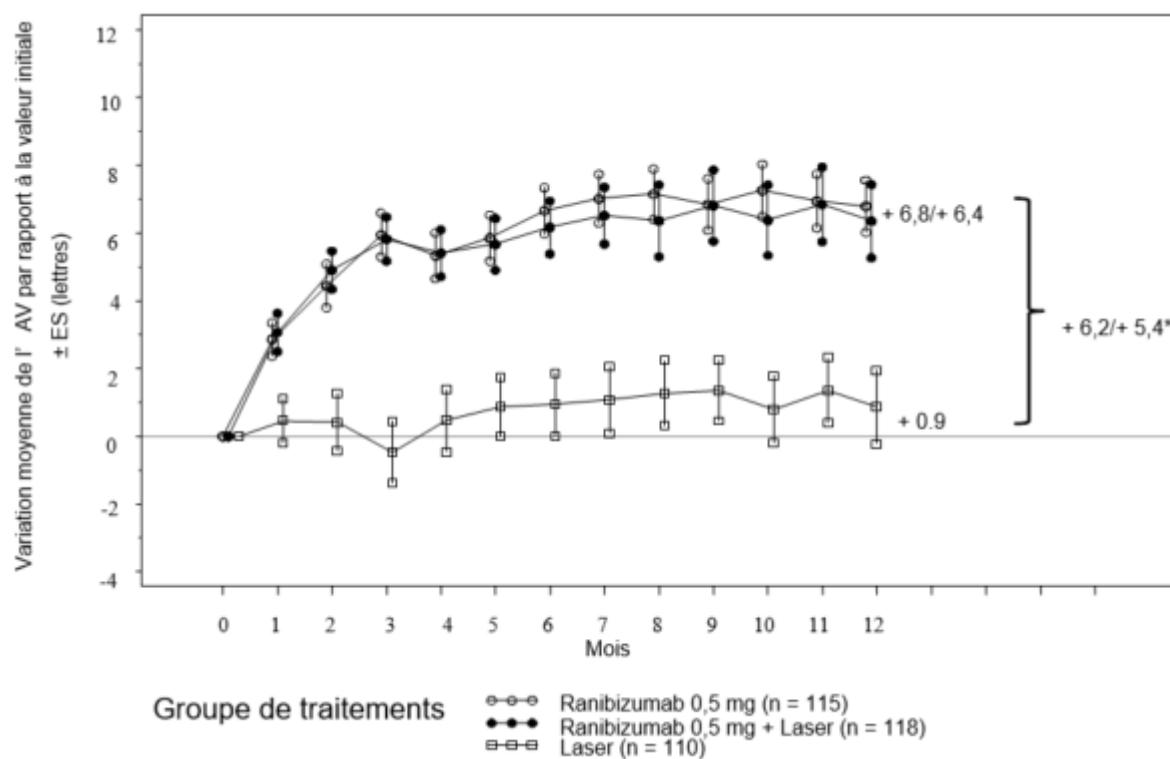
L'efficacité et la tolérance de Lucentis ont été évaluées au cours de trois études randomisées, contrôlées et d'une durée d'au moins 12 mois. Au total, 868 patients (708 patients recevant le traitement actif et 160 patients dans les groupes témoins) ont été inclus dans ces études.

Dans l'étude de phase II D2201 (RESOLVE), 151 patients ont reçu des injections intravitréennes mensuelles de ranibizumab (6 mg/ml, n = 51, 10 mg/ml, n = 51) ou des injections simulées (n = 49). Par rapport aux valeurs initiales, la variation moyenne de la MAVC du mois 1 au mois 12 était de +7,8 ($\pm 7,72$) lettres dans les groupes de patients traités par le ranibizumab (n=102) comparativement à -0,1 ($\pm 9,77$) lettres chez les patients recevant une injection simulée ; Par rapport aux valeurs initiales, la variation moyenne de la MAVC au mois 12 était de 10,3 ($\pm 9,1$) lettres dans les groupes de patients traités par le ranibizumab comparativement à -1,4 ($\pm 14,2$) lettres chez les patients recevant une injection simulée (différence entre les traitements, p<0,0001).

Dans l'étude de phase III D2301 (RESTORE), 345 patients ont été randomisés selon un ratio 1 :1 :1 pour recevoir le ranibizumab 0,5 mg en monothérapie et une photocoagulation au laser simulée, un traitement combiné par ranibizumab 0,5 mg et une photocoagulation au laser ou une injection simulée et une photocoagulation au laser. 240 patients, qui avaient précédemment terminé l'étude RESTORE à 12 mois, ont été inclus dans l'étude d'extension de 24 mois multicentrique en ouvert (RESTORE Extension). Les patients ont été traités par le ranibizumab 0,5 mg *pro re nata* (PRN) dans le même œil que celui sélectionné dans l'étude principale (D2301 RESTORE).

Les principaux résultats sont résumés dans le tableau 5 (RESTORE et Extension) et dans la figure 4 (RESTORE).

Figure 4 Variation moyenne de l'acuité visuelle au cours du temps dans l'étude D2301 (RESTORE)



ET = erreur type de la moyenne

* Différence des moyennes des moindres carrés, $p<0,0001/0,0004$ (test bilatéral de Cochran-Mantel-Haenszel avec stratification)

L'effet à 12 mois a été retrouvé dans la plupart des sous-groupes. Cependant, les patients présentant une MAVC au début de l'étude > 73 lettres et un œdème maculaire avec une épaisseur centrale de la rétine inférieure à $300 \mu\text{m}$ n'ont pas semblé tirer de bénéfice du traitement par le ranibizumab comparativement à la photocoagulation au laser.

Tableau 5 Résultats à 12 mois dans l'étude D2301 (RESTORE) et à 36 mois dans l'étude D2301-E1 (RESTORE Extension)

Résultats au mois 12 exprimés par rapport aux valeurs initiales dans l'étude D2301 (RESTORE)	Ranibizumab 0,5 mg n = 115	Ranibizumab 0,5 mg + photocoagulation au laser n = 118	Photocoagulation au laser n = 110
Variation moyenne de la MAVC du mois 1 au mois 12 ^a (± ET)	6,1 (6,4) ^a	5,9 (7,9) ^a	0,8 (8,6)
Variation moyenne de la MAVC au mois 12 (± ET)	6,8 (8,3) ^a	6,4 (11,8) ^a	0,9 (11,4)
Gain ≥ 15 lettres ou MAVC ≥ 84 lettres au mois 12 (%)	22,6	22,9	8,2
Nombre moyen d'injections (Mois 0 à 11)	7,0	6,8	7,3 (simulées)
<hr/>			
Résultats au mois 36 dans l'étude D2301-E1 (RESTORE Extension) exprimés par rapport aux valeurs initiales de l'étude D2301 (RESTORE)	Traités préalablement par ranibizumab 0,5 mg n = 83	Traités préalablement par ranibizumab 0,5 mg + photocoagulation au laser n = 83	Traités préalablement par photocoagulation au laser n = 74
Variation moyenne de la MAVC au mois 24 (ET)	7,9 (9,0)	6,7 (7,9)	5,4 (9,0)
Variation moyenne de la MAVC au mois 36 (ET)	8,0 (10,1)	6,7 (9,6)	6,0 (9,4)
Gain ≥ 15 lettres ou MAVC ≥ 84 lettres au mois 36 (%)	27,7	30,1	21,6
Nombre moyen d'injections (Mois 12 à 35)*	6,8	6,0	6,5

^a p < 0,0001 pour les comparaisons des bras ranibizumab vs bras photocoagulation au laser.

n dans l'étude D2301-E1 (RESTORE Extension) est le nombre de patients avec une valeur au début de l'étude D2301 (RESTORE) (mois 0) et à la visite du mois 36.

* La proportion de patients qui n'a pas requis de traitement par ranibizumab lors de la phase d'extension était respectivement de 19%, 25% et 20% dans le groupe préalablement traité par le ranibizumab, le groupe préalablement traité par le ranibizumab + laser et le groupe préalablement traité par laser.

Des bénéfices statistiquement significatifs sur la fonction visuelle rapportés par les patients ont été observés avec le traitement par ranibizumab (avec ou sans laser) par rapport au groupe contrôle après évaluation par le NEI VFQ-25. Pour les autres sous-échelles de ce questionnaire, aucune différence entre les traitements n'a pu être établie.

Le profil de tolérance à long terme de ranibizumab observé dans l'étude d'extension de 24 mois est en accord avec le profil de tolérance connu de Lucentis.

Dans l'étude de phase IIIb D2304 (RETAIN), 372 patients ont été randomisés selon un ratio 1:1:1 pour recevoir:

du ranibizumab 0,5 mg avec une photocoagulation au laser concomitante selon un protocole « treat-and-extend » (TE),

du ranibizumab 0,5 mg en monothérapie selon un protocole TE,

du ranibizumab 0,5 mg en monothérapie selon un protocole PRN.

Dans tous les groupes, le ranibizumab a été administré mensuellement jusqu'à ce que la MAVC soit stable lors d'au moins trois évaluations mensuelles consécutives. Dans le protocole TE, le ranibizumab était administré à des intervalles de 2-3 mois. Dans tous les groupes, le traitement mensuel était réinstauré après une diminution de la MAVC due à la progression de l'OMD et poursuivi jusqu'à ce qu'une stabilisation de la MAVC soit de nouveau atteinte.

Le nombre de visites de traitement prévues après les 3 doses initiales, était respectivement de 13 et de 20 pour le protocole TE et dans le protocole PRN. Avec les deux protocoles TE, plus de 70% des patients ont pu maintenir leur MAVC avec une fréquence moyenne de visite ≥ 2 mois.

Les principaux résultats sont résumés dans le tableau 6.

Tableau 6 Résultats de l'étude D2304 (RETAIN)

Résultat exprimé par rapport aux valeurs initiales	Ranibizumab 0,5 mg TE + laser n = 117	Ranibizumab 0,5 mg TE seul n = 125	Ranibizumab 0,5 mg PRN n = 117
Variation moyenne de la MAVC du mois 1 au mois 12 (ET)	5,9 (5,5) ^a	6,1 (5,7) ^a	6,2 (6,0)
Variation moyenne de la MAVC du mois 1 au mois 24 (ET)	6,8 (6,0)	6,6 (7,1)	7,0 (6,4)
Variation de la MAVC au mois 24 (ET)	8,3 (8,1)	6,5 (10,9)	8,1 (8,5)
Gain ≥ 15 lettres ou MAVC ≥ 84 lettres au mois 24(%)	25,6	28,0	30,8
Nombre moyen d'injections (mois 0 à 23)	12,4	12,8	10,7

^a p < 0,0001 pour l'évaluation de la non infériorité du PRN.

Dans les études dans l'OMD, l'amélioration de la MAVC était accompagnée d'une réduction de la valeur moyenne de l'ECR au cours du temps dans tous les groupes de traitement.

Traitements de la RDP

La sécurité et l'efficacité cliniques de Lucentis chez les patients présentant une RDP ont été analysées dans le Protocole S qui évaluait le traitement par ranibizumab 0,5 mg en injections intra-vitréennes comparé à la photocoagulation panrétinienne (PPR). Le critère primaire était l'évolution moyenne de l'acuité visuelle à 2 ans. De plus, l'évolution de la sévérité de la rétinopathie diabétique (RD) a été étudiée sur la photographie du fond d'oeil en utilisant le score de sévérité de la RD (DRSS).

Le protocol S est une étude de phase III multicentrique, randomisée, contre comparateur actif, parallèle et de non-infériorité dans laquelle 305 patients (394 yeux étudiés) atteints de RDP avec ou sans OMD à l'initiation ont été inclus. L'étude comparait le ranibizumab 0,5 mg en injections intra-vitréennes avec le traitement standard, par PPR. Un total de 191 yeux (48,5%) a été randomisé dans le groupe ranibizumab 0,5 mg et 203 yeux (51,5%) ont été randomisés dans le groupe PPR. Un total de 88 yeux (22,3%) présentait un OMD à l'initiation : 42 (22,0%) et 46 (22,7%) yeux dans les groupes ranibizumab et PPR, respectivement.

Dans cette étude, une évolution moyenne de l'acuité visuelle à 2 ans était +2,7 lettres dans le groupe ranibizumab vs -0,7 lettres dans le groupe PPR. La différence des moyennes des moindres carrés était de 3,5 lettres (IC95% : [0,2 ; 6,7]).

Une amélioration ≥ 2 grades du DRSS à 1 an a été observée chez 41,8% des yeux traités avec le ranibizumab (n=189) vs 14,6% des yeux traités avec la PPR (n=199). La différence estimée entre le ranibizumab et le laser était de 27,4% (IC95% : [18,9 ; 35,9]).

Table 7 Amélioration ou détérioration ≥ 2 ou ≥ 3 grades du DRSS à 1 an dans le Protocole S (Méthode LOCF)

Evolution depuis l'initiation	Protocole S		
	Ranibizumab 0,5 mg (N=189)	PPR (N=199)	Différence en proportion (%), IC
Amélioration ≥ 2 grades			
n (%)	79 (41,8%)	29 (14,6%)	27,4 (18,9; 35,9)
Amélioration ≥ 3 grades			
n (%)	54 (28,6%)	6 (3,0%)	25,7 (18,9; 32,6)
Détérioration ≥ 2 grades			
n (%)	3 (1,6%)	23 (11,6%)	-9,9 (-14,7; -5,2)
Détérioration ≥ 3 grades			
n (%)	1 (0,5%)	8 (4,0%)	-3,4 (-6,3; -0,5)

DRSS = score de sévérité de la rétinopathie du diabétique, n = nombre de patients qui connaissent cette évolution lors de la visite, N = nombre total d'yeux dans l'étude.

A 1 an dans le groupe ranibizumab du Protocole S, l'amélioration ≥ 2 grades du DRSS était concordante dans les yeux non atteints d'OMD (39,9%) et dans ceux atteints d'OMD à l'initiation (48,8%).

Une analyse des données du protocole S à 2 ans a démontré que 42,3% (n=80) des yeux dans le groupe ranibizumab ont présenté une amélioration par rapport à l'inclusion ≥ 2 grades du DRSS comparé à 23,1% des yeux (n=46) du groupe PPR. Dans le groupe ranibizumab, une amélioration ≥ 2 grades du DRSS par rapport à l'initiation a été observée dans 58,5% (n=24) des yeux atteints d'OMD à l'initiation et 37,8% (n=56) des yeux non atteints d'OMD.

Le DRSS a aussi été évalué dans trois études distinctes, contrôlées, de phase III, dans l'OMD (ranibizumab 0,5 mg PRN vs laser) incluant un total de 875 patients, dont environ 75% d'origine asiatique. Lors d'une méta-analyse de ces études, dans le sous-groupe de patients ayant une rétinopathie diabétique non proliférante (RDNP) modérément sévère ou plus sévère à l'initiation, parmi les 315 patients ayant des scores DRSS quantifiables, une amélioration ≥ 2 grades de DRSS à 12 mois a été observée chez 48,4% des patients traités par ranibizumab (n=192) vs 14,6% chez les patients traités par laser (n=123). La différence estimée entre le ranibizumab et le laser était de 29,9% (IC 95% [20,0, 39,7]). Parmi les 405 patients atteints de RDNP modérée ou de meilleur stade avec un DRSS quantifiable, une amélioration ≥ 2 grades du DRSS a été observée chez 1,4% et 0,9% des patients des groupes traités par ranibizumab et par laser, respectivement.

Traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à l'OVR

La sécurité et l'efficacité cliniques de Lucentis chez les patients présentant une baisse visuelle due à un œdème maculaire secondaire à l'OVR ont été évaluées au cours des études BRAVO et CRUISE, études randomisées, contrôlées, en double insu, ayant inclus respectivement des patients présentant une OBVR (n = 397) et une OVCR (n = 392). Dans les deux études, les patients ont reçu soit des injections de 0,3 mg ou 0,5 mg de ranibizumab soit des injections simulées. Après 6 mois, les patients du groupe témoin ayant reçu des injections simulées ont été traités par ranibizumab 0,5 mg.

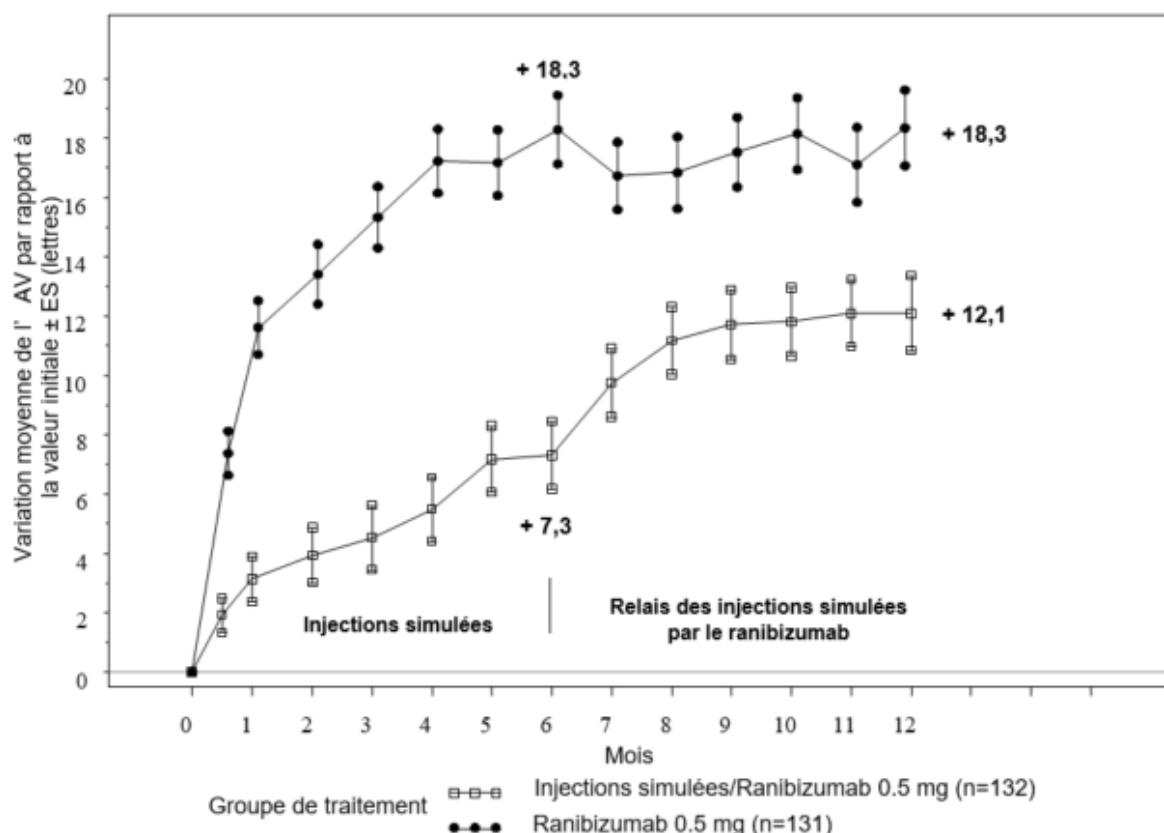
Les principaux résultats des études BRAVO et CRUISE sont résumés dans le tableau 8 et dans les figures 5 et 6.

Tableau 8 Résultats à 6 et 12 mois (BRAVO et CRUISE)

	BRAVO		CRUISE	
	Injections simulées/Luentis 0,5 mg (n = 132)	Luentis 0,5 mg (n = 131)	Injections simulées/Luentis 0,5 mg (n = 130)	Luentis 0,5 mg (n = 130)
Variation moyenne de l'acuité visuelle à 6 mois ^a (lettres) (ET) (critère principal)	7,3 (13,0)	18,3 (13,2)	0,8 (16,2)	14,9 (13,2)
Variation moyenne de la MAVC à 12 mois (lettres) (ET)	12,1 (14,4)	18,3 (14,6)	7,3 (15,9)	13,9 (14,2)
Gain ≥ 15 lettres d'acuité visuelle à 6 mois ^a (%)	28,8	61,1	16,9	47,7
Gain ≥ 15 lettres d'acuité visuelle à 12 mois (%)	43,9	60,3	33,1	50,8
Pourcentage de patients ayant reçu le traitement de secours laser au cours des 12 mois	61,4	34,4	NA	NA

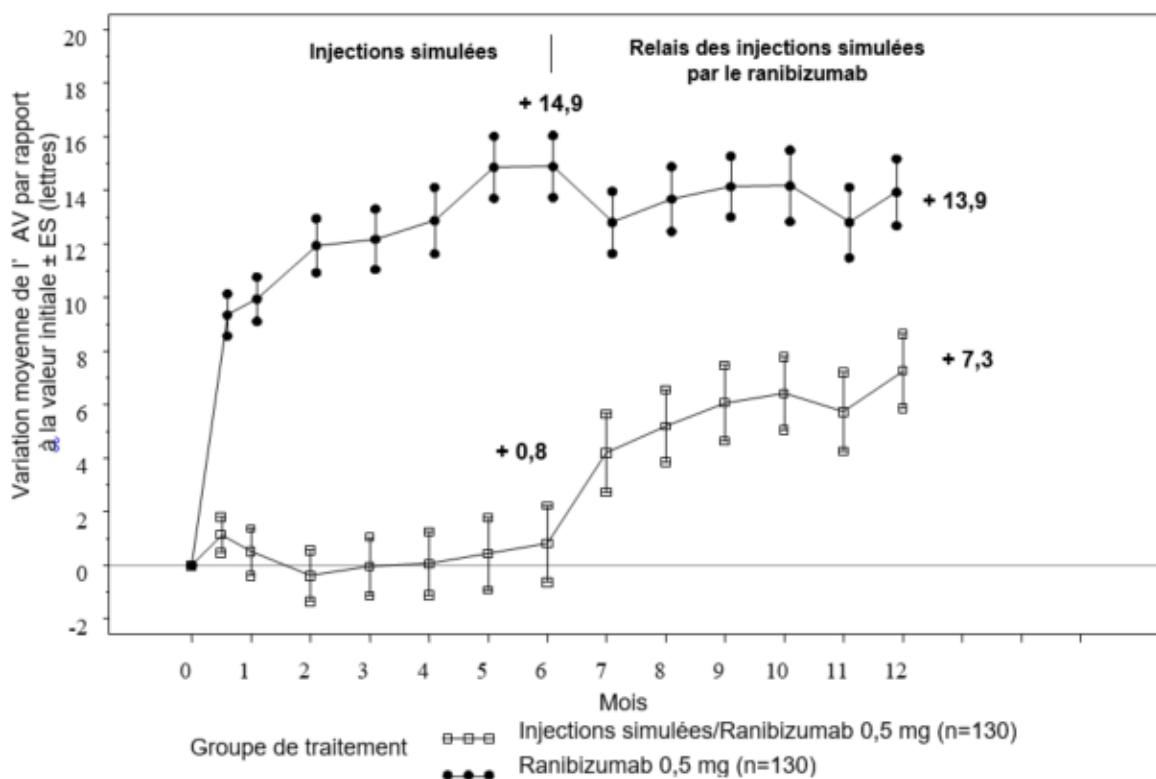
^ap < 0,0001 pour les deux études

Figure 5 Variation moyenne de la MAVC au cours du temps à 6 et 12 mois (BRAVO)



ES = erreur standard

Figure 6 Variation moyenne de la MAVC au cours du temps à 6 et à 12 mois (CRUISE)



ES = erreur standard

Dans les deux études, l'amélioration de la vision a été accompagnée d'une réduction continue et significative de l'œdème maculaire, objectivée par la mesure de l'épaisseur rétinienne centrale.

Patients présentant une OVCR (étude CRUISE et étude d'extension HORIZON) : Les patients traités par des injections simulées au cours des 6 premiers mois et qui ont par la suite reçu du ranibizumab n'ont pas atteint un gain d'acuité visuelle au mois 24 (~ 6 lettres) comparable à celui des patients traités par ranibizumab dès le début de l'étude (~ 12 lettres).

Des bénéfices statistiquement significatifs rapportés par des patients relatifs aux activités liées à la vision de près et à la vision de loin mesurées à l'aide de la sous-échelle du questionnaire NEI VFQ-25 ont été observés avec le traitement par ranibizumab.

La sécurité et l'efficacité cliniques à long terme (24 mois) de Lucentis chez les patients présentant une baisse visuelle due à un œdème maculaire secondaire à l'OVR ont été évaluées au cours des études BRIGHTER (OBVR) et CRYSTAL (OVCR). Dans les deux études, les patients ont reçu une dose de ranibizumab 0,5 mg selon un protocole PRN, basé sur des critères de stabilisation individualisés. BRIGHTER était une étude randomisée, contrôlée, à trois bras de traitement, évaluant le ranibizumab 0,5 mg administré en monothérapie ou associé à une photocoagulation laser adjacente, en comparaison à la photocoagulation au laser utilisée en monothérapie. Après 6 mois, les patients du groupe traités par laser pouvaient recevoir du ranibizumab 0,5 mg en monothérapie. CRYSTAL était une étude à un seul bras de traitement évaluant le ranibizumab 0,5 mg en monothérapie.

Les principaux résultats des études BRIGHTER et CRYSTAL sont résumés dans le tableau 9.

Tableau 9 Résultats à 6 et 24 mois (BRIGHTER et CRYSTAL)

	BRIGHTER			CRYSTAL
	Lucentis 0,5 mg N=180	Lucentis 0,5 mg + Laser N=178	Laser* N=90	Lucentis 0,5 mg N=356
Variation moyenne de la MAVC au mois 6 ^a (lettres) (ET)	+14,8 (10,7)	+14,8 (11,13)	+6,0 (14,27)	+12,0 (13,95)
Variation moyenne de la MAVC au mois 24 ^b (lettres) (ET)	+15,5 (13,91)	+17,3 (12,61)	+11,6 (16,09)	+12,1 (18,60)
Gain ≥ 15 lettres de la MAVC au mois 24 (%)	52,8	59,6	43,3	49,2
Nombre moyen d'injections (ET) (mois 0 à 23)	11,4 (5,81)	11,3 (6,02)	NA	13,1 (6,39)

^a p<0,0001 pour les comparaisons dans l'étude BRIGHTER au mois 6: Lucentis 0,5 mg vs Laser et Lucentis 0,5 mg + Laser vs Laser.

^b p<0,0001 pour l'hypothèse nulle dans l'étude CRYSTAL selon laquelle la variation moyenne 24 mois après l'injection initiale est égale à zéro.

* Le démarrage du traitement par ranibizumab 0,5 mg était permis à partir du mois 6 (24 patients ont été traités par laser uniquement).

Dans l'étude BRIGHTER, le ranibizumab 0,5 mg associé à une photocoagulation laser adjuvante a démontré une non-infériorité par rapport au ranibizumab en monothérapie jusqu'au mois 24 par rapport à l'état initial (IC 95% -2,8, 1,4).

Dans les deux études, une diminution rapide et statistiquement significative de l'épaisseur centrale de la rétine a été observée au mois 1 par rapport à l'état initial. Cet effet s'est maintenu jusqu'au mois 24.

L'effet du traitement par le ranibizumab était similaire indépendamment de la présence d'une ischémie rétinienne. Dans l'étude BRIGHTER, les patients présentant une ischémie rétinienne (N=46) ou ne présentant pas d'ischémie rétinienne (N=133) et traités par ranibizumab en monothérapie ont obtenu une variation moyenne de respectivement +15,3 et +15,6 lettres au mois 24. Dans l'étude CRYSTAL, les patients présentant une ischémie rétinienne (N=53) ou ne présentant pas d'ischémie rétinienne (N=300) et traités par ranibizumab en monothérapie ont obtenu une variation moyenne de respectivement +15,0 et +11,5 lettres.

Dans les deux études BRIGHTER et CRYSTAL, l'effet sur l'amélioration de la fonction visuelle a été observé chez tous les patients traités par ranibizumab 0,5 mg en monothérapie indépendamment de l'ancienneté de leur maladie. Chez les patients présentant une ancienneté de leur maladie inférieure à 3 mois, une amélioration de l'acuité visuelle de 13,3 et 10,0 lettres a été observée au mois 1 ; et de 17,7 et 13,2 lettres au mois 24, pour les études BRIGHTER et CRYSTAL respectivement. Le gain correspondant en acuité visuelle chez les patients présentant une ancienneté de leur maladie supérieure ou égale à 12 mois a été de 8,6 et 8,4 lettres respectivement dans chaque étude. L'initiation du traitement au moment du diagnostic doit être envisagée.

Le profil de tolérance à long terme de ranibizumab observé dans les études sur 24 mois concorde avec le profil de tolérance connu de Lucentis.

Population pédiatrique

La tolérance d'emploi et l'efficacité de ranibizumab 0,5 mg en seringue préremplie n'ont pas été étudiées dans ce groupe de patients.

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Lucentis dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement de la DMLA néovasculaire, de la baisse visuelle due à l'OMD, de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à l'OVR et de la baisse visuelle due à une NVC et à une rétinopathie diabétique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après une administration intravitréenne mensuelle de Lucentis à des patients atteints de DMLA néovasculaire, les concentrations sériques de ranibizumab ont été généralement faibles, les concentrations maximales (C_{max}) étant généralement inférieures à la concentration de ranibizumab nécessaire pour inhiber de 50 % l'activité biologique du VEGF (11-27 ng/ml, évaluée par un essai de prolifération cellulaire *in vitro*). La C_{max} a été proportionnelle à la dose sur l'intervalle de doses allant de 0,05 à 1,0 mg/œil. Les concentrations sériques mesurées chez un nombre limité de patients atteints d'OMD montrent qu'une exposition systémique légèrement supérieure à celle observée chez les patients atteints de DMLA néovasculaire ne peut être exclue. Les concentrations sériques mesurées chez les patients atteints d'OVR ont été similaires ou légèrement supérieures à celles observées chez les patients atteints de DMLA néovasculaire.

Sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population et de la disparition du ranibizumab du serum chez les patients atteints de DMLA néovasculaire traités à la dose de 0,5 mg, la demi-vie d'élimination vitréenne moyenne du ranibizumab est d'environ 9 jours. Après une administration intravitréenne mensuelle de Lucentis 0,5 mg/œil, la C_{max} sérique du ranibizumab, atteinte environ 1 jour après l'administration, devrait généralement être comprise entre 0,79 et 2,90 ng/ml et la C_{min} comprise entre 0,07 et 0,49 ng/ml. Les concentrations sériques de ranibizumab devraient être environ 90 000 fois plus faible que les concentrations vitréennes de ranibizumab.

Patients insuffisants rénaux : aucune étude spécifique n'a été conduite pour évaluer la pharmacocinétique de Lucentis chez les patients présentant une insuffisance rénale. Lors d'une analyse pharmacocinétique de population chez les patients atteints de DMLA néovasculaire, 68 % des patients (136/200) présentaient une insuffisance rénale (46,5 % légère [50-80 ml/min], 20 % modérée [30-50 ml/min] et 1,5 % sévère [< 30 ml/min]). Chez les patients atteints d'OVR, 48,2 % (253/525) présentaient une insuffisance rénale (36,4 % légère, 9,5 % modérée et 2,3 % sévère). La clairance systémique a été légèrement plus faible, mais cette différence n'a pas été cliniquement significative.

Insuffisance hépatique : aucune étude spécifique n'a été conduite pour évaluer la pharmacocinétique de Lucentis chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Après administration intravitréenne bilatérale de ranibizumab à des singes Cynomolgus à des doses comprises entre 0,25 mg/œil et 2,0 mg/œil, une fois toutes les 2 semaines pendant 26 semaines, des effets oculaires dose-dépendants ont été observés.

Au niveau intraoculaire, des augmentations dose-dépendantes de l'effet Tyndall protéique et cellulaire ont été observées dans la chambre antérieure, avec un pic 2 jours après l'injection. La sévérité de la réponse inflammatoire a généralement diminué lors des injections ultérieures ou pendant la période de récupération. Dans le segment postérieur, une infiltration cellulaire et des corps flottants ont été observés dans le vitré, qui ont également eu tendance à être dose-dépendants et qui ont généralement persisté jusqu'à la fin de la période de traitement. Dans l'étude de 26 semaines, la sévérité de l'inflammation vitréenne a augmenté avec le nombre d'injections. Toutefois, des signes de réversibilité ont été observés après la période de récupération. La nature et la chronologie de l'inflammation du

segment postérieur sont évocatrices d'une réponse anticorps à médiation immunitaire, qui peut être cliniquement non pertinente. La formation de cataractes a été observée chez certains animaux après une période relativement longue d'inflammation intense, suggérant que les modifications du cristallin ont été secondaires à une inflammation sévère. Une élévation transitoire de la pression intraoculaire post-dose a été observée après les injections intravitréennes, quelle que soit la dose.

Les modifications oculaires microscopiques ont été considérées comme liées à l'inflammation et non à un processus dégénératif. Des modifications inflammatoires granulomateuses ont été observées dans la papille optique de certains yeux. Ces modifications du segment postérieur ont diminué et, dans certains cas, ont disparu, pendant la période de récupération.

Après une administration intravitréenne, aucun signe de toxicité systémique n'a été détecté. Des anticorps sériques et vitréens anti-ranibizumab ont été retrouvés chez un sous-groupe d'animaux traités.

Aucune donnée de carcinogénicité ou mutagénicité n'est disponible.

Chez le singe, l'administration intravitréenne de ranibizumab à des femelles gestantes, ayant conduit à une exposition systémique maximale de 0,9 à 7 fois l'exposition observée en clinique, n'a pas induit de toxicité sur le développement ni de tératogénicité et n'a pas eu d'effet sur le poids ou la structure du placenta, bien qu'en raison de son effet pharmacologique, le ranibizumab puisse être considéré comme potentiellement tératogène et embryo/foetotoxique.

L'absence d'effets induits par le ranibizumab sur le développement embryonnaire et fœtal est probablement due à l'incapacité du fragment Fab à traverser le placenta. Un cas avec des concentrations sériques élevées de ranibizumab chez la mère et la présence de ranibizumab dans le sérum fœtal a toutefois été décrit, ce qui semble indiquer que les anticorps anti-ranibizumab (contenant la région Fc) ont agit comme une protéine de transport pour le ranibizumab, en diminuant ainsi son élimination du sérum maternel et en permettant son transfert placentaire. Etant donné que les études de développement embryo-fœtal ont été menées chez des femelles gestantes saines et que des états pathologiques (tels que le diabète) peuvent modifier la perméabilité du placenta pour le fragment Fab, les résultats de cette étude doivent être interprétés avec prudence.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

α,α -tréhalose dihydraté
Chlorhydrate d'histidine monohydraté
Histidine
Polysorbate 20
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
Ne pas congeler.

Conserver la seringue préremplie dans son emballage fermé dans la boîte d'origine à l'abri de la lumière.

Avant l'utilisation, l'emballage scellé pourra être conservé à une température ne dépassant pas 25°C jusqu'à 24 heures.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

0,165 ml de solution stérile dans une seringue préremplie (verre de type I) munie d'un bouchon-piston en caoutchouc bromobutyl et d'un capuchon de la seringue consistant en un capuchon blanc, rigide, scellé, inviolable avec une extrémité en caoutchouc bromobutyl grise incluant un adaptateur Luer Lock. La seringue préremplie comprend la tige du piston et la colerette et est conditionnée dans un emballage scellé.

Boîte d'une seringue préremplie.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

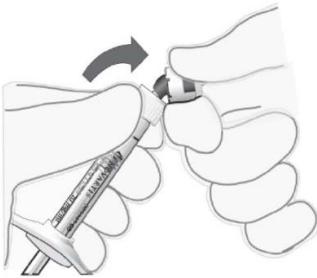
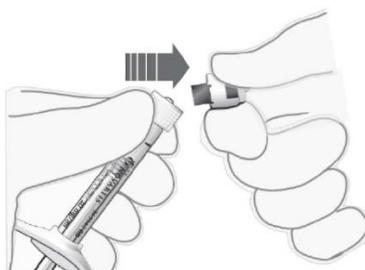
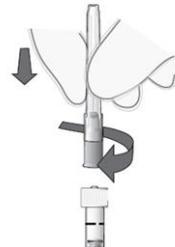
La seringue préremplie est seulement à usage unique. La seringue préremplie est stérile. Ne pas utiliser ce produit si l'emballage est endommagé. La stérilité de la seringue préremplie ne peut être garantie que si l'emballage reste scellé. Ne pas utiliser la seringue préremplie si la solution a changé de couleur, est trouble ou contient des particules.

La seringue préremplie contient une dose de produit supérieure à la dose recommandée de 0,5 mg. La totalité du volume extractible de la seringue préremplie (0,1 ml) ne doit pas être utilisée. Le volume excédentaire doit être éliminé avant l'injection. L'injection du volume total de la seringue préremplie peut entraîner un surdosage. Pour éliminer les bulles d'air en même temps que l'excédent de médicament, pousser lentement le piston jusqu'à aligner le plateau situé en dessous de la partie bombée de la butée en caoutchouc avec le trait de dose noir de la seringue (équivalent à 0,05 ml, soit 0,5 mg de ranibizumab).

Pour l'injection intravitréenne, une aiguille stérile pour injection de 30 G x ½" doit être utilisée.

Pour la préparation de Lucentis pour administration intravitréenne, veuillez respecter les instructions d'utilisation :

Introduction	Lire attentivement les instructions avant d'utiliser la seringue préremplie. La seringue préremplie est seulement à usage unique. La seringue préremplie est stérile. Ne pas utiliser le produit si l'emballage est endommagé. L'ouverture de l'emballage scellé et toutes les étapes ultérieures doivent être réalisées dans des conditions d'asepsie. Note: Le volume doit être ajusté au repère correspondant à la dose de 0,05 ml.
Description de la seringue préremplie	<p>Figure 1</p>
Préparation	<ol style="list-style-type: none"> S'assurer que la boîte contient : <ul style="list-style-type: none"> une seringue préremplie stérile dans un emballage scellé. Décoller le film protecteur de l'emballage contenant la seringue et, de manière aseptique, retirer la seringue avec précaution.
Vérifier la seringue	<ol style="list-style-type: none"> Vérifier que: <ul style="list-style-type: none"> le capuchon de la seringue n'est pas détaché de l'extrémité Luer lock. la seringue n'est pas endommagée. la solution est limpide, incolore à jaune-brun pâle et ne contient pas de particules. Si l'un des points ci-dessus n'est pas correct, jeter la seringue préremplie et en utiliser une nouvelle.

Retirer le capuchon de la seringue	<ol style="list-style-type: none"> 5. Casser (ne pas tourner ou tordre) le capuchon de la seringue (voir Figure 2). 6. Jeter le capuchon de la seringue (voir Figure 3). 	 <p>Figure 2</p>  <p>Figure 3</p>
Attacher l'aiguille	<ol style="list-style-type: none"> 7. Fixer solidement une aiguille stérile pour injection de 30G x $\frac{1}{2}$" sur la seringue en la vissant fermement sur l'extrémité Luer lock (voir Figure 4). 8. Retirer délicatement le capuchon de l'aiguille en le tirant dans l'axe de l'aiguille (voir Figure 5). <p>Note: Ne jamais essuyer l'aiguille.</p>	  <p>Figure 4 Figure 5</p>
Chasser les bulles d'air	<ol style="list-style-type: none"> 9. Tenir la seringue en position verticale. 10. Si des bulles d'air sont présentes, tapoter doucement la seringue avec votre doigt jusqu'à ce que les bulles remontent à la surface (voir Figure 6). 	 <p>Figure 6</p>

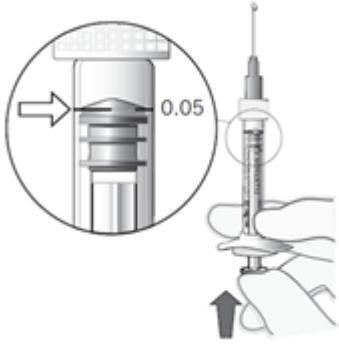
Ajuster la dose	<p>11. Tenir la seringue à la hauteur des yeux et pousser délicatement le piston jusqu'à aligner le plateau situé en dessous de la partie bombée de la butée en caoutchouc avec le trait de dose (voir Figure 7). Ceci permettra d'expulser l'air et l'excès de solution et d'ajuster la dose au repère 0,05 ml.</p> <p>Note: La tige du piston n'est pas attachée à la butée en caoutchouc afin d'éviter que de l'air ne soit aspiré dans la seringue.</p>	
Injecter	<p>La procédure d'injection doit être réalisée dans des conditions d'asepsie.</p> <p>12. L'aiguille pour injection doit être introduite 3,5-4,0 mm en arrière du limbe dans la cavité vitréenne, en évitant le méridien horizontal et en visant le milieu du globe oculaire.</p> <p>13. Injecter lentement jusqu'à ce que la butée en caoutchouc touche le fond de la seringue et délivre un volume de 0,05 ml.</p> <p>14. Un point d'injection scléral différent doit être utilisé lors des injections ultérieures.</p> <p>15. Après l'injection, ne pas remettre le capuchon de l'aiguille ni détacher l'aiguille de la seringue. Jeter la seringue utilisée avec l'aiguille dans un conteneur pour objets piquants ou conformément à la réglementation en vigueur.</p>	

Figure 7

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/06/374/003

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 22 janvier 2007
Date de dernier renouvellement : 11 novembre 2016

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

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

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Solution injectable

Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Espagne

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
Ljubljana, 1526
Slovénie

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberg
Allemagne

Solution injectable en seringue préremplie

Novartis Manufacturing NV
Rijksweg 14
2870 Puurs-Sint-Amants
Belgique

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberg
Allemagne

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

- Mesures additionnelles de réduction du risque**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché conviendra avec l'autorité nationale compétente du matériel d'éducation final avant la commercialisation dans chaque état membre.

Après discussion et en accord avec les autorités nationales compétentes de chaque état membre dans lequel Lucentis est commercialisé, le titulaire de AMM devra s'assurer, au moment de la commercialisation et après, que tous les ophtalmologistes susceptibles d'utiliser Lucentis ont reçu un ensemble d'éléments d'information patient.

L'ensemble des éléments d'information patient doit contenir un livret d'information au patient et un CD audio contenant les éléments clés suivants :

- La notice d'information patient
- Comment se préparer au traitement par Lucentis
- Quelles sont les étapes postérieures au traitement par Lucentis
- Symptômes et signes clés des événements indésirables graves, incluant augmentation de la pression intraoculaire, inflammation intraoculaire, décollements de la rétine et déchirure rétinienne et endophtalmie infectieuse.
- Quand consulter d'urgence un professionnel de santé

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOITE****FLACON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Lucentis 10 mg/ml solution injectable
ranibizumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un ml contient 10 mg de ranibizumab. Un flacon contient 2,3 mg de ranibizumab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : α,α -tréhalose dihydraté, chlorhydrate d'histidine monohydraté, histidine, polysorbate 20, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

1 flacon de 0,23 ml

Dose unique pour les adultes : 0,5 mg/0,05 ml. Le volume excédentaire doit être éliminé.

Dose unique pour les prématurés : 0,2 mg/0,02 ml. Le volume excédentaire doit être éliminé.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intravitréenne.

Flacon réservé à l'usage unique.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/06/374/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC

SN

NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ÉTIQUETTE

FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lucentis 10 mg/ml solution injectable
ranibizumab
Voie intravitréenne

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMOPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

2,3 mg/0,23 ml

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOITE****SERINGUE PREREMPLIE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Lucentis 10 mg/ml solution injectable en seringue préremplie
ranibizumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue préremplie de 0,165 ml de solution contient 1,65 mg de ranibizumab (10 mg/ml).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : α,α -tréhalose dihydraté, chlorhydrate d'histidine monohydraté, histidine, polysorbate 20, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

1 seringue préremplie de 0,165 ml.

Dose unique de 0,5 mg/0,05 ml.

Le volume excédentaire doit être éliminé avant l'injection.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Réservée à l'usage unique. Après ouverture de l'emballage scellé, procéder dans des conditions d'asepsie.

Ajuster le volume au repère correspondant à la dose de 0,05 ml.

Lire la notice avant utilisation.

Voie intravitréenne.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

Conserver la seringue préremplie dans son emballage scellé dans la boîte d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/06/374/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

PLAQUETTE THERMOFORMÉE

SERINGUE PRÉREMPLIE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lucentis 10 mg/ml solution injectable en seringue préremplie

ranibizumab

Voie intravitréenne

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited

3. DATE DE PÉREMPCTION

EXP

4. NUMÉRO DE LOT

Lot

5. AUTRE

0,165 ml

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ÉTIQUETTE

SERINGUE PRÉREMPLIE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lucentis 10 mg/ml solution injectable
ranibizumab
Voie intravitréenne

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

0,165 ml

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOITE****FLACON + AIGUILLE-FILTRE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Lucentis 10 mg/ml solution injectable
ranibizumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un ml contient 10 mg de ranibizumab. Un flacon contient 2,3 mg de ranibizumab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : α,α -tréhalose dihydraté, chlorhydrate d'histidine monohydraté, histidine, polysorbate 20, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

1 flacon de 0,23 ml, 1 aiguille-filtre.

Dose unique pour les adultes : 0,5 mg/0,05 ml. Le volume excédentaire doit être éliminé.

Dose unique pour les prématurés : 0,2 mg/0,02 ml. Le volume excédentaire doit être éliminé.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intravitréenne.

Flacon et aiguille-filtre réservés à l'usage unique.

Lire la notice avant utilisation.

L'aiguille-filtre ne doit pas être utilisée pour l'injection.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/06/374/004

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ÉTIQUETTE

FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lucentis 10 mg/ml solution injectable

ranibizumab

Voie intravitréenne

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMOPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

2,3 mg/0,23 ml

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient adulte

Lucentis 10 mg/ml solution injectable ranibizumab

ADULTES

Veuillez trouver l'information relative aux prématurés sur la face opposée de cette notice

Veuillez lire attentivement cette notice avant que ce médicament ne vous soit administré car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?:

1. Qu'est-ce que Lucentis et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant que Lucentis ne vous soit administré
3. Comment Lucentis est administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Lucentis
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est ce que Lucentis et dans quel cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Lucentis

Lucentis est une solution qui est injectée dans l'œil. Lucentis appartient à un groupe de médicaments appelé médicaments contre la néovascularisation. Il contient un principe actif appelé ranibizumab.

Dans quels cas Lucentis est-il utilisé

Lucentis est utilisé chez les adultes pour traiter plusieurs pathologies de l'œil qui entraînent une diminution de la vision.

Ces maladies résultent de lésions de la rétine (couche située dans la partie arrière de l'œil sensible à la lumière) causées par :

- La croissance de vaisseaux sanguins anormaux, perméables. Ceci est observé dans des maladies telles que la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) et la rétinopathie diabétique proliférante (RDP, une maladie causée par le diabète). Cela peut également être associé à une néovascularisation choroidienne (NVC) secondaire à une myopie forte (MF), des stries angioïdes, une choriorétinopathie centrale séreuse ou une NVC inflammatoire.
- L'œdème maculaire (gonflement du centre de la rétine). Ce gonflement peut être provoqué par du diabète (une maladie appelée œdème maculaire diabétique (OMD)) ou par l'obstruction des veines de la rétine (une maladie appelée occlusion veineuse rétinienne (OVR)).

Quel est le mécanisme d'action de Lucentis

Lucentis reconnaît et se lie spécifiquement à une protéine appelée facteur de croissance de l'endothélium vasculaire humain de type A (VEGF-A) présente dans l'œil. En excès, le VEGF-A est responsable de la croissance de vaisseaux sanguins anormaux et d'un gonflement dans l'œil qui peuvent entraîner une diminution de la vision dans des maladies telles que la DMLA, l'OMD, la RDP, l'OVR, la MF et les NVC. En se liant au VEGF-A, Lucentis peut bloquer ses effets et prévenir cette croissance anormale et le gonflement.

Dans ces maladies, Lucentis peut aider à la stabilisation de votre vision et à son amélioration dans de nombreux cas.

2. Quelles sont les informations à connaître avant que Lucentis ne vous soit administré

Lucentis ne doit pas vous être administré

- Si vous êtes allergique au ranibizumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- Si vous avez une infection dans ou autour de l'œil.
- Si vous présentez des douleurs ou une rougeur (inflammation intraoculaire sévère) de l'œil.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant que Lucentis ne vous soit administré.

- Lucentis est administré sous forme d'une injection dans l'œil. Occasionnellement, une infection à l'intérieur de l'œil, des douleurs ou une rougeur (inflammation), un décollement ou une déchirure d'une des couches postérieures de l'œil (décollement ou déchirure de la rétine, décollement ou déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien) ou une opacification du cristallin (cataracte) peuvent se produire après le traitement par Lucentis. Il est important d'identifier et de traiter une telle infection ou le décollement de rétine le plus rapidement possible. Veuillez prévenir immédiatement votre médecin si vous développez des signes tels que des douleurs oculaires ou une gêne accrue, une rougeur de l'œil s'aggravant, une vision trouble ou diminuée, une augmentation du nombre de petites taches dans votre champ visuel ou une augmentation de la sensibilité à la lumière.
- Chez certains patients, il se peut que la pression à l'intérieur de l'œil augmente pendant une courte durée immédiatement après l'injection. C'est quelque chose que vous pouvez ne pas remarquer et c'est pourquoi votre médecin pourra surveiller ce phénomène après chaque injection.
- Informez votre médecin si vous avez des antécédents de problèmes oculaires ou des traitements oculaires, ou si vous avez eu un accident vasculaire cérébral ou si vous avez souffert de signes passagers d'accident vasculaire cérébral (faiblesse ou paralysie des membres ou du visage, difficultés à parler ou à comprendre). Cette information permettra à votre médecin d'évaluer si le traitement par Lucentis est approprié dans votre cas.

Voir la rubrique 4 ("Quels sont les effets indésirables éventuels ?") pour une information plus détaillée sur les effets indésirables qui peuvent survenir au cours d'un traitement par Lucentis.

Enfants et adolescents (moins de 18 ans)

A l'exception de la rétinopathie du prématuré, l'utilisation de Lucentis n'a pas été établie chez l'enfant et l'adolescent et elle n'est donc pas recommandée. Pour le traitement des prématurés atteints de rétinopathie du prématuré (RP) veuillez vous référer à la face opposée de cette notice.

Autres médicaments et Lucentis

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Grossesse et allaitement

- Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant toute la durée du traitement et au moins trois mois après la dernière injection de Lucentis.
- Il n'existe aucune expérience de l'utilisation de Lucentis chez la femme enceinte. Lucentis ne doit pas être utilisé au cours d'une grossesse à moins que le bénéfice potentiel ne l'emporte sur le risque potentiel pour l'enfant à naître. Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, veuillez en discuter avec votre médecin avant le traitement par Lucentis.
- De petites quantités de Lucentis peuvent passer dans le lait maternel. Par conséquent, Lucentis n'est pas recommandé au cours de l'allaitement. Demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien avant le traitement par Lucentis.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Après le traitement par Lucentis, il est possible que vous ayez des troubles temporaires de la vision. Si cela vous arrive, vous ne devez ni conduire ni utiliser de machines tant que vos troubles visuels n'auront pas disparu.

3. Comment Lucentis est administré

Lucentis sera administré par votre ophtalmologiste, sous forme d'une injection unique dans l'œil et sous anesthésie locale. La dose habituellement utilisée pour l'injection est de 0,05 ml (qui contient 0,5 mg de substance active). L'intervalle entre deux doses injectées dans le même œil doit être d'au moins quatre semaines. Toutes les injections seront réalisées par votre ophtalmologiste.

Avant l'injection, votre médecin vous lavera l'œil soigneusement afin d'éviter une infection. Votre médecin vous administrera également un anesthésique local afin de limiter ou d'éviter toute douleur liée à l'injection.

Le traitement sera initié avec une injection de Lucentis par mois. Votre médecin surveillera votre œil, et selon la façon dont vous répondez au traitement, décidera si vous nécessitez d'être retraité et quand.

Des instructions détaillées pour l'utilisation de Lucentis sont fournies à la fin de cette notice dans « Comment préparer et administrer Lucentis aux adultes ? ».

Personnes âgées (65 ans et plus)

Lucentis peut être administré aux personnes âgées de 65 ans et plus, sans adaptation de la dose.

Avant d'arrêter le traitement par Lucentis

Si vous envisagez d'arrêter le traitement par Lucentis, veuillez vous rendre à votre prochain rendez-vous pour en discuter avec votre médecin. Votre médecin vous conseillera et décidera de la durée nécessaire du traitement par Lucentis.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables associés à l'administration de Lucentis sont dus au médicament lui-même ou à la procédure d'injection et touchent principalement l'œil.

Les effets indésirables les plus graves sont décrits ci-dessous :

Effets indésirables graves et fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 patient sur 10) : Décollement ou déchirure de la couche postérieure de l'œil (décollement ou déchirure de la rétine) entraînant une vision de flashes lumineux avec des corps flottants évoluant progressivement vers une perte de vision temporaire ou une opacification du cristallin (cataracte).

Effets indésirables graves et peu fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 patient sur 100) : Cécité, infection du globe oculaire (endophtalmie) avec inflammation de l'intérieur de l'œil.

Les symptômes que vous pourriez présenter sont des douleurs oculaires ou une gêne accrue, une rougeur de l'œil s'aggravant, une vision trouble ou diminuée, une augmentation du nombre de petites taches dans votre champ visuel ou une augmentation de la sensibilité à la lumière. **Si vous développez l'un de ces effets indésirables, parlez-en immédiatement à votre médecin.**

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont décrits ci-dessous :

Effets indésirables très fréquents (pouvant toucher plus de 1 patient sur 10)

Les effets indésirables oculaires sont les suivants : inflammation de l'œil, saignement dans la partie postérieure de l'œil (saignement de la rétine), troubles visuels, douleur oculaire, petites particules ou taches dans le champ visuel (corps flottants), œil injecté de sang, irritation oculaire, sensation d'avoir quelque chose dans l'œil, augmentation de la production de larmes, inflammation ou infection du bord des paupières, sécheresse de l'œil, rougeur ou démangeaison de l'œil et augmentation de la pression intraoculaire.

Les effets indésirables non oculaires sont les suivants : maux de gorge, congestion nasale, écoulement nasal, maux de tête et douleurs articulaires.

Les autres effets indésirables pouvant survenir après un traitement par Lucentis sont décrits ci-dessous :

Effets indésirables fréquents

Les effets indésirables oculaires sont les suivants : diminution de l'acuité visuelle, oedème de certaines parties de l'œil (uvée, cornée), inflammation de la cornée (partie antérieure de l'œil), petites marques à la surface de l'œil, vision trouble, saignement au site d'injection, saignement dans l'œil, sécrétions oculaires avec démangeaisons, rougeur et oedème (conjonctivite), sensibilité à la lumière, gêne oculaire, oedème de la paupière, douleur de la paupière.

Les effets indésirables non oculaires sont les suivants : infections urinaires, faible taux de globules rouges (associé à des symptômes tels que: fatigue, essoufflement, vertiges, pâleur), anxiété, toux, nausées, réactions cutanées de type allergique telles que éruption cutanée étendue, urticaire, démangeaison et rougeur de la peau.

Effets indésirables peu fréquents

Les effets indésirables oculaires sont les suivants : inflammation et saignement dans la partie antérieure de l'œil, poche de pus dans l'œil, modifications de la partie centrale de la surface de l'œil, douleur ou irritation au point d'injection, sensation anormale dans l'œil, irritation de la paupière.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Lucentis

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et l'étiquette du flacon après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.
- Avant l'utilisation, le flacon non ouvert pourra être conservé à température ambiante (25°C) pendant une durée maximale de 24 heures.
- Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
- N'utilisez aucun emballage endommagé.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Lucentis

- La substance active est le ranibizumab. Chaque ml contient 10 mg de ranibizumab. Chaque flacon contient 2,3 mg de ranibizumab dans 0,23 ml de solution. Cette quantité est suffisante pour permettre de délivrer une dose unique de 0,05 ml contenant 0,5 mg de ranibizumab.
- Les autres composants sont alpha, alpha-tréhalose dihydraté ; chlorhydrate d'histidine monohydraté ; histidine ; polysorbate 20 ; eau pour préparations injectables.

Comment se présente Lucentis et contenu de l'emballage extérieur

Lucentis est une solution injectable présentée dans un flacon (0,23 ml). La solution est une solution aqueuse limpide, incolore à jaune-brun pâle.

Deux présentations différentes sont disponibles :

Boîte contenant un flacon seul

Boîte contenant un flacon en verre de ranibizumab muni d'un bouchon en caoutchouc chlorobutyl. Le flacon est seulement à usage unique.

Boîte contenant un flacon + une aiguille filtre

Boîte contenant un flacon en verre de ranibizumab muni d'un bouchon en caoutchouc chlorobutyl, une aiguille-filtre contondante (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, 5 micromètres) pour prélever le contenu du flacon. Tous les composants sont seulement à usage unique.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlande

Fabricant

Novartis Farmacéutica, S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013 Barcelona

Espagne

Lek Pharmaceuticals d.d.

Verovškova ulica 57

Ljubljana, 1526

Slovénie

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Strasse 10

90443 Nuremberg

Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.

Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas

Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Bulgaria EOOD

Tel.: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.

Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Česká republika

Novartis s.r.o.

Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Novartis Hungária Kft.

Tel.: +36 1 457 65 00

Danmark

Novartis Healthcare A/S

Tlf: +45 39 16 84 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>

LES INFORMATIONS SUIVANTES SONT DESTINEES EXCLUSIVEMENT AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTE :

Se référer également à la rubrique 3 « Comment Lucentis est administré ».

Comment préparer et administrer Lucentis aux adultes ?

Flacon à usage unique réservé à la voie intravitréenne.

Lucentis doit être administré par un ophtalmologiste expérimenté ayant l'expérience des injections intravitréennes.

Dans la DMLA néovasculaire, dans les NVC, dans les RDP et dans la baisse visuelle due à un OMD ou à un œdème maculaire secondaire à une OVR, la dose recommandée de Lucentis est de 0,5 mg, administrée en une injection intravitréenne unique. Cette dose correspond à un volume d'injection de 0,05 ml. L'intervalle entre deux doses injectées dans le même œil doit être d'au moins quatre semaines.

Le traitement sera initié avec une injection par mois jusqu'à ce que l'acuité visuelle maximale soit atteinte et/ou jusqu'à l'absence de signe d'activité de la maladie, c'est-à-dire pas de changement de l'acuité visuelle ni des autres signes et symptômes de la maladie sous traitement continu. A l'initiation, chez les patients atteints de DMLA, d'OMD, de RDP et d'OBVR ou d'OVCR, au moins trois injections mensuelles consécutives peuvent être nécessaires.

Ensuite, les intervalles de suivi et de traitement doivent être déterminés par le médecin et doivent être basés sur l'activité de la maladie, évaluée par la mesure de l'acuité visuelle et/ou des critères anatomiques.

Si, selon l'avis du médecin, les critères visuels et anatomiques indiquent que le traitement continu n'est pas bénéfique pour le patient, Lucentis devra être arrêté.

Le suivi de l'activité de la maladie peut inclure des examens cliniques, des tests fonctionnels ou des techniques d'imagerie, comme la tomographie à cohérence optique ou l'angiographie à la fluoroscénine.

Si les patients sont traités selon un protocole « treat-and-extend », une fois l'acuité visuelle maximale atteinte et/ou qu'il n'y a plus de signe d'activité de la maladie, les intervalles de traitement peuvent être étendus progressivement jusqu'à réapparition de signes d'activité de la maladie et/ou de baisse visuelle. L'intervalle de traitement ne doit pas être prolongé de plus de deux semaines à la fois dans les cas de DMLA mais pourra être prolongé d'un mois à la fois dans les cas d'OMD. Dans les cas de RDP et d'OBVR ou d'OVCR, les intervalles de traitement peuvent également être allongés graduellement, cependant les données sont insuffisantes pour conclure sur la durée de ces intervalles. Si des signes d'activité de la maladie réapparaissent, l'intervalle de traitement doit être réduit en conséquence.

Le traitement de la baisse visuelle due à une NVC doit être déterminé de façon individualisée pour chaque patient en se basant sur l'activité de la maladie. Certains patients pourront ne nécessiter qu'une injection au cours des 12 premiers mois, d'autres pourront nécessiter un traitement plus fréquent, y compris des injections mensuelles. Dans les NVC secondaires à une myopie forte (MF), seulement une ou deux injections pourront être nécessaires pour de nombreux patients au cours de la première année.

Lucentis et photocoagulation au laser dans l'OMD et dans l'œdème maculaire secondaire à l'OBVR
Des données concernant l'administration concomitante de Lucentis et d'une photocoagulation au laser sont disponibles. Si les deux traitements sont réalisés le même jour, Lucentis doit être administré au moins 30 minutes après la photocoagulation au laser. Lucentis peut être administré aux patients ayant été traités précédemment par photocoagulation au laser.

Lucentis et thérapie photodynamique par la vertéporfine dans la NVC secondaire à une MF
Il n'existe pas de données concernant l'administration concomitante de Lucentis et de la vertéporfine.

Lucentis doit être inspecté visuellement pour détecter la présence de particules et d'une décoloration avant administration.

La procédure d'injection doit être réalisée en conditions d'asepsie, incluant la désinfection chirurgicale des mains, le port de gants stériles, l'utilisation d'un champ stérile et d'un spéculum à paupières stérile (ou équivalent) et la possibilité d'effectuer une paracentèse stérile (si nécessaire). Les antécédents médicaux du patient relatifs aux réactions d'hypersensibilité doivent être attentivement évalués avant de procéder à l'administration intravitréenne. Une anesthésie appropriée ainsi qu'un antibactérien local à large spectre pour désinfecter la peau autour de l'œil, la paupière et la surface oculaire doivent être administrés avant l'injection, conformément à la pratique locale.

Boîte contenant un flacon seul

Le flacon est seulement à usage unique. Après l'injection, tout produit non utilisé doit être éliminé. Tout flacon présentant des signes de dommage ou d'altération ne doit pas être utilisé. La stérilité ne peut être garantie que si le système de fermeture de l'emballage reste intact.

Pour la préparation et l'administration intravitréenne, les dispositifs médicaux à usage unique suivants sont nécessaires :

- une aiguille-filtre de 5 µm (18G)
- une seringue stérile de 1 ml (ayant une graduation à 0,05 ml)
- une aiguille pour injection (30G x ½").

Ces dispositifs médicaux ne sont pas inclus dans la boîte de Lucentis.

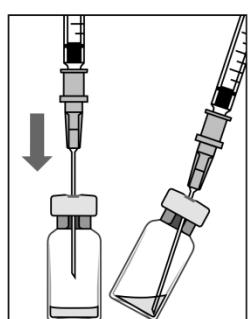
Boîte contenant un flacon + une aiguille filtre

Tous les composants sont stériles et seulement à usage unique. Tout composant dont l'emballage présente des signes de dommage ou d'altération ne doit pas être utilisé. La stérilité ne peut être garantie que si le système de fermeture de l'emballage du composant reste intact. Une réutilisation peut conduire à une infection ou à une autre maladie/blessure.

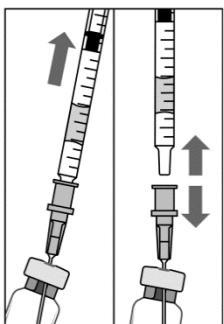
Pour la préparation et l'administration intravitréenne, les dispositifs médicaux à usage unique suivants sont nécessaires :

- une aiguille-filtre de 5 µm (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, fournie)
- une seringue stérile de 1 ml (ayant une graduation à 0,05 ml, non incluse dans la boîte de Lucentis)
- une aiguille pour injection (30G x ½", non incluse dans la boîte de Lucentis)

Pour la préparation de Lucentis pour administration intravitréenne chez les patients adultes, veuillez respecter les instructions suivantes :

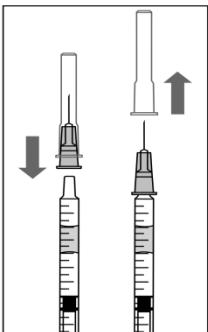


1. Avant de prélever le contenu du flacon, retirer le capuchon du flacon et nettoyer la partie extérieure du bouchon (par exemple avec un tampon imbibé d'alcool à 70%).
2. Fixer une aiguille-filtre de 5 µm (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, 5 µm) sur une seringue de 1 ml en utilisant une technique aseptique. Enfoncer la pointe de l'aiguille-filtre au centre du bouchon, jusqu'à ce que l'aiguille touche le fond du flacon.
3. Prélever la totalité du liquide en maintenant le flacon en position droite, légèrement inclinée pour faciliter le prélèvement complet.



4. Lors du prélèvement, veiller à tirer suffisamment sur la tige du piston pour vider complètement l'aiguille-filtre.

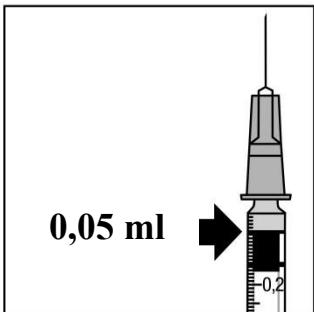
5. Laisser la pointe de l'aiguille-filtre dans le flacon et séparer la seringue de l'aiguille-filtre. L'aiguille-filtre doit être jetée après le prélèvement du contenu du flacon et ne doit pas être utilisée pour l'injection intravitréenne.



6. Fixer fermement, de manière aseptique, une aiguille pour injection (30G x ½", 0,3 mm x 13 mm) sur la seringue.

7. Retirer avec précaution le capuchon de l'aiguille pour injection sans séparer l'aiguille de la seringue.

Note : Tenir l'aiguille pour injection par le raccord lors du retrait du capuchon.



8. Expulser avec précaution l'air de la seringue en même temps que l'excédent de solution et ajuster la dose au repère 0,05 ml sur la seringue. La seringue est prête pour l'injection.

Note : Ne pas essuyer l'aiguille pour injection. Ne pas tirer à nouveau sur le piston.

L'aiguille pour injection doit être introduite 3,5-4,0 mm en arrière du limbe dans la cavité vitréenne, en évitant le méridien horizontal et en visant le milieu du globe oculaire. Le volume de 0,05 ml peut alors être injecté ; un point d'injection scléral différent doit être utilisé lors des injections ultérieures.

Après l'injection, ne pas remettre le capuchon de l'aiguille ni détacher l'aiguille de la seringue. Jeter la seringue utilisée avec l'aiguille dans un conteneur pour objets piquants ou conformément à la réglementation en vigueur.

Notice : Information du patient

Lucentis 10 mg/ml solution injectable en seringue préremplie ranibizumab

Veuillez lire attentivement cette notice avant que ce médicament ne vous soit administré car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?:

1. Qu'est-ce que Lucentis et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant que Lucentis ne vous soit administré
3. Comment Lucentis est administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Lucentis
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est ce que Lucentis et dans quel cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Lucentis

Lucentis est une solution qui est injectée dans l'œil. Lucentis appartient à un groupe de médicaments appelé médicaments contre la néovascularisation. Il contient un principe actif appelé ranibizumab.

Dans quels cas Lucentis est-il utilisé

Lucentis est utilisé chez les adultes pour traiter plusieurs pathologies de l'œil qui entraînent une diminution de la vision.

Ces maladies résultent de lésions de la rétine (couche située dans la partie arrière de l'œil sensible à la lumière) causées par :

- La croissance de vaisseaux sanguins anormaux, perméables. Ceci est observé dans des maladies telles que la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) et la rétinopathie diabétique proliférante (RDP, une maladie causée par le diabète). Cela peut également être associé à une néovascularisation choroïdienne (NVC) secondaire à une myopie forte (MF), des stries angioïdes, une choriorétinopathie centrale séreuse ou une NVC inflammatoire.
- L'œdème maculaire (gonflement du centre de la rétine). Ce gonflement peut être provoqué par du diabète (une maladie appelée œdème maculaire diabétique (OMD)) ou par l'obstruction des veines de la rétine (une maladie appelée occlusion veineuse rétinienne (OVR)).

Quel est le mécanisme d'action de Lucentis

Lucentis reconnaît et se lie spécifiquement à une protéine appelée facteur de croissance de l'endothélium vasculaire humain de type A (VEGF-A) présente dans l'œil. En excès, le VEGF-A est responsable de la croissance de vaisseaux sanguins anormaux et d'un gonflement dans l'œil qui peuvent entraîner une diminution de la vision dans des maladies telles que la DMLA, l'OMD, la RDP, l'OVR, la MF et les NVC. En se liant au VEGF-A, Lucentis peut bloquer ses effets et prévenir cette croissance anormale et le gonflement.

Dans ces maladies, Lucentis peut aider à la stabilisation de votre vision et à son amélioration dans de nombreux cas.

2. Quelles sont les informations à connaître avant que Lucentis ne vous soit administré

Lucentis ne doit pas vous être administré

- Si vous êtes allergique au ranibizumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- Si vous avez une infection dans ou autour de l'œil.
- Si vous présentez des douleurs ou une rougeur (inflammation intraoculaire sévère) de l'œil.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant que Lucentis ne vous soit administré.

- Lucentis est administré sous forme d'une injection dans l'œil. Occasionnellement, une infection à l'intérieur de l'œil, des douleurs ou une rougeur (inflammation), un décollement ou une déchirure d'une des couches postérieures de l'œil (décollement ou déchirure de la rétine, décollement ou déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien) ou une opacification du cristallin (cataracte) peuvent se produire après le traitement par Lucentis. Il est important d'identifier et de traiter une telle infection ou le décollement de rétine le plus rapidement possible. Veuillez prévenir immédiatement votre médecin si vous développez des signes tels que des douleurs oculaires ou une gêne accrue, une rougeur de l'œil s'aggravant, une vision trouble ou diminuée, une augmentation du nombre de petites taches dans votre champ visuel ou une augmentation de la sensibilité à la lumière.
- Chez certains patients, il se peut que la pression à l'intérieur de l'œil augmente pendant une courte durée immédiatement après l'injection. C'est quelque chose que vous pouvez ne pas remarquer et c'est pourquoi votre médecin pourra surveiller ce phénomène après chaque injection.
- Informez votre médecin si vous avez des antécédents de problèmes oculaires ou des traitements oculaires, ou si vous avez eu un accident vasculaire cérébral ou si vous avez souffert de signes passagers d'accident vasculaire cérébral (faiblesse ou paralysie des membres ou du visage, difficultés à parler ou à comprendre). Cette information permettra à votre médecin d'évaluer si le traitement par Lucentis est approprié dans votre cas.

Voir la rubrique 4 ("Quels sont les effets indésirables éventuels?") pour une information plus détaillée sur les effets indésirables qui peuvent survenir au cours d'un traitement par Lucentis.

Enfants et adolescents (moins de 18 ans)

L'utilisation de Lucentis n'a pas été établie chez l'enfant et l'adolescent et elle n'est donc pas recommandée.

Autres médicaments et Lucentis

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Grossesse et allaitement

- Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant toute la durée du traitement et au moins trois mois après la dernière injection de Lucentis.
- Il n'existe aucune expérience de l'utilisation de Lucentis chez la femme enceinte. Lucentis ne doit pas être utilisé au cours d'une grossesse à moins que le bénéfice potentiel ne l'emporte sur le risque potentiel pour l'enfant à naître. Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, veuillez en discuter avec votre médecin avant le traitement par Lucentis.
- De petites quantités de Lucentis peuvent passer dans le lait maternel. Par conséquent, Lucentis n'est pas recommandé au cours de l'allaitement. Demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien avant le traitement par Lucentis.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Après le traitement par Lucentis, il est possible que vous ayez des troubles temporaires de la vision. Si cela vous arrive, vous ne devez ni conduire ni utiliser de machines tant que vos troubles visuels n'auront pas disparu.

3. Comment Lucentis est administré

Lucentis sera administré par votre ophtalmologiste, sous forme d'une injection unique dans l'œil et sous anesthésie locale. La dose habituellement utilisée pour l'injection est de 0,05 ml (qui contient 0,5 mg de substance active). La seringue préremplie contient une dose de produit supérieure à la dose recommandée de 0,5 mg. La totalité du volume extractible ne doit pas être utilisée. Le volume excédentaire doit être éliminé avant l'injection. L'injection du volume total de la seringue préremplie peut entraîner un surdosage.

L'intervalle entre deux doses injectées dans le même œil doit être d'au moins quatre semaines. Toutes les injections seront réalisées par votre ophtalmologiste.

Avant l'injection, votre médecin vous lavera l'œil soigneusement afin d'éviter une infection. Votre médecin vous administrera également un anesthésique local afin de limiter ou d'éviter toute douleur liée à l'injection.

Le traitement sera initié avec une injection de Lucentis par mois. Votre médecin surveillera votre œil, et selon la façon dont vous répondez au traitement, décidera si vous nécessitez d'être retraité et quand.

Des instructions détaillées pour l'utilisation de Lucentis sont fournies à la fin de cette notice dans « Comment préparer et administrer Lucentis ».

Personnes âgées (65 ans et plus)

Lucentis peut être administré aux personnes âgées de 65 ans et plus, sans adaptation de la dose.

Avant d'arrêter le traitement par Lucentis

Si vous envisagez d'arrêter le traitement par Lucentis, veuillez vous rendre à votre prochain rendez-vous pour en discuter avec votre médecin. Votre médecin vous conseillera et décidera de la durée nécessaire du traitement par Lucentis.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables associés à l'administration de Lucentis sont dus au médicament lui-même ou à la procédure d'injection et touchent principalement l'œil.

Les effets indésirables les plus graves sont décrits ci-dessous :

Effets indésirables graves et fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 patient sur 10) : Décollement ou déchirure de la couche postérieure de l'œil (décollement ou déchirure de la rétine) entraînant une vision de flashes lumineux avec des corps flottants évoluant progressivement vers une perte de vision temporaire ou une opacification du cristallin (cataracte).

Effets indésirables graves et peu fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 patient sur 100) : Cécité, infection du globe oculaire (endophtalmie) avec inflammation de l'intérieur de l'œil.

Les symptômes que vous pourriez présenter sont des douleurs oculaires ou une gêne accrue, une rougeur de l'œil s'aggravant, une vision trouble ou diminuée, une augmentation du nombre de petites taches dans votre champ visuel ou une augmentation de la sensibilité à la lumière. **Si vous développez l'un de ces effets indésirables, parlez-en immédiatement à votre médecin.**

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont décrits ci-dessous :

Effets indésirables très fréquents (pouvant toucher plus de 1 patient sur 10)

Les effets indésirables oculaires sont les suivants : inflammation de l'œil, saignement dans la partie postérieure de l'œil (saignement de la rétine), troubles visuels, douleur oculaire, petites particules ou taches dans le champ visuel (corps flottants), œil injecté de sang, irritation oculaire, sensation d'avoir quelque chose dans l'œil, augmentation de la production de larmes, inflammation ou infection du bord des paupières, sécheresse de l'œil, rougeur ou démangeaison de l'œil et augmentation de la pression intraoculaire.

Les effets indésirables non oculaires sont les suivants : maux de gorge, congestion nasale, écoulement nasal, maux de tête et douleurs articulaires.

Les autres effets indésirables pouvant survenir après un traitement par Lucentis sont décrits ci-dessous :

Effets indésirables fréquents

Les effets indésirables oculaires sont les suivants : diminution de l'acuité visuelle, oedème de certaines parties de l'œil (uvée, cornée), inflammation de la cornée (partie antérieure de l'œil), petites marques à la surface de l'œil, vision trouble, saignement au site d'injection, saignement dans l'œil, sécrétions oculaires avec démangeaisons, rougeur et oedème (conjonctivite), sensibilité à la lumière, gêne oculaire, oedème de la paupière, douleur de la paupière.

Les effets indésirables non oculaires sont les suivants : infections urinaires, faible taux de globules rouges (associé à des symptômes tels que: fatigue, essoufflement, vertiges, pâleur), anxiété, toux, nausées, réactions cutanées de type allergique telles que éruption cutanée étendue, urticaire, démangeaison et rougeur de la peau.

Effets indésirables peu fréquents

Les effets indésirables oculaires sont les suivants : inflammation et saignement dans la partie antérieure de l'œil, poche de pus dans l'œil, modifications de la partie centrale de la surface de l'œil, douleur ou irritation au point d'injection, sensation anormale dans l'œil, irritation de la paupière.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Lucentis

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et l'étiquette de la seringue préremplie après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.
- Avant l'utilisation, l'emballage scellé pourra être conservé à une température ne dépassant pas 25°C jusqu'à 24 heures.
- Conserver la seringue préremplie dans son emballage fermé dans la boîte d'origine à l'abri de la lumière.
- N'utilisez aucun emballage endommagé.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Lucentis

- La substance active est le ranibizumab. Chaque ml contient 10 mg de ranibizumab. Une seringue préremplie contient 0,165 ml, ce qui correspond à 1,65 mg de ranibizumab. Ceci permettant de délivrer une quantité suffisante pour délivrer une dose de 0,05 ml contenant 0,5 mg de ranibizumab.
- Les autres composants sont alpha, alpha-tréhalose dihydraté ; chlorhydrate d'histidine monohydraté ; histidine ; polysorbate 20 ; eau pour préparations injectables.

Comment se présente Lucentis et contenu de l'emballage extérieur

Lucentis est une solution injectable présentée dans une seringue préremplie. La seringue préremplie contient 0,165 ml de solution stérile, aqueuse, limpide, incolore à jaune-brun pâle. La seringue préremplie contient une dose de produit supérieure à la dose recommandée de 0,5 mg. La totalité du volume extractible ne doit pas être utilisée. Le volume excédentaire doit être éliminé avant l'injection. L'injection du volume total de la seringue préremplie peut entraîner un surdosage.

Boîte d'une seringue préremplie, dans un emballage scellé. La seringue préremplie est seulement à usage unique.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

Fabricant

Novartis Manufacturing NV
Rijksweg 14
2870 Puurs-Sint-Amants
Belgique

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberg
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

Lietuva
SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

България
Novartis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 489 98 28

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

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

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

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

Malta
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Se référer également à la rubrique 3 « Comment Lucentis est administré ».

Comment préparer et administrer Lucentis ?

Seringue préremplie à usage unique réservée à la voie intravitréenne.

Lucentis doit être administré par un ophtalmologiste expérimenté ayant l'expérience des injections intravitréennes.

Dans la DMLA néovasculaire, dans les NVC, dans les RDP et dans la baisse visuelle due à un OMD ou à un œdème maculaire secondaire à une OVR, la dose recommandée de Lucentis est de 0,5 mg, administrée en une injection intravitréenne unique. Cette dose correspond à un volume d'injection de 0,05 ml. L'intervalle entre deux doses injectées dans le même œil doit être d'au moins quatre semaines.

Le traitement sera initié avec une injection par mois jusqu'à ce que l'acuité visuelle maximale soit atteinte et/ou jusqu'à l'absence de signe d'activité de la maladie, c'est-à-dire pas de changement de l'acuité visuelle ni des autres signes et symptômes de la maladie sous traitement continu. A l'initiation, chez les patients atteints de DMLA, d'OMD, de RDP et d'OBVR ou d'OVCR, au moins trois injections mensuelles consécutives peuvent être nécessaires.

Ensuite, les intervalles de suivi et de traitement doivent être déterminés par le médecin et doivent être basés sur l'activité de la maladie, évaluée par la mesure de l'acuité visuelle et/ou des critères anatomiques.

Si, selon l'avis du médecin, les critères visuels et anatomiques indiquent que le traitement continu n'est pas bénéfique pour le patient, Lucentis devra être arrêté.

Le suivi de l'activité de la maladie peut inclure des examens cliniques, des tests fonctionnels ou des techniques d'imagerie, comme la tomographie à cohérence optique ou l'angiographie à la fluoroscénine.

Si les patients sont traités selon un protocole « treat-and-extend », une fois l'acuité visuelle maximale atteinte et/ou qu'il n'y a plus de signe d'activité de la maladie, les intervalles de traitement peuvent être étendus progressivement jusqu'à réapparition de signes d'activité de la maladie et/ou de baisse visuelle. L'intervalle de traitement ne doit pas être prolongé de plus de deux semaines à la fois dans les cas de DMLA mais pourra être prolongé d'un mois à la fois dans les cas d'OMD. Dans les cas de RDP et d'OBVR ou d'OVCR, les intervalles de traitement peuvent également être allongés graduellement, cependant les données sont insuffisantes pour conclure sur la durée de ces intervalles. Si des signes d'activité de la maladie réapparaissent, l'intervalle de traitement doit être réduit en conséquence.

Le traitement de la baisse visuelle due à une NVC doit être déterminé de façon individualisée pour chaque patient en se basant sur l'activité de la maladie. Certains patients pourront ne nécessiter qu'une injection au cours des 12 premiers mois, d'autres pourront nécessiter un traitement plus fréquent, y compris des injections mensuelles. Dans les NVC secondaires à une myopie forte (MF), seulement une ou deux injections pourront être nécessaires pour de nombreux patients au cours de la première année.

Lucentis et photocoagulation au laser dans l'OMD et dans l'œdème maculaire secondaire à l'OBVR
Des données concernant l'administration concomitante de Lucentis et d'une photocoagulation au laser sont disponibles. Si les deux traitements sont réalisés le même jour, Lucentis doit être administré au moins 30 minutes après la photocoagulation au laser. Lucentis peut être administré aux patients ayant été traités précédemment par photocoagulation au laser.

Lucentis et thérapie photodynamique par la vertéporfine dans la NVC secondaire à une MF
Il n'existe pas de données concernant l'administration concomitante de Lucentis et de la vertéporfine.

Lucentis doit être inspecté visuellement pour détecter la présence de particules et d'une décoloration avant administration.

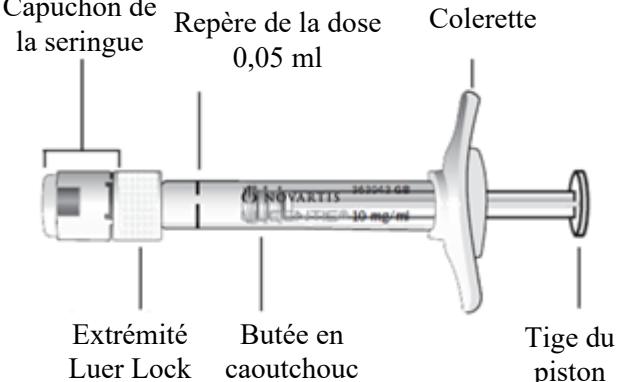
La procédure d'injection doit être réalisée en conditions d'asepsie, incluant la désinfection chirurgicale des mains, le port de gants stériles, l'utilisation d'un champ stérile et d'un spéculum à paupières stérile (ou équivalent) et la possibilité d'effectuer une paracentèse stérile (si nécessaire). Les antécédents médicaux du patient relatifs aux réactions d'hypersensibilité doivent être attentivement évalués avant de procéder à l'administration intravitréenne. Une anesthésie appropriée ainsi qu'un antibactérien local à large spectre pour désinfecter la peau autour de l'œil, la paupière et la surface oculaire doivent être administrés avant l'injection, conformément à la pratique locale.

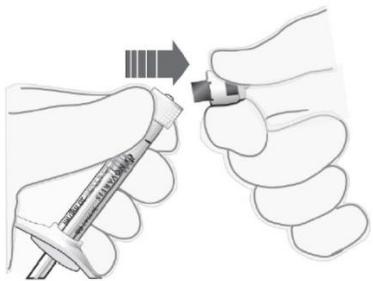
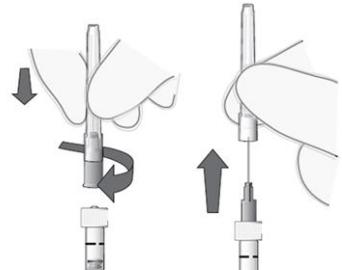
La seringue préremplie est seulement à usage unique. La seringue préremplie est stérile. Ne pas utiliser ce produit si l'emballage est endommagé. La stérilité de la seringue préremplie ne peut être garantie que si l'emballage reste scellé. Ne pas utiliser la seringue préremplie si la solution a changé de couleur, est trouble ou contient des particules.

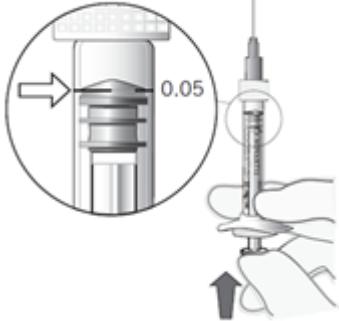
La seringue préremplie contient une dose de produit supérieure à la dose recommandée de 0,5 mg. La totalité du volume extractible de la seringue préremplie (0,1 ml) ne doit pas être utilisée. Le volume excédentaire doit être éliminé avant l'injection. L'injection du volume total de la seringue préremplie peut entraîner un surdosage. Pour éliminer les bulles d'air en même temps que l'excédent de médicament, pousser lentement le piston jusqu'à aligner le plateau situé en dessous de la partie bombée de la butée en caoutchouc avec le trait de dose noir de la seringue (équivalent à 0,05 ml, soit 0,5 mg de ranibizumab).

Pour l'injection intravitréenne, une aiguille stérile pour injection de 30 G x ½" doit être utilisée.

Pour la préparation de Lucentis pour administration intravitréenne, veuillez respecter les instructions suivantes :

Introduction	Lire attentivement les instructions avant d'utiliser la seringue préremplie. La seringue préremplie est seulement à usage unique. La seringue préremplie est stérile. Ne pas utiliser le produit si l'emballage est endommagé. L'ouverture de l'emballage scellé et toutes les étapes ultérieures doivent être réalisées dans des conditions d'asepsie. Note: Le volume doit être ajusté au repère correspondant à la dose de 0,05 ml.
Description de la seringue préremplie	 <p>Capuchon de la seringue Repère de la dose 0,05 ml Colerette Extrémité Butée en caoutchouc Tige du piston</p>
Préparation	<ol style="list-style-type: none">S'assurer que la boîte contient : une seringue préremplie stérile dans un emballage scellé.Décoller le film protecteur de l'emballage contenant la seringue et, de manière aseptique, retirer la seringue avec précaution.

Vérifier la seringue	<p>3. Vérifier que:</p> <ul style="list-style-type: none"> le capuchon de la seringue n'est pas détaché de l'extrémité Luer lock. la seringue n'est pas endommagée. la solution est limpide, incolore à jaune-brun pâle et ne contient pas de particules. <p>4. Si l'un des points ci-dessus n'est pas correct, jeter la seringue préremplie et en utiliser une nouvelle.</p>	
Retirer le capuchon de la seringue	<p>5. Casser (ne pas tourner ou tordre) le capuchon de la seringue (voir Figure 2).</p> <p>6. Jeter le capuchon de la seringue (voir Figure 3).</p>	 <p>Figure 2</p>  <p>Figure 3</p>
Attacher l'aiguille	<p>7. Fixer solidement une aiguille stérile pour injection de 30G x $\frac{1}{2}$" sur la seringue en la vissant fermement sur l'extrémité Luer lock (voir Figure 4).</p> <p>8. Retirer délicatement le capuchon de l'aiguille en le tirant dans l'axe de l'aiguille (voir Figure 5).</p> <p>Note: Ne jamais essuyer l'aiguille.</p>	 <p>Figure 4 Figure 5</p>

Chasser les bulles d'air	<p>9. Tenir la seringue en position verticale.</p> <p>10. Si des bulles d'air sont présentes, tapoter doucement la seringue avec votre doigt jusqu'à ce que les bulles remontent à la surface (voir Figure 6).</p>	 <p>Figure 6</p>
Ajuster la dose	<p>11. Tenir la seringue à la hauteur des yeux et pousser délicatement le piston jusqu'à aligner le plateau situé en dessous de la partie bombée de la butée en caoutchouc avec le trait de dose (voir Figure 7). Ceci permettra d'expulser l'air et l'excès de solution et d'ajuster la dose au repère 0,05 ml.</p> <p>Note: La tige du piston n'est pas attachée à la butée en caoutchouc afin d'éviter que de l'air ne soit aspiré dans la seringue.</p>	 <p>Figure 7</p>
Injecter	<p>La procédure d'injection doit être réalisée dans des conditions d'asepsie.</p> <p>12. L'aiguille pour injection doit être introduite 3,5-4,0 mm en arrière du limbe dans la cavité vitréenne, en évitant le méridien horizontal et en visant le milieu du globe oculaire.</p> <p>13. Injecter lentement jusqu'à ce que la butée en caoutchouc touche le fond de la seringue et délivre un volume de 0,05 ml.</p> <p>14. Un point d'injection scléral différent doit être utilisé lors des injections ultérieures.</p> <p>15. Après l'injection, ne pas remettre le capuchon de l'aiguille ni détacher l'aiguille de la seringue. Jeter la seringue utilisée avec l'aiguille dans un conteneur pour objets piquants ou conformément à la réglementation en vigueur.</p>	

Notice : Information des tuteurs des prématurés

Lucentis 10 mg/ml solution injectable ranibizumab

BEBES PREMATURES

Veuillez trouver l'information relative aux adultes sur la face opposée de cette notice.

Veuillez lire attentivement cette notice avant que ce médicament ne soit administré à votre bébé car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez le médecin qui suit votre bébé.
- Si votre bébé présente un quelconque effet indésirable, parlez-en au médecin qui suit votre bébé. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?:

1. Qu'est-ce que Lucentis et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant que Lucentis ne soit administré à votre bébé
3. Comment Lucentis est administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Lucentis
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est ce que Lucentis et dans quel cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Lucentis

Lucentis est une solution qui est injectée dans l'œil. Lucentis appartient à un groupe de médicaments appelé médicaments contre la néovascularisation. Il contient un principe actif appelé ranibizumab.

Dans quels cas Lucentis est-il utilisé

Lucentis est utilisé chez les bébés prématurés pour traiter la rétinopathie du prématuré (RP), une maladie responsable d'un trouble visuel dû à des lésions à l'arrière de l'œil (la rétine) causées par une croissance anormale des vaisseaux sanguins.

Quel est le mécanisme d'action de Lucentis

Lucentis reconnaît et se lie spécifiquement à une protéine appelée facteur de croissance de l'endothélium vasculaire humain de type A (VEGF-A) présente dans l'œil. En excès, le VEGF-A est responsable de la croissance de vaisseaux sanguins anormaux dans l'œil. En se liant au VEGF-A, Lucentis peut bloquer ses effets et prévenir cette croissance anormale.

2. Quelles sont les informations à connaître avant que Lucentis ne soit administré à votre bébé

Lucentis ne doit pas être administré à votre bébé

- Si votre bébé est allergique au ranibizumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- Si votre bébé a une infection dans ou autour de l'œil.
- Si votre bébé présente des douleurs ou une rougeur (inflammation intraoculaire sévère) de l'œil.

Avertissements et précautions

Adressez-vous au médecin qui suit votre bébé avant que Lucentis ne lui soit administré.

- Lucentis est administré sous forme d'une injection dans l'œil. Occasionnellement, une infection à l'intérieur de l'œil, des douleurs ou une rougeur (inflammation), un décollement ou une déchirure d'une des couches postérieures de l'œil (décollement ou déchirure de la rétine, décollement ou déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien) ou une opacification du cristallin (cataracte) peuvent se produire après le traitement par Lucentis. Il est important d'identifier et de traiter une telle infection ou le décollement de la rétine le plus rapidement possible. **Veuillez prévenir immédiatement un médecin si votre bébé développe des signes tels que des douleurs oculaires ou une rougeur de l'œil s'aggravant.**
- Chez certains patients, il se peut que la pression à l'intérieur de l'œil augmente pendant une courte durée immédiatement après l'injection. Le médecin qui suit votre bébé pourra surveiller ce phénomène après chaque injection.

Voir la rubrique 4 ("Quels sont les effets indésirables éventuels?") pour une information plus détaillée sur les effets indésirables qui peuvent survenir au cours d'un traitement par Lucentis.

Autres médicaments et Lucentis

Informez le médecin qui suit votre bébé si votre bébé reçoit, a récemment reçu ou pourrait recevoir tout autre médicament.

3. Comment Lucentis est administré

Lucentis sera administré par un ophtalmologue sous forme d'une injection unique dans les yeux de votre bébé, habituellement sous anesthésie locale. La dose habituellement utilisée pour l'injection est de 0,02 ml (qui contient 0,2 mg de substance active). L'intervalle entre deux doses injectées dans le même œil doit être d'au moins quatre semaines. Toutes les injections seront réalisées par l'ophtalmologue.

Avant l'injection, le médecin qui suit votre bébé lavera les yeux de votre bébé soigneusement afin d'éviter une infection. Le médecin administrera également à votre bébé un anesthésique local afin de limiter ou d'éviter toute douleur.

Le traitement sera initié avec une injection de Lucentis dans chaque œil atteint (certains bébés peuvent n'avoir besoin que d'un traitement dans un œil). Le médecin surveillera l'œil ou les yeux de votre bébé et, selon la façon dont votre bébé répond au traitement, décidera s'il est nécessaire de retraiter et quand.

Des instructions détaillées pour l'utilisation de Lucentis sont fournies à la fin de cette notice dans « Comment préparer et administrer Lucentis aux bébés prématurés ? ».

Avant d'arrêter le traitement par Lucentis

Si vous envisagez d'arrêter le traitement par Lucentis pour votre bébé, veuillez vous rendre à votre prochain rendez-vous pour en discuter avec le médecin qui suit votre bébé. Le médecin qui suit votre bébé vous conseillera et décidera de la durée nécessaire du traitement par Lucentis pour votre bébé.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations au médecin qui suit votre bébé.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables associés à l'administration de Lucentis sont dus au médicament lui-même ou à la procédure d'injection et touchent principalement l'œil.

Les effets indésirables les plus fréquents rapportés chez les prématurés sont décrits ci-dessous:

Les effets indésirables oculaires sont les suivants: Saignement à l'arrière de l'oeil (saignement rétinien), saignement dans l'oeil ou au niveau du site d'injection, et oeil injecté de sang (saignement conjonctival).

Les effets indésirables non-oculaires sont les suivants: maux de gorge, congestion nasale et écoulement nasal, faible taux de cellules rouges sanguines (associés à des symptômes tels que fatigue, essoufflement, pâleur de la peau), toux, infection des voies urinaires, réactions allergiques tels qu'une éruption cutanée étendue et une rougeur de la peau.

Les effets indésirables additionnels qui ont été observés lorsque Lucentis est administré chez les adultes sont listés ci-dessous. Ces effets indésirables peuvent également survenir chez les prématurés.

Les effets indésirables les plus graves chez les adultes sont décrits ci-dessous :

Effets indésirables graves et fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 patient sur 10) : Décollement ou déchirure de la couche postérieure de l'œil (décollement ou déchirure de la rétine) entraînant une perte de vision temporaire ou une opacification du cristallin (cataracte).

Effets indésirables graves et peu fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 patient sur 100) : Cécité, infection du globe oculaire (endophtalmie) avec inflammation de l'intérieur de l'œil.

Il est important d'identifier et de traiter les effets indésirables graves tels que les infections du globe oculaire ou les décollements de la rétine le plus rapidement possible. **Contactez votre médecin immédiatement si votre bébé développe des symptômes tels que des douleurs oculaires ou une rougeur de l'oeil s'aggravant.**

D'autres effets indésirables rapportés chez les adultes sont décrits ci-dessous :

Effets indésirables très fréquents (pouvant toucher plus de 1 patient sur 10)

Les effets indésirables oculaires sont les suivants : Inflammation de l'œil, troubles visuels, douleur oculaire, petites particules ou taches dans le champ visuel (corps flottants), irritation oculaire, sensation d'avoir quelque chose dans l'œil, augmentation de la production de larmes, inflammation ou infection du bord des paupières, sécheresse de l'œil, rougeur ou démangeaison de l'œil et augmentation de la pression intraoculaire.

Les effets indésirables non oculaires sont les suivants : maux de tête et douleurs articulaires.

Effets indésirables fréquents

Les effets indésirables oculaires sont les suivants : diminution de l'acuité visuelle, œdème de certaines parties de l'œil (uvée, cornée), inflammation de la cornée (partie antérieure de l'œil), petites marques à la surface de l'œil, vision trouble, sécrétions oculaires avec démangeaisons, rougeur et œdème (conjonctivite), sensibilité à la lumière, gêne oculaire, œdème de la paupière, douleur de la paupière. Les effets indésirables non oculaires sont les suivants : anxiété, nausées.

Effets indésirables peu fréquents

Les effets indésirables oculaires sont les suivants : inflammation et saignement dans la partie antérieure de l'œil, poche de pus dans l'œil, modifications de la partie centrale de la surface de l'œil, douleur ou irritation au point d'injection, sensation anormale dans l'œil, irritation de la paupière.

Si vous avez la moindre question concernant les effets indésirables, parlez-en avec le médecin qui suit votre bébé.

Déclaration des effets secondaires

Si vous observez un quelconque effet indésirable chez votre bébé, parlez-en avec le médecin qui suit votre bébé. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Lucentis

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et l'étiquette du flacon après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.
- Avant l'utilisation, le flacon non ouvert pourra être conservé à température ambiante (25°C) pendant une durée maximale de 24 heures.
- Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
- N'utilisez aucun emballage endommagé.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Lucentis

- La substance active est le ranibizumab. Chaque ml contient 10 mg de ranibizumab. Chaque flacon contient 2,3 mg de ranibizumab dans 0,23 ml de solution. Cette quantité est suffisante pour permettre de délivrer une dose unique de 0,02 ml contenant 0,2 mg de ranibizumab.
- Les autres composants sont alpha, alpha-tréhalose dihydraté ; chlorhydrate d'histidine monohydraté ; histidine ; polysorbate 20 ; eau pour préparations injectables.

Comment se présente Lucentis et contenu de l'emballage extérieur

Lucentis est une solution injectable présentée dans un flacon (0,23 ml). La solution est une solution aqueuse limpide, incolore à jaune-brun pâle.

Deux présentations différentes sont disponibles :

Boîte contenant un flacon seul

Boîte contenant un flacon en verre de ranibizumab muni d'un bouchon en caoutchouc chlorobutyl. Le flacon est seulement à usage unique.

Boîte contenant un flacon + une aiguille filtre

Boîte contenant un flacon en verre de ranibizumab muni d'un bouchon en caoutchouc chlorobutyl, une aiguille-filtre contondante (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, 5 micromètres) pour prélever le contenu du flacon. Tous les composants sont seulement à usage unique.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlande

Fabricant

Novartis Farmacéutica, S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013 Barcelona

Espagne

Lek Pharmaceuticals d.d.

Verovškova ulica 57

Ljubljana, 1526

Slovénie

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberg
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>

LES INFORMATIONS SUIVANTES SONT DESTINEES EXCLUSIVEMENT AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTE :

Se référer également à la rubrique 3 « Comment Lucentis est administré ?».

Comment préparer et administrer Lucentis aux bébés prématurés ?

Flacon à usage unique réservé à la voie intravitréenne.

Lucentis doit être administré par un ophtalmologue expérimenté ayant l'expérience des injections intravitréennes chez les prématurés.

Pour le traitement des prématurés veuillez utiliser la seringue de haute précision à faible volume ainsi que l'aiguille pour injection (30G x ½") fournies dans le kit VISISURE.

Pour les prématurés la dose recommandée est de 0,2 mg de Lucentis administré en injection intravitréenne unique. Cette dose correspond à l'injection d'un volume de 0,02 ml. Chez les prématurés le traitement de la rétinopathie du prématuré (RP) est initié avec une injection unique par œil et peut être effectué bilatéralement le même jour. Au total, plus de trois injections par œil peuvent être réalisées dans les 6 mois après l'initiation du traitement s'il existe des signes d'activité de la maladie. La plupart des patients (78%) dans l'étude clinique RAINBOW réalisée sur 24 semaines ont reçu une injection par œil. Les patients qui ont été traités avec 0,2 mg dans cette étude clinique n'ont pas eu besoin de traitement supplémentaire dans l'étude d'extension à long terme ayant permis de suivre les patients jusqu'à l'âge de cinq ans. L'administration de plus de trois injections par œil n'a pas été étudiée. L'intervalle entre deux doses injectées dans le même œil doit être d'au moins quatre semaines.

Lucentis doit être inspecté visuellement pour détecter la présence de particules et d'une décoloration avant administration.

La procédure d'injection doit être réalisée en conditions d'asepsie, incluant la désinfection chirurgicale des mains, le port de gants stériles, l'utilisation d'un champ stérile et d'un spéculum à paupières stérile (ou équivalent) et la possibilité d'effectuer une paracentèse stérile (si nécessaire). Les antécédents médicaux du patient relatifs aux réactions d'hypersensibilité doivent être attentivement évalués avant de procéder à l'administration intravitréenne. Une anesthésie appropriée ainsi qu'un antibactérien local à large spectre pour désinfecter la peau autour de l'œil, la paupière et la surface oculaire doivent être administrés avant l'injection, conformément à la pratique locale.

Boîte contenant un flacon seul

Le flacon est seulement à usage unique. Après l'injection, tout produit non utilisé doit être éliminé. Tout flacon présentant des signes de dommage ou d'altération ne doit pas être utilisé. La stérilité ne peut être garantie que si le système de fermeture de l'emballage reste intact.

Pour la préparation et l'administration intravitréenne, les dispositifs médicaux à usage unique suivants sont nécessaires:

- une aiguille-filtre de 5 µm (18G) ; non incluse dans la boîte de Lucentis
- une seringue stérile de haute précision à faible volume (fournie séparément dans le kit VISISURE)
- une aiguille pour injection (30G x ½"); (fournie séparément à l'intérieur du kit VISISURE).

Boîte contenant un flacon + une aiguille filtre

Tous les composants sont stériles et seulement à usage unique. Tout composant dont l'emballage présente des signes de dommage ou d'altération ne doit pas être utilisé. La stérilité ne peut être garantie que si le système de fermeture de l'emballage du composant reste intact. Une réutilisation peut conduire à une infection ou à une autre maladie/blessure.

Pour la préparation et l'administration intravitréenne, les dispositifs médicaux à usage unique suivants sont nécessaires :

- une aiguille-filtre de 5 µm (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, fournie)
- une seringue stérile de haute précision à faible volume (fournie séparément à l'intérieur du kit VISISURE)
- une aiguille pour injection (30G x ½") (fournie séparément à l'intérieur du kit VISISURE)

Pour la préparation de Lucentis pour administration intravitréenne aux prématurés, veuillez respecter les instructions d'utilisation dans le kit VISISURE.

L'aiguille d'injection doit être introduite dans l'oeil 1,0 à 2,0 mm en arrière du limbus et l'aiguille doit être orientée vers le nerf optique. Le volume d'injection de 0,02 ml peut alors être délivré.