ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Vislyfa 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.

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

Excipient à effet notoire

Chaque mL contient 0,1 mg de polysorbate 20.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution aqueuse limpide à légèrement opalescente, incolore à brun pâle.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Vislyfa 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).

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie

La dose recommandée de ranibizumab 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, Vislyfa 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 fluoréscéine.

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).

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

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

Populations particulières

Insuffisance hépatique
Le ranibizumab 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 Vislyfa chez les enfants et les adolescents âgés 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 à la rubrique 5.1 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

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), une partie du volume contenu dans le flacon doit être éliminée avant l'administration.

Vislyfa 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.

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.

Pour les instructions de préparation du médicament avant administration, voir rubrique 6.6.

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 ranibizumab, 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 du ranibizumab. 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.

Elévations de la pression intraoculaire

Chez les adultes des élévations transitoires de la pression intraoculaire (PIO) ont été observées dans les 60 minutes suivant l'injection de ranibizumab. Des élévations 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 du ranibizumab 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 le ranibizumab, 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)

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

Interruption du traitement par ranibizumab 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.

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. Le ranibizumab 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 ranibizumab 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 du ranibizumab 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 du ranibizumab 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 du ranibizumab 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 sécurité 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).

Vislyfa contient du polysorbate 20
Ce médicament contient 0,005 mg de polysorbate 20 par dose de 0,05 mL équivalent à 0,1 mg/mL. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Pour l'utilisation du ranibizumab en association à la vPDT dans la DMLA néovasculaire et dans la MF, voir rubrique 5.1.

Pour le traitement concomitant par photocoagulation au laser et ranibizumab 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 ranibizumab, 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 fœtal (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 du ranibizumab.

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 sécurité

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

Les effets indésirables oculaires les plus fréquemment rapportés après l'injection de ranibizumab sont : des douleurs oculaires, des hyperhémies oculaires, des augmentations de la pression intraoculaire, des hyalites, des décollements du vitré, des hémorragies rétiniennes, 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 rhino-pharyngites et des arthralgies.

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

Les effets indésirables observés après l'administration du ranibizumab 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 (≥ 1/10), fréquents (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquents (≥ 1/1 000, < 1/100), rares (≥ 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
Fréquents	Infections des voies urinaires*
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquents	Anémie
Affections du système immunitaire	
Fréquents	Hypersensibilité
Affections psychiatriques	
Fréquents	Anxiété
Affections du système nerveux	
Très fréquents	Céphalées
Affections oculaires	
Très fréquents	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.
Fréquents	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.
Peu fréquents	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	
Fréquents	Toux
Affections gastro-intestinales	
Fréquents	Nausées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquents	Réactions cutanées de type allergique (rash, urticaire, prurit, érythème)

Affections musculo-squelettiques et systémiques
Très fréquents Arthralgie

Investigations
Très fréquents 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 ranibizumab 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'existait aucune homogénéité parmi les différentes hémorragies. Il existe un risque théorique d'évènements thromboemboliques artériels suite à l'utilisation intravitréenne des inhibiteurs du VEGF, incluant accident cérébrovasculaire et infarctus du myocarde. Un taux d'incidence faible d'évènements thromboemboliques artériels a été observé dans les études cliniques menées avec ranibizumab 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

Vislyfa est un médicament biosimilaire. Des informations détaillées sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments https://www.ema.europa.eu.

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.

Efficacité et sécurité cliniques

Traitement de la DMLA néovasculaire

Dans la DMLA néovasculaire, la sécurité et l'efficacité cliniques du ranibizumab 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 ranibizumab 0,3 mg, de ranibizumab 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 ranibizumab 0,3 mg, de ranibizumab 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).

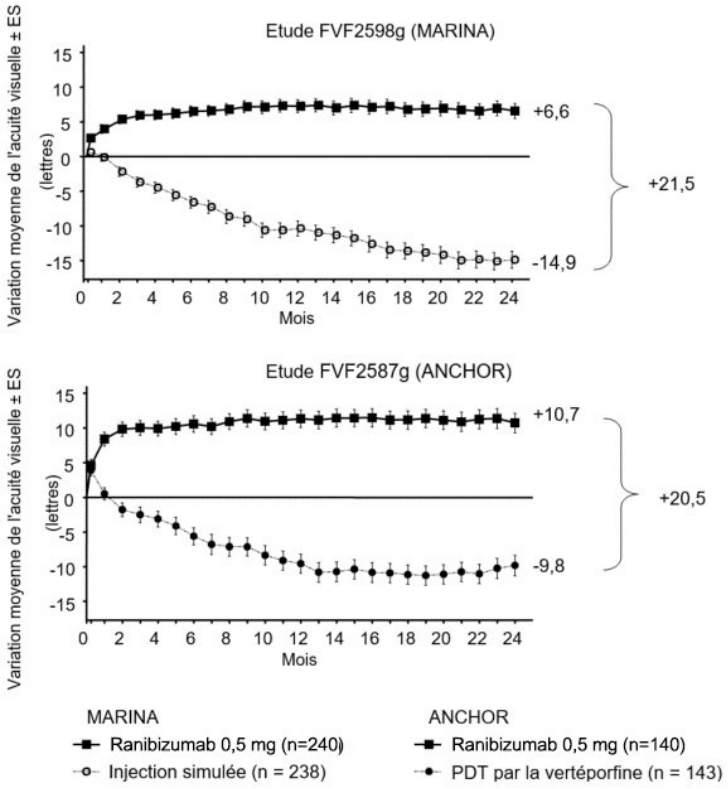
Les résultats principaux sont résumés dans le tableau 1 et dans la figure 1.

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

		FVF2598g (MARINA)		FVF2587g (ANCHOR)	
Mesure du résultat	Mois	Injection simulée (n = 238)	Ranibizumab 0,5 mg (n = 240)	PDT par la vertéporfine (n = 143)	Ranibizumab 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 essais 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 ranibizumab 0,3 mg, de ranibizumab 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 le ranibizumab, et à partir du mois 19, la fréquence des traitements pouvait être augmentée. Les patients traités par le ranibizumab 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 le ranibizumab 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 du ranibizumab mais n'ont pas démontré d'effet additionnel de l'administration de vertéporfine (PDT par Visudyne) en association avec le ranibizumab comparativement à l'administration du ranibizumab en monothérapie.

Traitement de la baisse visuelle due à une NVC secondaire à une MF

La sécurité et l'efficacité cliniques du ranibizumab 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 3ème 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.

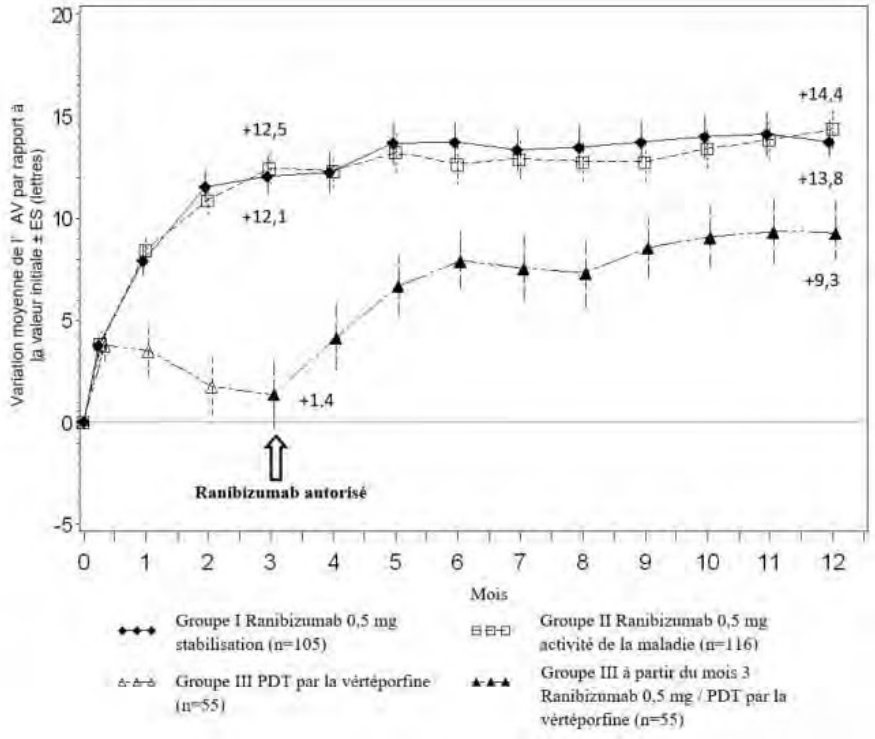
Tableau 2 Résultats à 3 et 12 mois (RADIANCE)

	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 du ranibizumab 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'AV, 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.

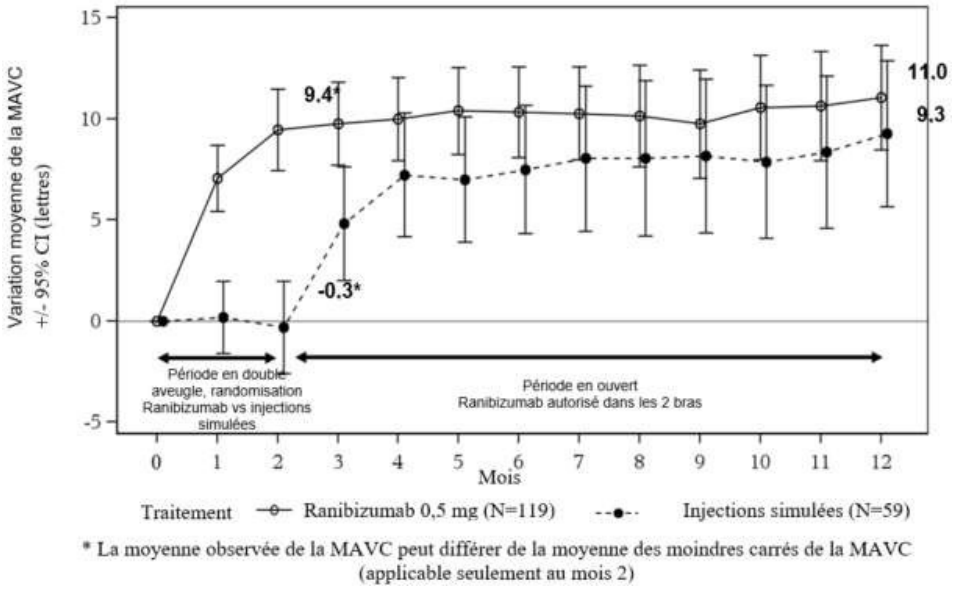
Le nombre moyen d'injections sur les 12 mois était de 5,8 dans le bras ranibizumab versus 5,4 chez les patients du bras injection simulée qui pouvaient recevoir du ranibizumab à partir du mois 2. Dans le bras injection simulée, 7 patients sur 59 n'ont pas reçu de traitement par ranibizumab dans l'œil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

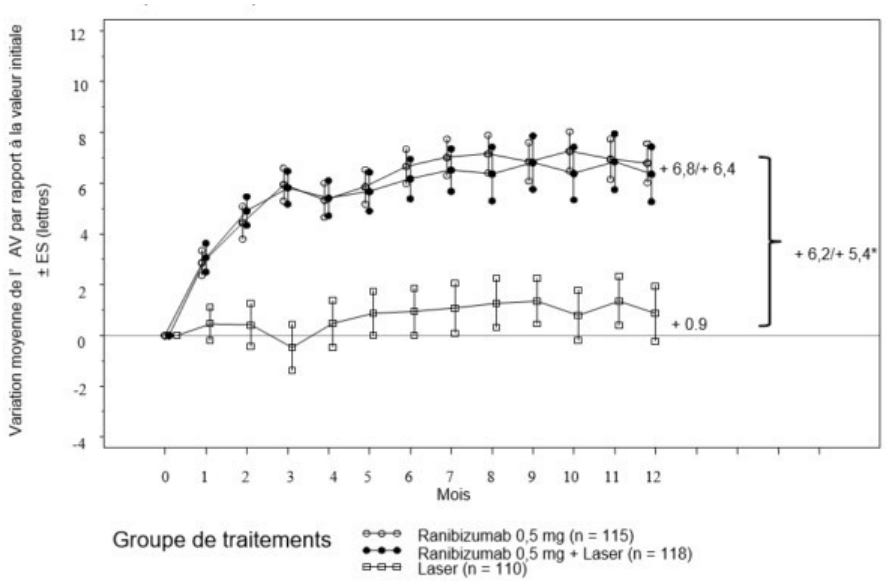
L'efficacité et la sécurité du ranibizumab ont été évaluées au cours de trois études randomisées, contrôlées et d'une durée d'au moins 12 mois. Au total, 868 patients (708 patients recevant le traitement actif et 160 patients dans les groupes témoins) ont été inclus dans ces études.

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 (±7,72) lettres dans les groupes de patients traités par le ranibizumab (n = 102) comparativement à -0,1 (±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 (±9,1) lettres dans les groupes de patients traités par le ranibizumab comparativement à -1,4 (±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 µm 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)
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 sécurité à long terme de ranibizumab observé dans l'étude d'extension de 24 mois est en accord avec le profil de sécurité connu du ranibizumab.

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

[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.

Traitement de la RDP

La sécurité et l'efficacité cliniques du ranibizumab 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'œil 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]).

Tableau 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 du ranibizumab 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.

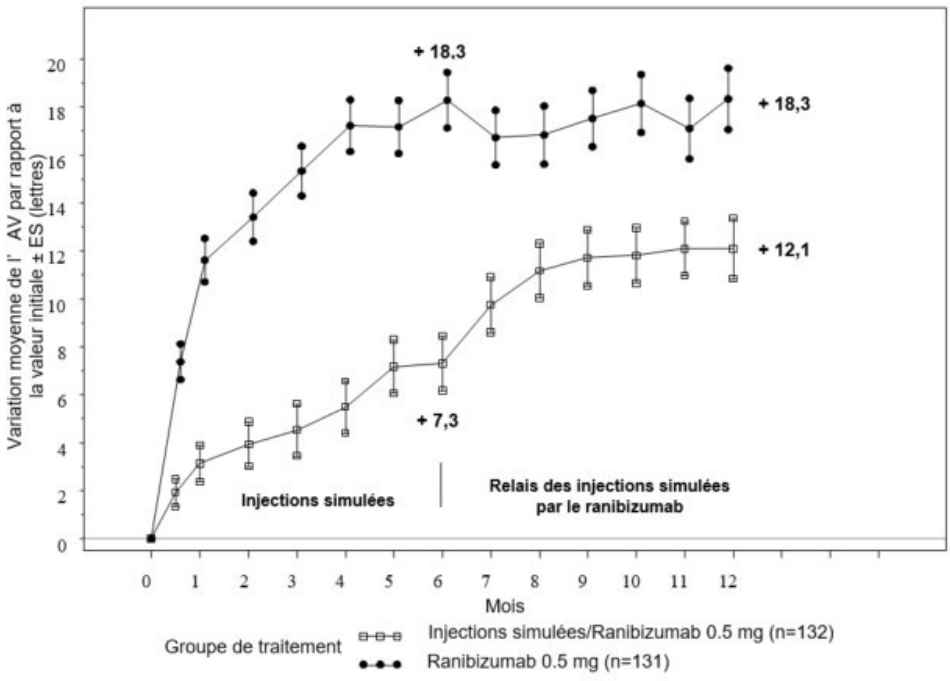
Les principaux résultats des études BRAVO et CRUISE sont résumés dans le tableau 8 et dans les figures 5 et 6.

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

	BRAVO		**CRUISE**	
	Injections simulées/ Ranibizumab 0,5 mg (n = 132)	**Ranibizumab 0,5 mg (n = 131)**	**Injections simulées/ Ranibizumab 0,5 mg (n = 130)**	**Ranibizumab 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

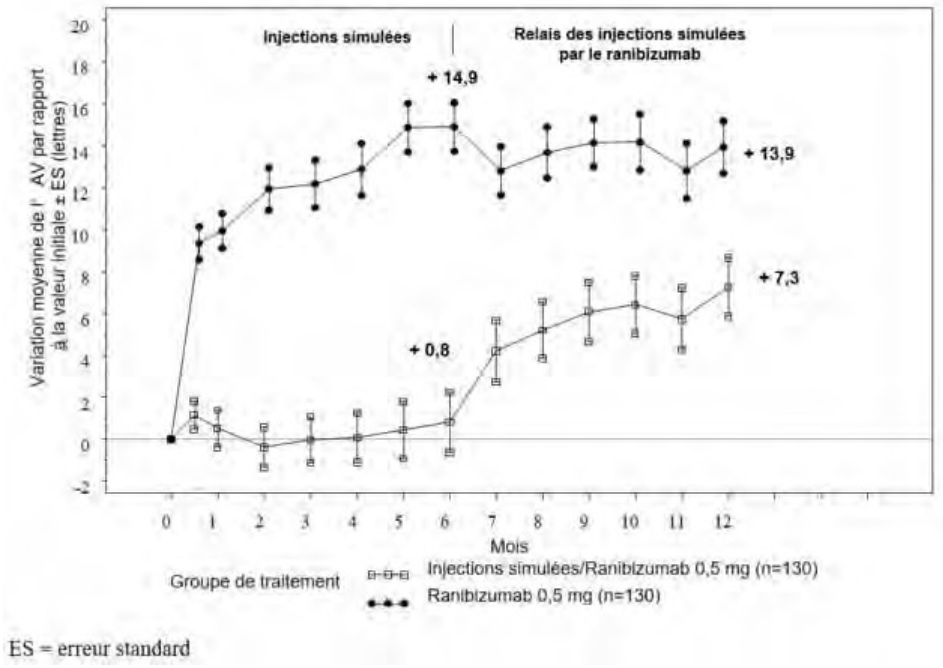
[a] $p < 0{,}0001$ pour les deux études

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'AV 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) du ranibizumab 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 adjuvante, 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**
	Ranibizumab 0,5 mg N = 180	Ranibizumab 0,5 mg + Laser N = 178	Laser* N = 90	Ranibizumab 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)

	BRIGHTER			CRYSTAL
	Ranibizumab 0,5 mg N = 180	Ranibizumab 0,5 mg + Laser N = 178	Laser* N = 90	Ranibizumab 0,5 mg N = 356
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 : ranibizumab 0,5 mg vs Laser et ranibizumab 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 sécurité à long terme du ranibizumab observé dans les études sur 24 mois concorde avec le profil de sécurité connu du ranibizumab.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le médicament de référence contenant le ranibizumab 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).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après une administration intravitréenne mensuelle de ranibizumab 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 sérum 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 ranibizumab 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 du ranibizumab 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 du ranibizumab 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 agi 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

<u>Boîte contenant un flacon seul</u>

Un flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc chlorobutyl) contenant 0,23 mL de solution stérile.
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 × 1½ pouce), pour les patients adultes
Ces dispositifs médicaux ne sont pas inclus dans cette boîte.

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

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%).

Fixer une aiguille-filtre de 5 µm (18G x 1½ pouce, 1,2 mm × 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.

Prélever la totalité du liquide en maintenant le flacon en position droite, légèrement inclinée pour faciliter le prélèvement complet.

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

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.

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

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

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

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.

Remarque : 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 containeur pour objets piquants ou conformément à la réglementation en vigueur.

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

Lupin Europe GmbH
Hanauer Landstraße 139-143
60314 Frankfurt
Allemagne

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

EU/1/26/2047/001

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

Date de première autorisation :
Date de dernier renouvellement :

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 https://www.ema.europa.eu.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Vislyfa 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.

Excipient à effet notoire

Chaque mL contient 0,1 mg de polysorbate 20.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution aqueuse limpide à légèrement opalescente, incolore à brun pâle.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Vislyfa 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).

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie

La dose recommandée de ranibizumab 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, Vislyfa 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 fluoréscéine.

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).

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

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

Populations particulières

Insuffisance hépatique
Le ranibizumab 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 Vislyfa chez les enfants et les adolescents âgés 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 à la 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. Ne pas utiliser la totalité du volume extractible de la seringue préremplie (0,1 mL). 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).

Vislyfa 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.

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.

Pour les instructions de préparation du médicament avant administration, voir rubrique 6.6.

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 ranibizumab, 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 du ranibizumab. 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.

Elévations de la pression intraoculaire

Des élévations transitoires de la pression intraoculaire (PIO) ont été observées dans les 60 minutes suivant l'injection de ranibizumab. Des élévations 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 du ranibizumab 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 le ranibizumab, 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)

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

Interruption du traitement par ranibizumab

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. Le ranibizumab 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 ranibizumab 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 du ranibizumab 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 du ranibizumab 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 du ranibizumab 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 sécurité 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).

Vislyfa contient du polysorbate 20
Ce médicament contient 0,005 mg de polysorbate 20 par dose de 0,05 mL équivalent à 0,1 mg/mL. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Pour l'utilisation du ranibizumab en association à la vPDT dans la DMLA néovasculaire et dans la MF, voir rubrique 5.1.

Pour le traitement concomitant par photocoagulation au laser et ranibizumab 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 ranibizumab, 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 fœtal (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 du ranibizumab.

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 sécurité

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

Les effets indésirables oculaires les plus fréquemment rapportés après l'injection de ranibizumab sont : des douleurs oculaires, des hyperhémies oculaires, des augmentations de la pression intraoculaire, des hyalites, des décollements du vitré, des hémorragies rétiniennes, 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 rhino-pharyngites et des arthralgies.

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

Les effets indésirables observés après l'administration du ranibizumab 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 (≥ 1/10), fréquents (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquents (≥ 1/1 000, < 1/100), rares (≥ 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
Fréquents	Infections des voies urinaires*
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquents	Anémie
Affections du système immunitaire	
Fréquents	Hypersensibilité
Affections psychiatriques	
Fréquents	Anxiété
Affections du système nerveux	
Très fréquents	Céphalées
Affections oculaires	
Très fréquents	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.
Fréquents	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.
Peu fréquents	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	
Fréquents	Toux
Affections gastro-intestinales	
Fréquents	Nausées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquents	Réactions cutanées de type allergique (rash, urticaire, prurit, érythème)

Affections musculo-squelettiques et systémiques
Très fréquents Arthralgie

Investigations
Très fréquents 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 ranibizumab 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'existait aucune homogénéité parmi les différentes hémorragies. Il existe un risque théorique d'évènements thromboemboliques artériels suite à l'utilisation intravitréenne des inhibiteurs du VEGF, incluant accident cérébrovasculaire et infarctus du myocarde. Un taux d'incidence faible d'évènements thromboemboliques artériels a été observé dans les études cliniques menées avec ranibizumab 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

Vislyfa est un médicament biosimilaire. Des informations détaillées sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments https://www.ema.europa.eu.

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.

Efficacité et sécurité cliniques

Traitement de la DMLA néovasculaire

Dans la DMLA néovasculaire, la sécurité et l'efficacité cliniques du ranibizumab 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 ranibizumab 0,3 mg, de ranibizumab 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 ranibizumab 0,3 mg, de ranibizumab 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).

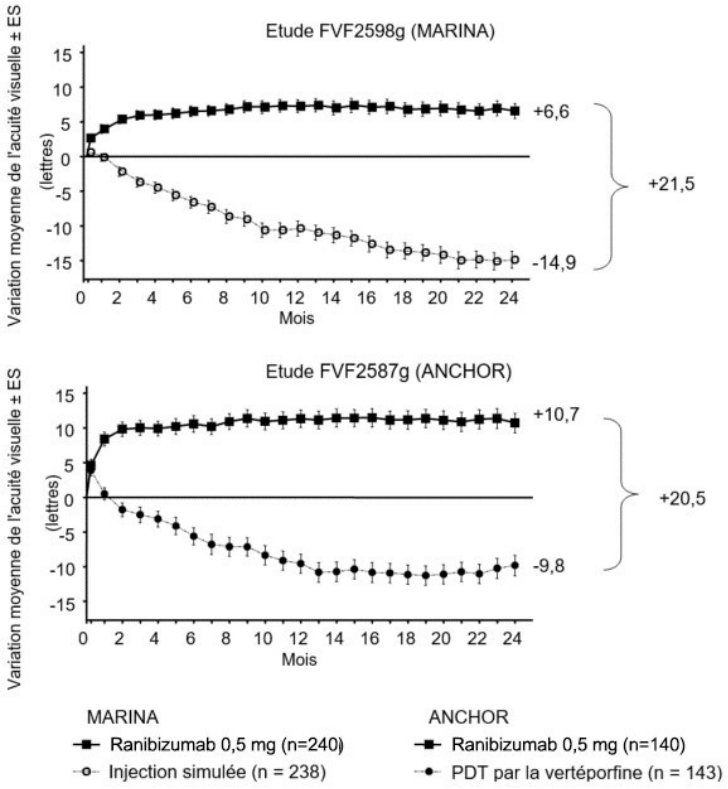
Les résultats principaux sont résumés dans le tableau 1 et dans la figure 1.

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

		FVF2598g (MARINA)		FVF2587g (ANCHOR)	
Mesure du résultat	Mois	Injection simulée (n = 238)	Ranibizumab 0,5 mg (n = 240)	PDT par la vertéporfine (n = 143)	Ranibizumab 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 ranibizumab 0,3 mg, de ranibizumab 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 le ranibizumab, et à partir du mois 19, la fréquence des traitements pouvait être augmentée. Les patients traités par le ranibizumab 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 le ranibizumab 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 du ranibizumab mais n'ont pas démontré d'effet additionnel de l'administration de vertéporfine (PDT par Visudyne) en association avec le ranibizumab comparativement à l'administration du ranibizumab en monothérapie.

Traitement de la baisse visuelle due à une NVC secondaire à une MF

La sécurité et l'efficacité cliniques du ranibizumab 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 3ème 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.

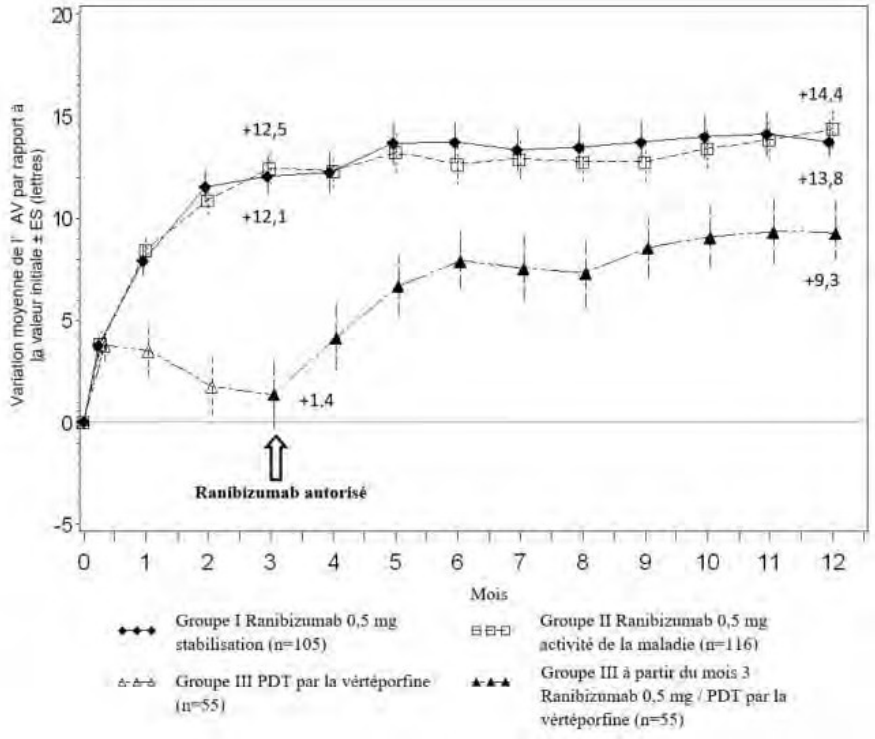
Tableau 2 Résultats à 3 et 12 mois (RADIANCE)

	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 du ranibizumab 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.

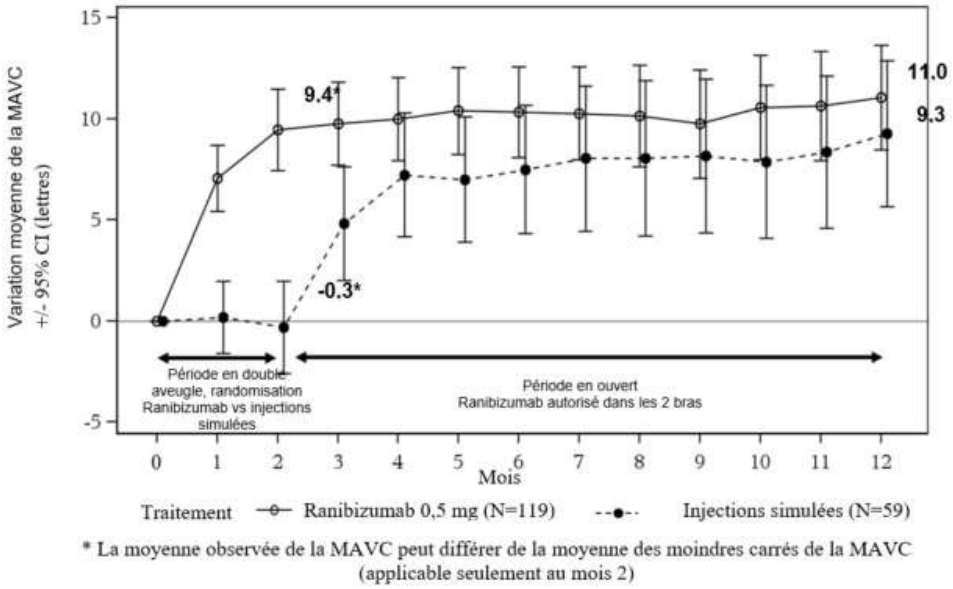
Le nombre moyen d'injections sur les 12 mois était de 5,8 dans le bras ranibizumab versus 5,4 chez les patients du bras injection simulée qui pouvaient recevoir du ranibizumab à partir du mois 2. Dans le bras injection simulée, 7 patients sur 59 n'ont pas reçu de traitement par ranibizumab dans l'œil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

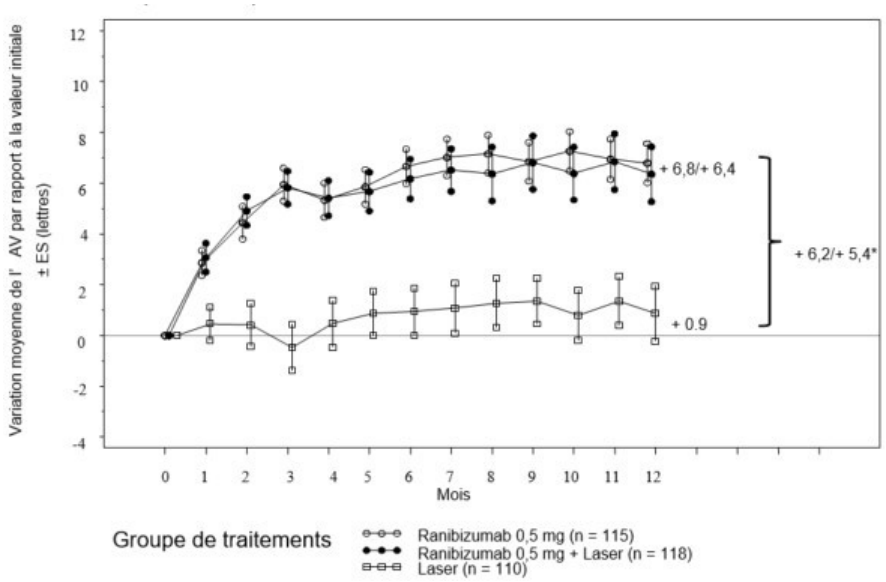
L'efficacité et la sécurité du ranibizumab ont été évaluées au cours de trois études randomisées, contrôlées et d'une durée d'au moins 12 mois. Au total, 868 patients (708 patients recevant le traitement actif et 160 patients dans les groupes témoins) ont été inclus dans ces études.

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 (±7,72) lettres dans les groupes de patients traités par le ranibizumab (n = 102) comparativement à -0,1 (±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 (±9,1) lettres dans les groupes de patients traités par le ranibizumab comparativement à -1,4 (±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 µm 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)
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 sécurité à long terme de ranibizumab observé dans l'étude d'extension de 24 mois est en accord avec le profil de sécurité connu du ranibizumab.

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

[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.

Traitement de la RDP

La sécurité et l'efficacité cliniques du ranibizumab 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'œil 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]).

Tableau 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 du ranibizumab 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.

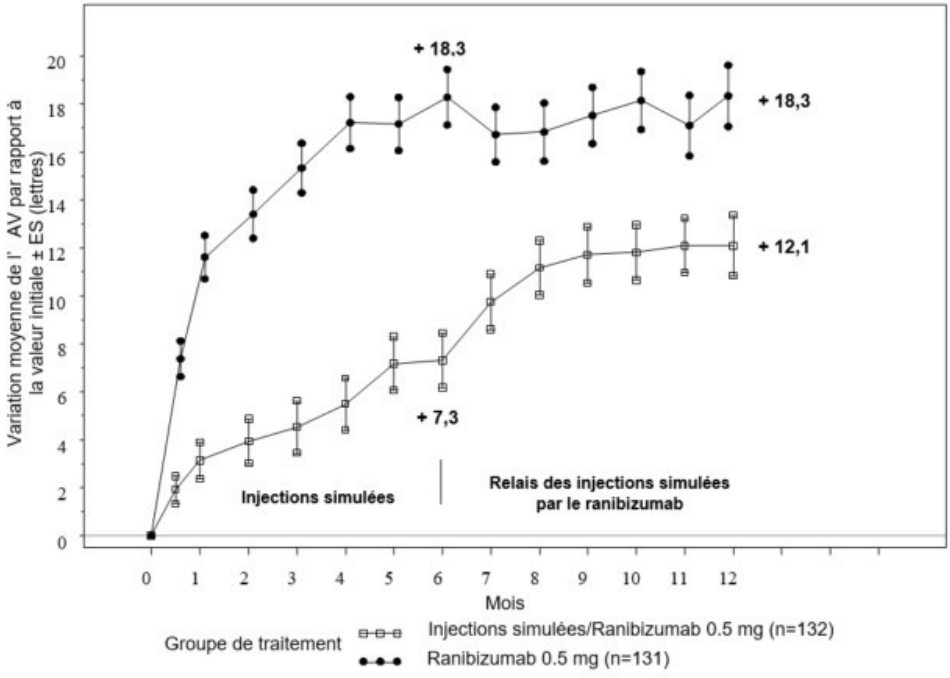
Les principaux résultats des études BRAVO et CRUISE sont résumés dans le tableau 8 et dans les figures 5 et 6.

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

	BRAVO		**CRUISE**	
	Injections simulées/ Ranibizumab 0,5 mg (n = 132)	**Ranibizumab 0,5 mg (n = 131)**	**Injections simulées/ Ranibizumab 0,5 mg (n = 130)**	**Ranibizumab 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

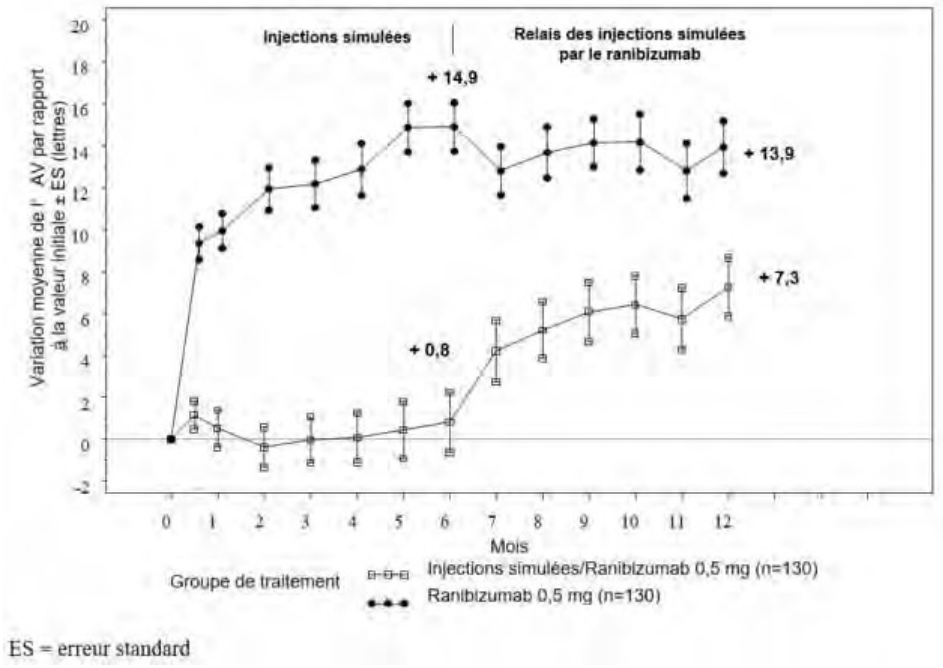
[a] $p < 0{,}0001$ pour les deux études

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) du ranibizumab 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 adjuvante, 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**
	Ranibizumab 0,5 mg N = 180	Ranibizumab 0,5 mg + Laser N = 178	Laser* N = 90	Ranibizumab 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)

	BRIGHTER			CRYSTAL
	Ranibizumab 0,5 mg N = 180	Ranibizumab 0,5 mg + Laser N = 178	Laser* N = 90	Ranibizumab 0,5 mg N = 356
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 : ranibizumab 0,5 mg vs Laser et ranibizumab 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 sécurité à long terme du ranibizumab observé dans les études sur 24 mois concorde avec le profil de sécurité connu du ranibizumab.

Population pédiatrique

La tolérance d'emploi et l'efficacité du 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 le médicament de référence contenant le ranibizumab 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).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après une administration intravitréenne mensuelle de ranibizumab 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 sérum 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 ranibizumab 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 du ranibizumab 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 du ranibizumab 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 agi 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

1 an

6.4 Précautions particulières de conservation

À 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 température ambiante (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 (polymère cyclo-oléfinique) munie d'un

piston en caoutchouc chlorobutyle recouvert d'un revêtement i-coatingTM (revêtement en résine de silicone) et d'un capuchon de seringue constitué d'un joint rigide translucide scellé et d'un embout en caoutchouc chlorobutyle incluant un adaptateur Luer Lock. La seringue préremplie, qui comprend une tige de piston et une collerette, est conditionnée dans un emballage scellé.

Boîte d'une seringue préremplie.

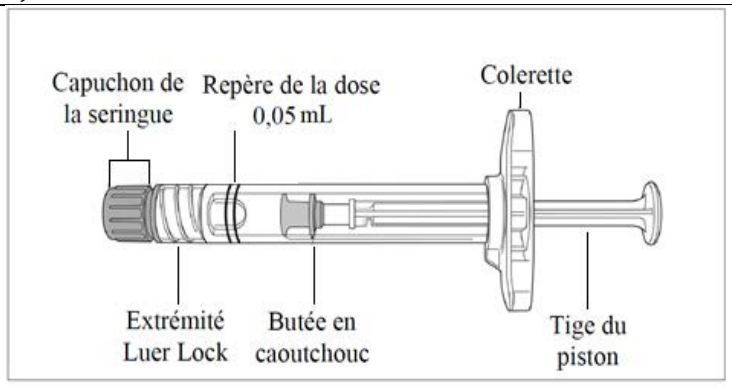
6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

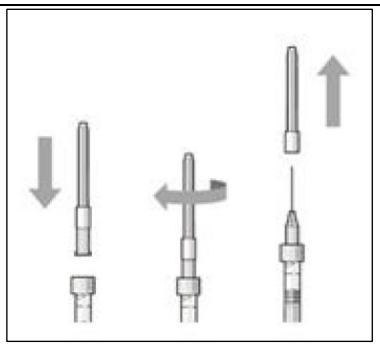
La seringue préremplie est à usage unique exclusivement. La seringue préremplie est stérile. Ne pas utiliser ce produit si l'emballage est endommagé. La stérilité de la seringue préremplie ne peut être garantie que si l'emballage reste scellé. Ne pas utiliser la seringue préremplie si la solution a changé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

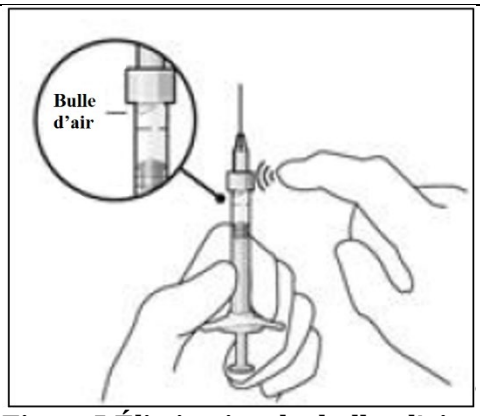
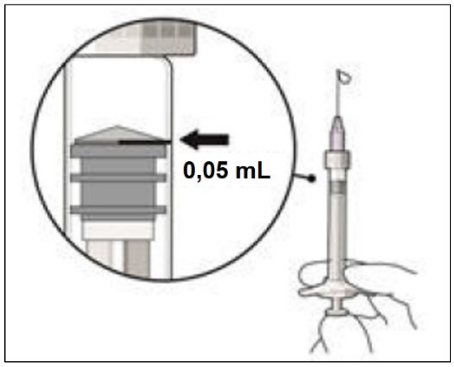
La seringue préremplie contient une dose de produit supérieure à la dose recommandée de 0,5 mg. Ne pas utiliser latotalité du volume extractible de la seringue préremplie (0,1 mL). Le volume excédentaire doit être éliminé avant l'injection. L'injection du volume total de la seringue préremplie peut entraîner 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, utiliser une aiguille stérile pour injection de 30 G x ½″.

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

Introduction	1. La seringue préremplie est stérile et à usage unique. N'utilisez pas le produit si l'emballage est endommagé ou a été altéré. 2. Pour préparer Vislyfa pour une administration intravitréenne, veuillez suivre ces instructions d'utilisation. Lisez attentivement toutes les instructions avant d'utiliser la seringue préremplie. 3. L'ouverture de l'emballage scellé et toutes les étapes ultérieures doivent être réalisées dans des conditions d'asepsie. 4. Pour l'injection intravitréenne, utilisez une aiguille stérile de calibre 30 × ½ pouce. (Non fournie) **Remarque : le volume doit être ajusté au repère correspondant à la dose de 0,05 mL.**
Description de la seringue préremplie	 **Figure 1 Illustration de la seringue préremplie de Vislyfa**
Étape 1	**PRÉPARATION :** Assurez-vous que votre boîte contient Une seringue préremplie stérile dans un emballage scellé. Décollez le film protecteur de l'emballage contenant la seringue et, de manière aseptique, retirer la seringue avec précaution.

Étape 2	**INSPECTER LA SERINGUE :** 1. RANIBIZUMAB doit être limpide à légèrement opalescent, incolore à brun pâle. **2. N'utilisez pas la seringue préremplie si** : - Le capuchon de la seringue est détaché de l'extrémité Luer lock. - La seringue est endommagée. - Des particules, une opacité ou une décoloration sont visibles. 3. Si l'une des conditions ci-dessus n'est pas remplie, jetez la seringue préremplie et utilisez une autre seringue. **Remarque : afin de ne pas compromettre la stérilité du produit, ne tirez pas sur le piston.**	 **Figure 2 Vislyfa 0,5 mg seringue préremplie avec collerette blanche**
Étape 3	**RETIRER LE CAPUCHOAN DE LA SERINGUE** Retirez le capuchon de la seringue en le tournant dans le sens antihoraire (voir Figure 3). **Remarque : le capuchon de la seringue doit être ouvert lorsque l'utilisateur est prêt à effectuer l'injection. Une fois le capuchon ouvert, ne pas le remettre en place. La seringue doit être jetée si l'utilisateur n'est pas prêt à effectuer l'injection**.	 **Figure 3 Retrait du bouchon fileté**
Étape 4	**FIXER L'AIGUILLE** 1. Fixez solidement une aiguille stérile pour injection de 30G x ½″, sur la seringue en la vissant fermement sur l'extrémité Luer lock (voir Figure 4). 2.Retirez délicatement le capuchon de l'aiguille en le tirant dans l'axe de l'aiguille. **Remarque : ne jamais essuyer l'aiguille.**	 **Figure 4**

Étape 5	**CHASSER LES BULLES D'AIR** 1. Tenez la seringue avec l'aiguille pointée vers le haut. 2. Si des bulles d'air sont présentes, tapotez doucement la seringue avec votre doigt jusqu'à ce que les bulles remontent à la surface (voir Figure 5).	 **Figure 5 Élimination des bulles d'air**
Étape 6	**EXPULSER L'AIR ET AJUSTER LA DOSE DE MÉDICAMENT** 1. Tenez la seringue à hauteur des yeux et poussez délicatement le piston jusqu'à aligner le plateau situé en dessous de la partie bombée de la butée en caoutchouc avec le repère de dose de 0,05 mL (voir Figure 6). **Remarque : le piston est fixé au bouchon en caoutchouc ; pour éviter tout emprisonnement d'air, ne tirez pas sur le piston.**	 **Figure 6 Ajustement de la dose**
Étape 7	**INJECTION :** 1. La procédure d'injection doit être réalisée dans des conditions d'asepsie. 2. 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. 3. Injectez lentement jusqu'à ce que la butée en caoutchouc touche le fond de la seringue et délivre un volume de 0,05 mL. 4. Après l'injection, **ne pas** remettre le capuchon de l'aiguille ni détacher l'aiguille de la seringue. Jetez la seringue utilisée avec l'aiguille dans un conteneur pour objets pointus et tranchants ou conformément à la réglementation en vigueur.	

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

Lupin Europe GmbH
Hanauer Landstraße 139-143
60314 Frankfurt
Allemagne

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

EU/1/26/2047/002

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

Date de première autorisation :
Date de dernier renouvellement :

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 https://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 FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

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

Lupin Limited (Biotech Division)
Gat No. 1156-1160, Village: Ghotawade,
Taluka Mulshi, District: Pune - 412 115,
Maharashtra
Inde

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Hormosan Pharma GmbH
Hanauer Landstraße 139-143
60314 Frankfurt
Allemagne

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.

De plus, 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 Vislyfa est commercialisé, le titulaire de AMM devra s'assurer, au moment de la

commercialisation et après, que tous les ophtalmologistes susceptibles d'utiliser Vislyfa 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 Vislyfa
- Quelles sont les étapes postérieures au traitement par Vislyfa
- 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

BOÎTE FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Vislyfa 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.

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

À 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

Lupin Europe GmbH
Hanauer Landstraße 139-143
60314 Frankfurt
Allemagne

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

EU/1/26/2047/001

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

Vislyfa 10 mg/mL solution injectable
ranibizumab
Voie intravitréenne

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

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

Vislyfa 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

À 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

Lupin Europe GmbH
Hanauer Landstraße 139-143
60314 Frankfurt
Allemagne

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

EU/1/26/2047/002

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

PLAQUETTE THERMOFORMÉE SERINGUE PRÉREMPLIE

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

Vislyfa 10 mg/mL solution injectable en seringue préremplie
ranibizumab
Voie intravitréenne

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

Lupin Europe GmbH

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU 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

Vislyfa 10 mg/mL solution injectable en seringue préremplie
ranibizumab
Voie intravitréenne

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

0,165 mL

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Vislyfa 10 mg/mL solution injectable
ranibizumab

▼Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

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

1. Qu'est-ce que Vislyfa et dans quels cas est-il utilisé ?

Qu'est-ce que Vislyfa ?
Vislyfa est une solution qui est injectée dans l'œil. Vislyfa appartient à un groupe de médicaments appelé médicaments contre la néovascularisation. Il contient un principe actif appelé ranibizumab.

Dans quels cas Vislyfa est-il utilisé ?
Vislyfa 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 Vislyfa ?
Vislyfa 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, Vislyfa peut bloquer ses effets et prévenir cette croissance anormale et le gonflement.

Dans ces maladies, Vislyfa 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 Vislyfa ne vous soit administré ?

Vislyfa 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 Vislyfa ne vous soit administré.
- Vislyfa 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 Vislyfa. 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 Vislyfa 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 Vislyfa.

Enfants et adolescents (moins de 18 ans)
L'utilisation de Vislyfa n'a pas été établie chez l'enfant et l'adolescent et elle n'est donc pas recommandée.

Autres médicaments et Vislyfa
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 Vislyfa.
- Il n'existe aucune expérience de l'utilisation de Vislyfa chez la femme enceinte. Vislyfa 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 Vislyfa.
- De petites quantités de Vislyfa peuvent passer dans le lait maternel. Par conséquent, Vislyfa n'est pas recommandé au cours de l'allaitement. Demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien avant le traitement par Vislyfa.

Conduite de véhicules et utilisation de machines
Après le traitement par Vislyfa, 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.

Ce médicament contient du polysorbate 20
Ce médicament contient 0,005 mg de polysorbate 20 par dose de 0,05 mL équivalent à 0,1 mg/mL. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques. Informez votre médecin si vous avez déjà présenté une allergie.

3. Comment Vislyfa est administré ?

Vislyfa 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 ranibizumab). 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 Vislyfa 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 Vislyfa sont fournies à la fin de cette notice à la rubrique « Comment préparer et administrer Vislyfa **».**

Personnes âgées (65 ans et plus)
Vislyfa peut être administré aux personnes âgées de 65 ans et plus, sans adaptation de la dose.

Avant d'arrêter le traitement par Vislyfa
Si vous envisagez d'arrêter le traitement par Vislyfa, 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 Vislyfa.

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 Vislyfa 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 Vislyfa 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 Vislyfa ?

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

Comment se présente Vislyfa et contenu de l’emballage extérieur
Vislyfa est une solution injectable présentée dans un flacon (0,23 mL). La solution est une solution aqueuse limpide à légèrement opalescente, incolore à brun pâle.

Vislyfa est disponible sous forme d’emballage contenant un flacon en verre de ranibizumab muni d’un bouchon en caoutchouc chlorobutyl. Le flacon est seulement à usage unique.

Titulaire de l’Autorisation de mise sur le marché
Lupin Europe GmbH
Hanauer Landstraße 139-143
60314 Frankfurt
Allemagne

Fabricant
Hormosan Pharma GmbH
Hanauer Landstraße 139-143
60314 Frankfurt
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 :

AT, BE, BG, CZ, CY, DE, DK, EE, EL, ES, FI, HR, IE, IS, IT, LV, LT, LU, HU, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SI, SK, SE	**FR**
Lupin Europe GmbH Tel: +49 69 96759087	Laboratoires Biogaran Tel: +33 (0) 800 970 109

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 https://www.ema.europa.eu.

LES INFORMATIONS SUIVANTES SONT DESTINÉES EXCLUSIVEMENT AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ :

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

Comment préparer et administrer Vislyfa?

Flacon à usage unique réservé à la voie intravitréenne.

Vislyfa 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 Vislyfa 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, Vislyfa 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 fluoréscéine.

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.

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

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

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

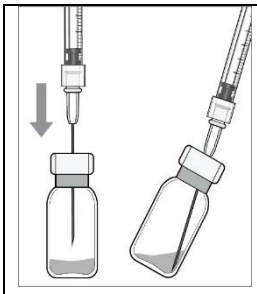
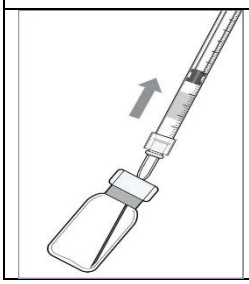
En présence de particules, de changement de coloration ou de trouble, le flacon doit être éliminé conformément à la réglementation locale concernant l'élimination.

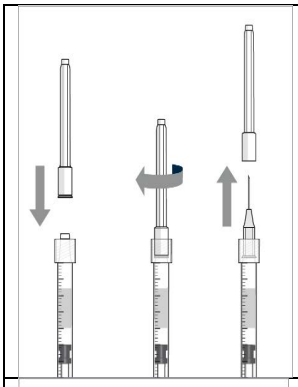
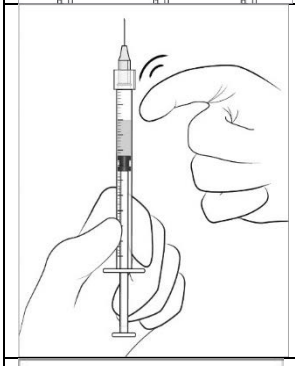
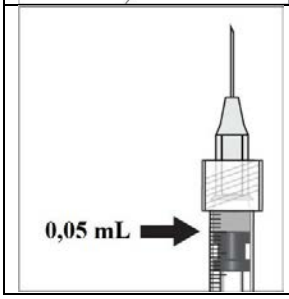
La procédure d'injection doit être réalisée en conditions d'asepsie, incluant la désinfection chirurgicale des mains, le port de gants stériles, l'utilisation d'un champ stérile et d'un spéculum à paupières stérile (ou équivalent) et la possibilité d'effectuer une paracentèse stérile (si nécessaire). 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.

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 × 1½ pouce, 1,2 mm × 40 mm)
- une seringue stérile de 1 mL (avec un repère à 0,05 mL)
- une aiguille pour injection (30G × ½ pouce).

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

Pour la préparation de Vislyfa pour l'administration intravitréenne aux patients adultes, veuillez respecter les instructions d'utilisation suivantes.

	Avant le prélèvement, désinfectez la partie externe du bouchon en caoutchouc du flacon. Placez une aiguille-filtre de 5 microns (calibre 18 × 1-1/2 pouce) sur une seringue Luer Lock de 1 mL en utilisant une technique aseptique. Enfoncez l'aiguille-filtre au centre du bouchon du flacon jusqu'à ce que l'aiguille touche le bord inférieur du flacon. Prélevez tout le liquide du flacon en le maintenant en position verticale, légèrement incliné pour faciliter le prélèvement complet.
	Lors du prélèvement, veillez à tirer suffisamment sur le piston pour vider complètement 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

	Fixer fermement, de manière aseptique, une aiguille pour injection (30G × ½ pouce, 0,3 mm × 13 mm) sur la seringue. Retirez délicatement le capuchon de l'aiguille en le tirant directement. Ne jamais essuyer l'aiguille. Remarque : tenir l'aiguille pour injection par le raccord lors du retrait du capuchon
	Tenez la seringue avec l'aiguille pointée vers le haut. S'il y a des bulles d'air, tapotez doucement la seringue avec votre doigt jusqu'à ce qu'elles remontent à la surface. Remarque : ne pas essuyer l'aiguille pour injection. Ne pas tirer à nouveau sur le piston.
	Tenez la seringue à hauteur des yeux et poussez délicatement le piston jusqu'à ce que son extrémité soit alignée avec le repère de dose indiquant 0,05 mL sur la seringue.

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 containeur pour objets piquants ou conformément à la réglementation en vigueur.

Notice : Information du patient

Vislyfa 10 mg/mL solution injectable en seringue préremplie
ranibizumab

▼Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

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

1. Qu'est-ce que Vislyfa et dans quels cas est-il utilisé ?

Qu'est-ce que Vislyfa ?
Vislyfa est une solution qui est injectée dans l'œil. Vislyfa appartient à un groupe de médicaments appelé médicaments contre la néovascularisation. Il contient un principe actif appelé ranibizumab.

Dans quels cas Vislyfa est-il utilisé ?
Vislyfa 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 Vislyfa ?
Vislyfa 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, Vislyfa peut bloquer ses effets et prévenir cette croissance anormale et le gonflement.

Dans ces maladies, Vislyfa 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 Vislyfa ne vous soit administré ?

Vislyfa 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 Vislyfa ne vous soit administré.
- Vislyfa 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 Vislyfa. 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 Vislyfa 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 Vislyfa.

Enfants et adolescents (moins de 18 ans)
L'utilisation de Vislyfa n'a pas été établie chez l'enfant et l'adolescent et elle n'est donc pas recommandée.

Autres médicaments et Vislyfa
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 Vislyfa.
- Il n'existe aucune expérience de l'utilisation de Vislyfa chez la femme enceinte. Vislyfa 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 Vislyfa.
- De petites quantités de Vislyfa peuvent passer dans le lait maternel. Par conséquent, Vislyfa n'est pas recommandé au cours de l'allaitement. Demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien avant le traitement par Vislyfa.

Conduite de véhicules et utilisation de machines
Après le traitement par Vislyfa, 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.

Ce médicament contient du polysorbate 20
Ce médicament contient 0,005 mg de polysorbate 20 par dose de 0,05 mL équivalent à 0,1 mg/mL. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques. Informez votre médecin si vous avez déjà présenté une allergie.

3. Comment Vislyfa est administré ?

Vislyfa 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 ranibizumab). La seringue préremplie contient une dose de produit supérieure à la dose recommandée de 0,5 mg. Ne pas utiliser la totalité du volume extractible. 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 Vislyfa 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 Vislyfa sont fournies à la fin de cette notice à la rubrique « Comment préparer et administrer Vislyfa **».**

Personnes âgées (65 ans et plus)
Vislyfa peut être administré aux personnes âgées de 65 ans et plus, sans adaptation de la dose.

Avant d'arrêter le traitement par Vislyfa
Si vous envisagez d'arrêter le traitement par Vislyfa, 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 Vislyfa.

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 Vislyfa 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 Vislyfa 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 œdème (conjonctivite), sensibilité à la lumière, gêne oculaire, œdème 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 Vislyfa ?

- 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.
- À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.
- Avant l'utilisation, l'emballage scellé pourra être conservé à température ambiante (25 °C) jusqu'à 24 heures.
- Conserver la seringue préremplie dans son emballage non ouvert 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 Vislyfa
- 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.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 : α,α-tréhalose dihydraté, chlorhydrate d’histidine monohydraté, histidine, polysorbate 20, eau pour préparations injectables.

Comment se présente Vislyfa et contenu de l’emballage extérieur
Vislyfa est une solution injectable présentée dans une seringue préremplie. La seringue préremplie contient 0,165 mL de solution aqueuse stérile, limpide à légèrement opalescente, incolore à jaune-brun pâle. La seringue préremplie contient une dose de produit supérieure à la dose recommandée de 0,5 mg. Ne pas utiliser la totalité du volume extractible. 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 à usage unique exclusivement.

Titulaire de l’Autorisation de mise sur le marché
Lupin Europe GmbH
Hanauer Landstraße 139-143
60314 Frankfurt
Allemagne

Fabricant
Hormosan Pharma GmbH
Hanauer Landstraße 139-143
60314 Frankfurt
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 :

AT, BE, BG, CZ, CY, DE, DK, EE, EL, ES, FI, HR, IE, IS, IT, LV, LT, LU, HU, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SI, SK, SE	**FR**
Lupin Europe GmbH Tel: +49 69 96759087	Laboratoires Biogaran Tel: +33 (0) 800 970 109

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 https://www.ema.europa.eu.

LES INFORMATIONS SUIVANTES SONT DESTINÉES EXCLUSIVEMENT AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ :

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

Comment préparer et administrer Vislyfa?

Seringue préremplie à usage unique réservée à la voie intravitréenne.

Vislyfa 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 Vislyfa 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, Vislyfa 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 fluoréscéine.

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.

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

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

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

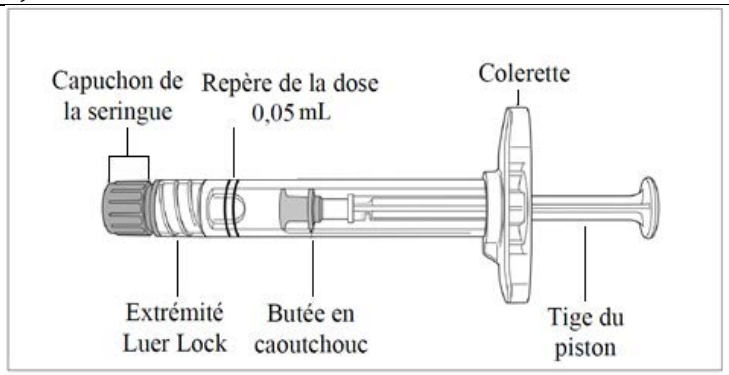
La procédure d'injection doit être réalisée en conditions d'asepsie, incluant la désinfection chirurgicale des mains, le port de gants stériles, l'utilisation d'un champ stérile et d'un spéculum à paupières stérile (ou équivalent) et la possibilité d'effectuer une paracentèse stérile (si nécessaire). 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.

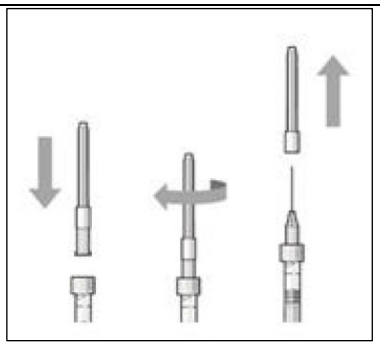
La seringue préremplie est à usage unique exclusivement. La seringue préremplie est stérile. Ne pas utiliser ce produit si l'emballage est endommagé. La stérilité de la seringue préremplie ne peut être garantie que si l'emballage reste scellé. Ne pas utiliser la seringue préremplie si la solution a changé 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. Ne pas utiliser la totalité du volume extractible de la seringue préremplie (0,1 mL). 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, utiliser une aiguille stérile pour injection de 30 G x ½″.

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

Introduction	1. La seringue préremplie est stérile et à usage unique. N'utilisez pas le produit si l'emballage est endommagé ou a été altéré. 2. Pour préparer Vislyfa pour une administration intravitréenne, veuillez suivre ces instructions d'utilisation. Lisez attentivement toutes les instructions avant d'utiliser la seringue préremplie. 3. L'ouverture de l'emballage scellé et toutes les étapes ultérieures doivent être réalisées dans des conditions d'asepsie. 4. Pour l'injection intravitréenne, utilisez une aiguille stérile de calibre 30 × ½ pouce. (Non fournie) **Remarque : le volume doit être ajusté au repère correspondant à la dose de 0,05 mL.**
Description de la seringue préremplie	 **Figure 1 Illustration de la seringue préremplie de Vislyfa**

Étape 1	**PRÉPARATION :** Assurez-vous que votre boîte contient une seringue préremplie stérile dans un emballage scellé. Décollez le film protecteur de l'emballage contenant la seringue et, de manière aseptique, retirez la seringue avec précaution.	
Étape 2	**INSPECTER LA SERINGUE :** 1. RANIBIZUMAB doit être limpide à légèrement opalescent. **2. N'utilisez pas la seringue préremplie si** : - Le capuchon de la seringue est détaché de l'extrémité Luer lock. - La seringue est endommagée. - Des particules, une opacité ou une décoloration sont visibles. 3. Si l'une des conditions ci-dessus n'est pas remplie, jetez la seringue préremplie et utilisez une autre seringue. **Remarque : afin de ne pas compromettre la stérilité du produit, ne tirez pas sur le piston.**	 **Figure 2 Vislyfa 0,5 mg seringue préremplie avec collerette blanche**
Étape 3	**RETIRER LE CAPUCHOAN DE LA SERINGUE** Retirez le capuchon de la seringue en le tournant dans le sens antihoraire (voir Figure 3). **Remarque : le capuchon de la seringue doit être ouvert lorsque l'utilisateur est prêt à effectuer l'injection. Une fois le capuchon ouvert, ne pas le remettre en place. La seringue doit être jetée si l'utilisateur n'est pas prêt à effectuer l'injection**.	 **Figure 3 Retrait du bouchon fileté**
Étape 4	**FIXER L'AIGUILLE** 1. Fixez solidement une aiguille stérile pour injection de 30G x ½″, sur la seringue en la vissant fermement sur l'extrémité Luer lock (voir Figure 4). 2.Retirez délicatement le capuchon de l'aiguille en le tirant dans l'axe de l'aiguille. **Remarque : ne jamais essuyer l'aiguille.**	 **Figure 4**

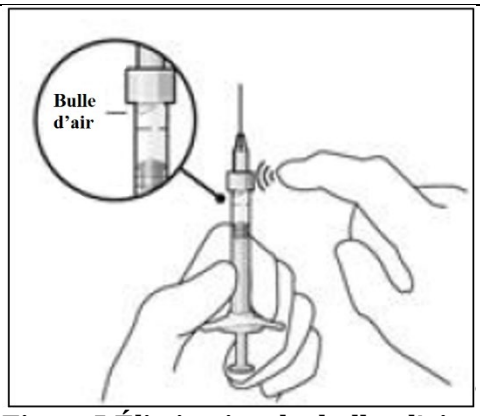
<table>
<tr><td>Étape 5</td><td>CHASSER LES BULLES D’AIR
1. Tenez la seringue avec l’aiguille pointée vers le haut.
2. Si des bulles d’air sont présentes, tapotez doucement la seringue avec votre doigt jusqu’à ce que les bulles remontent à la surface (voir Figure 5).</td><td> 

Figure 5 Élimination des bulles d'air</td></tr>
<tr><td>Étape 6</td><td>EXPULSER L'AIR ET AJUSTER LA DOSE DE MÉDICAMENT
1. Tenez la seringue à hauteur des yeux et poussez délicatement le piston jusqu’à aligner le plateau situé en dessous de la partie bombée de la butée en caoutchouc avec le repère de dose de 0,05 mL (voir Figure 6).

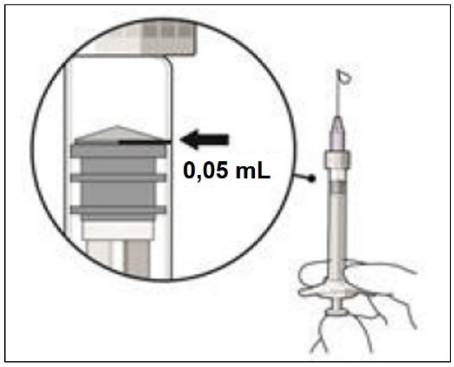
Remarque : le piston est fixé au bouchon en caoutchouc ; pour éviter tout emprisonnement d’air, ne tirez pas sur le piston.</td><td> 

Figure 6 Ajustement de la dose</td></tr>
<tr><td>Étape 7</td><td colspan="2">INJECTION :
1. La procédure d’injection doit être réalisée dans des conditions d’asepsie.
2. Insérez l'aiguille dans le site d'injection.
3. Injectez lentement jusqu’à ce que la butée en caoutchouc touche le fond de la seringue et délivre un volume de 0,05 mL.
4. Après l’injection, ne pas remettre le capuchon de l’aiguille ni détacher l’aiguille de la seringue. Jetez la seringue utilisée avec l’aiguille dans un conteneur pour objets pointus et tranchants ou conformément à la réglementation en vigueur.</td></tr>
</table>