



COMMISSION EUROPÉENNE

Bruxelles, le 4.7.2013
C(2013)4358 (final)

DÉCISION D'EXÉCUTION DE LA COMMISSION

du 4.7.2013

**modifiant l'autorisation de mise sur le marché du médicament à usage humain
«Lucentis - ranibizumab» octroyée par la décision C(2007)237**

(Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)

(LE TEXTE EN LANGUE ANGLAISE EST LE SEUL FAISANT FOI.)

DÉCISION D'EXÉCUTION DE LA COMMISSION

du 4.7.2013

**modifiant l'autorisation de mise sur le marché du médicament à usage humain
«Lucentis - ranibizumab» octroyée par la décision C(2007)237**

(Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)

(LE TEXTE EN LANGUE ANGLAISE EST LE SEUL FAISANT FOI.)

LA COMMISSION EUROPÉENNE,

vu le traité sur le fonctionnement de l'Union européenne,

vu le règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments¹,

vu le règlement (CE) n° 1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires², et notamment son article 17, paragraphe 2,

vu les changements des termes de la décision accordant l'autorisation de mise sur le marché demandés par Novartis Europharm Limited conformément au règlement (CE) n° 1234/2008,

vu les avis de l'Agence européenne des médicaments, formulés le 17 janvier 2013 du 1 mars 2013 et le 30 mai 2013 par le comité des médicaments à usage humain,

considérant ce qui suit:

- (1) L'avis de l'Agence européenne des médicaments est favorable à la modification des termes de la décision accordant l'autorisation de mise sur le marché.
- (2) Il y a lieu de mettre à jour l'autorisation de mise sur le marché et de modifier la décision C(2007)237 du 22 janvier 2007 en conséquence. Il y a également lieu de mettre à jour le registre communautaire des médicaments.
- (3) L'examen des données présentées par Novartis Europharm Limited, le 16 septembre 2012 a montré que la nouvelle indication thérapeutique proposée pour le médicament «Lucentis - ranibizumab» apporte un avantage clinique sensible par comparaison avec les thérapies existantes. En conséquence, il devrait être accordé une année supplémentaire de protection de la mise sur le marché conformément à l'article 14, paragraphe 11, du règlement (CE) n° 726/2004.

¹ JO L 136 du 30.4.2004, p. 1.

² JO L 334 du 12.12.2008, p. 7.

- (4) Par souci de clarté et de transparence, il est opportun, à la suite de la modification d'une ou de plusieurs parties des annexes, d'en fournir une version consolidée. Il convient donc de remplacer les annexes de la décision C(2007)237,

A ADOPTÉ LA PRESENTE DECISION:

Article premier

La décision C(2007)237 est modifiée comme suit:

- 1) L'annexe I est remplacée par le texte de l'annexe I à la présente décision.
- 2) L'annexe II est remplacée par le texte de l'annexe II à la présente décision.
- 3) L'annexe III est remplacée par le texte de l'annexe III à la présente décision.

Article 2

Sur la base des conclusions énoncées à l'annexe IV de la présente décision, la période de protection de la mise sur le marché est portée à onze ans conformément à l'article 14, paragraphe 11, du règlement (CE) n ° 726/2004.

Article 3

Novartis Europharm Limited, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex RH12 5AB, United Kingdom est destinataire de la présente décision.

Fait à Bruxelles, le 4.7.2013.

Par la Commission
Paola TESTORI COGGI
Directeur général

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lucentis 10 mg/ml solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un ml contient 10 mg de ranibizumab*. Chaque flacon contient 2,3 mg de ranibizumab dans 0,23 ml de solution.

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable

Solution aqueuse, limpide, incolore à jaune pâle.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Lucentis est indiqué chez les adultes dans:

- Le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).
- Le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD).
- Le traitement de la 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) secondaire à une myopie forte (MF).

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie dans le traitement de la DMLA néovasculaire

La dose recommandée de Lucentis est de 0,5 mg, administrée une fois par mois en une injection intravitréenne unique. Cette dose correspond à un volume d'injection de 0,05 ml.

Le traitement sera administré une fois par mois et poursuivi jusqu'à ce que l'acuité visuelle maximale soit atteinte, c'est-à-dire jusqu'à ce que l'acuité visuelle du patient soit stable lors de trois évaluations mensuelles consécutives effectuées au cours du traitement par le ranibizumab.

Par la suite, l'acuité visuelle doit être contrôlée une fois par mois.

En cas de nouvelle baisse de l'acuité visuelle due à la DMLA néovasculaire constatée lors d'un contrôle, le traitement doit être réinstauré. Des injections mensuelles doivent alors être réalisées jusqu'à ce que l'acuité visuelle soit à nouveau stable lors de trois évaluations mensuelles consécutives (ceci impliquant un minimum de deux injections). L'intervalle entre deux doses ne doit pas être inférieur à un mois.

Posologie dans le traitement de la baisse visuelle due à l'OMD ou à l'œdème maculaire secondaire à l'occlusion veineuse rétinienne (OVR)

La dose recommandée de Lucentis est de 0,5 mg, administrée une fois par mois en une injection intravitréenne unique. Cette dose correspond à un volume d'injection de 0,05 ml.

Le traitement sera administré une fois par mois et poursuivi jusqu'à ce que l'acuité visuelle maximale soit atteinte, c'est-à-dire jusqu'à ce que l'acuité visuelle du patient soit stable lors de trois évaluations mensuelles consécutives effectuées au cours du traitement par le ranibizumab. Si aucune amélioration de l'acuité visuelle n'est constatée à l'issue d'une première série de trois injections, la poursuite du traitement n'est pas recommandée.

Par la suite, l'acuité visuelle doit être contrôlée une fois par mois.

En cas de nouvelle baisse de l'acuité visuelle due à l'OMD ou à l'œdème maculaire secondaire à l'OVR constatée lors d'un contrôle, le traitement doit être réinstauré. Des injections mensuelles doivent alors être réalisées jusqu'à ce que l'acuité visuelle soit à nouveau stable lors de trois évaluations mensuelles consécutives (ceci impliquant un minimum de deux injections). L'intervalle entre deux doses ne doit pas être inférieur à un mois.

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

Posologie dans le traitement de la baisse visuelle due à une NVC secondaire à une MF

Le traitement sera initié avec une injection unique.

Si au cours d'un contrôle, des signes d'activité de la maladie sont constatés, comme par exemple diminution de l'acuité visuelle et/ou des signes d'activité de la lésion, il est recommandé de re-traiter.

La surveillance de l'activité de la maladie peut comprendre un examen clinique, une tomographie à cohérence optique (OCT) ou une angiographie à la fluorescéine (AF).

Bien que de nombreux patients puissent ne nécessiter qu'une ou deux injections au cours de la première année, certains patients peuvent nécessiter un traitement plus fréquent (voir rubrique 5.1). Ainsi, une surveillance est recommandée tous les mois au cours des deux premiers mois de traitement et au moins une fois tous les trois mois par la suite au cours de la première année. Après la première année, la fréquence des contrôles doit être déterminée par l'ophtalmologue traitant.

L'intervalle entre deux doses ne doit pas être inférieur à un mois.

Lucentis et thérapie photodynamique par Visudyne dans la NVC secondaire à une MF

Il n'existe pas de données concernant l'administration concomitante de Lucentis et de Visudyne.

Populations particulières

Insuffisance hépatique

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

Insuffisance rénale

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

Patients âgés

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

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Lucentis chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Flacon à usage unique réservé à la voie intravitréenne.

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

Avant le traitement, le patient doit être informé qu'il doit s'auto-administrer un collyre antibactérien (4 fois par jour pendant 3 jours avant et après chaque injection).

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). La peau autour de l'œil, la paupière et la surface oculaire doivent être désinfectées et une anesthésie appropriée et un antibactérien local à large spectre doivent être administrés avant l'injection.

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

L'aiguille pour injection doit être introduite 3,5-4,0 mm en arrière du limbe dans la cavité vitrée, 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.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif 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

Réactions liées aux injections intravitréennes

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

Elévations de la pression intraoculaire

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

Traitement bilatéral

La tolérance et l'efficacité du traitement par Lucentis administré simultanément dans les deux yeux n'ont pas été étudiées. La mise en œuvre d'un traitement bilatéral de façon simultanée peut conduire à une exposition systémique accrue, susceptible d'augmenter le risque d'événements indésirables systémiques.

Immunogénicité

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

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

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

Interruption du traitement par Lucentis

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

- diminution de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) d'au moins 30 lettres par rapport à la dernière évaluation de l'acuité visuelle ;
- pression intraoculaire \geq 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 de la DMLA néovasculaire par un agent anti-VEGF 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 Lucentis chez des patients présentant ces facteurs de risque de déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien.

Décollement rhégmato-gène de la rétine ou trous maculaires

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

Populations chez lesquelles les données sont limitées

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

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

Effets systémiques suite à une utilisation intravitréenne

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

Les données concernant la 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).

Antécédents d'OVR, forme ischémique d'OBVR ou d'OVCR

Les données concernant le traitement des patients ayant des antécédents d'OVR et des patients présentant une forme ischémique d'occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou d'occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR) sont limitées. Le traitement n'est pas recommandé chez les patients présentant une OVR associée à des signes cliniques d'ischémie ayant entraîné une perte irréversible de la vision.

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

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

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

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

4.6 Fécondité, 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

On ne sait pas si Lucentis est excrété dans le lait maternel. L'allaitement n'est pas recommandé durant l'utilisation de Lucentis.

Fécondité

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

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

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

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

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.

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

Tableau des effets indésirables[#]

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

Infections et infestations

Très fréquents

Rhino-pharyngite

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 Lucentis 0,5 mg comparativement à ceux recevant le traitement contrôle (injection simulée ou PDT par la vertéporfine).

* observé uniquement dans la population OMD

Effets indésirables liés à la classe

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

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 ou à la baisse de vision due soit à un œdème maculaire diabétique soit à un œdème maculaire secondaire à l'OVR.

Traitement de la DMLA néovasculaire

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

Dans l'étude FVF2598g (MARINA), 716 patients atteints de DMLA au stade de néovascularisation choroïdienne (NVC) visible minoritaire (« minimally classic ») ou occulte pure ont reçu des injections intravitréennes mensuelles de Lucentis 0,3 mg (n=238) ou 0,5 mg (n=240) ou des injections simulées (n=238).

Dans l'étude FVF2587g (ANCHOR), 423 patients atteints de DMLA au stade de néovascularisation choroïdienne (NVC) à prédominance visible ont reçu soit : 1) des injections intravitréennes mensuelles de Lucentis 0,3 mg et une PDT simulée (n=140) ; 2) des injections intravitréennes mensuelles de Lucentis 0,5 mg et une PDT simulée (n=140) ; ou 3) des injections intravitréennes simulées et une PDT active par la vertéporfine (n=143). La PDT, simulée ou active par la vertéporfine, a été administrée avec l'injection initiale de Lucentis 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 les tableaux 1, 2 et dans la figure 1.

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

Mesure du résultat	Mois	Injection simulée (n = 238)	Lucentis 0,5 mg (n = 240)
Perte < 15 lettres d'acuité visuelle (%) ^a (conservation de la vision, critère principal)	Mois 12	62 %	95 %
	Mois 24	53 %	90 %
Gain ≥ 15 lettres d'acuité visuelle (%) ^a	Mois 12	5 %	34 %
	Mois 24	4 %	33 %
Variation moyenne de l'acuité visuelle (lettres) (ET) ^a	Mois 12	-10,5 (16,6)	+7,2 (14,4)
	Mois 24	-14,9 (18,7)	+6,6 (16,5)

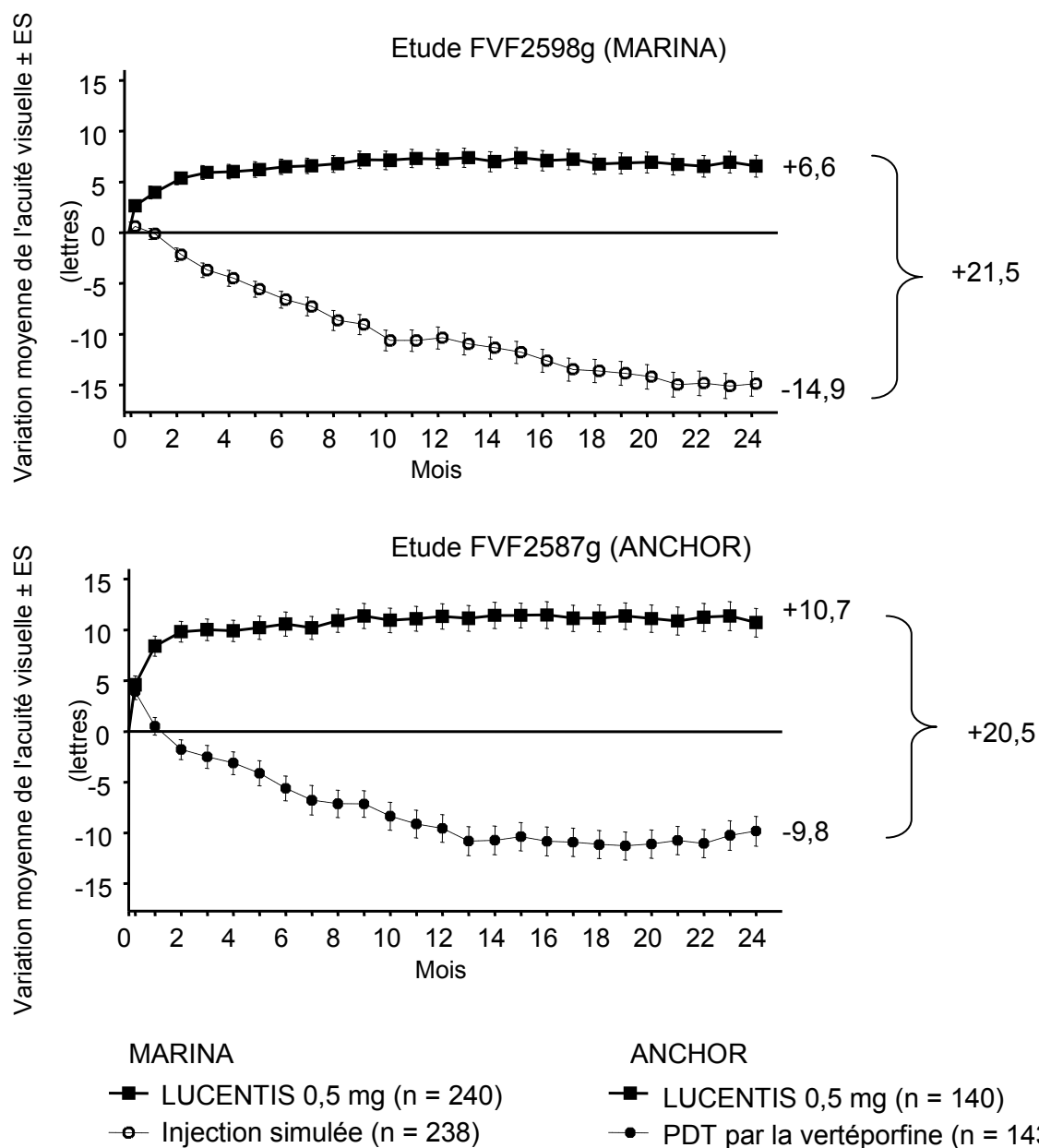
^a $p < 0,01$

Tableau 2 Résultats à 12 mois et à 24 mois dans l'étude FVF2587g (ANCHOR)

Mesure du résultat	Mois	PDT par la vertéporfine (n = 143)	Lucentis 0,5 mg (n = 140)
Perte < 15 lettres d'acuité visuelle (%) ^a (conservation de la vision, critère principal)	Mois 12	64 %	96 %
	Mois 24	66 %	90 %
Gain ≥ 15 lettres d'acuité visuelle (%) ^a	Mois 12	6 %	40 %
	Mois 24	6 %	41 %
Variation moyenne de l'acuité visuelle (lettres) (ET) ^a	Mois 12	-9,5 (16,4)	+11,3 (14,6)
	Mois 24	-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.

L'utilisation de Lucentis au-delà de 36 mois n'a pas été étudiée.

L'étude FVF3192g (PIER) est une étude randomisée, en double insu, contrôlée contre des injections simulées, destinée à évaluer la tolérance et l'efficacité de Lucentis chez 184 patients présentant toutes les formes de DMLA néovasculaire. Les patients ont reçu des injections intravitréennes de Lucentis 0,3 mg (n=60) ou 0,5 mg (n=61) ou des injections simulées (n=63) une fois par mois à raison de 3 doses consécutives, suivies d'une dose administrée une fois tous les 3 mois. A partir du mois 14 de l'étude, les patients recevant des injections simulées avaient la possibilité de recevoir Lucentis, et à partir du mois 19, la fréquence des traitements pouvait être augmentée. Les patients traités par Lucentis dans l'étude PIER ont reçu en moyenne 10 traitements.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la variation moyenne de l'acuité visuelle à 12 mois par rapport à l'acuité visuelle initiale. 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 recueillies chez un nombre limité de patients ayant été traités par Lucentis après avoir reçu des injections simulées pendant plus d'un an suggèrent qu'une initiation précoce du traitement serait associée à une meilleure préservation de l'acuité visuelle.

Dans les deux études MARINA et ANCHOR, l'amélioration de l'acuité visuelle observée avec Lucentis 0,5 mg à 12 mois a été accompagnée de bénéfices rapportés par le patient. Ils ont été estimés grâce au questionnaire de la fonction visuelle (VFQ-25) du National Eye Institute. Les différences entre les groupes Lucentis 0,5 mg et les deux groupes contrôles ont été estimées avec des valeurs de p comprises entre 0,009 et $< 0,0001$.

L'efficacité de Lucentis dans le traitement de la DMLA néovasculaire a été confirmée ultérieurement dans des études qui se sont achevées depuis l'autorisation de mise sur le marché. Les données de deux études (MONT BLANC, BPD952A2308 et DENALI, BPD952A2309) n'ont pas démontré d'effet additionnel de l'administration de vertéporfine (PDT par Visudyne) en association avec Lucentis comparativement à l'administration de Lucentis en monothérapie.

Traitement de la baisse visuelle due à l'OMD

L'efficacité et la tolérance de Lucentis ont été évaluées au cours de deux études d'une durée de 12 mois, randomisées, en double insu, contrôlées comparativement à une injection simulée ou un traitement actif, conduites chez des patients présentant une baisse visuelle due à un œdème maculaire diabétique. Au total, 496 patients (336 patients recevant le traitement actif et 160 patients dans les groupes témoins) ont été inclus dans ces études. La majorité des patients inclus étaient des patients diabétiques de type 2 ; 28 patients traités par le ranibizumab étaient des patients diabétiques de type 1.

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 ($n = 49$) jusqu'à ce que les critères prédéfinis d'arrêt du traitement soient atteints. La dose initiale de ranibizumab (0,3 mg ou 0,5 mg) pouvait être doublée à tout moment au cours de l'étude après la première injection. Pendant l'étude, la photocoagulation au laser était autorisée comme traitement de secours à partir du troisième mois dans les deux groupes de traitement. L'étude comportait deux parties : une partie exploratoire (les 42 premiers patients évalués à 6 mois) et une partie de confirmation (les 109 autres patients évalués au douzième mois).

Les résultats principaux issus de la partie de confirmation de l'étude (2/3 des patients) sont résumés dans le tableau 3.

Tableau 3 Résultats à 12 mois dans l'étude D2201 (RESOLVE) - Population totale de l'étude

Résultat	Groupes ranibizumab combinés (n = 102)	Injections simulées (n=49)
Variation moyenne de la MAVC du mois 1 au mois 12 par rapport aux valeurs initiales ^a (lettres) (ET) (critère principal)	+7,8 (7,72)	-0,1 (9,77)
Variation moyenne de la MAVC au mois 12 ^a (lettres) (ET)	+10,3 (9,14)	-1,4 (14,16)
Gain ≥ 10 lettres de MAVC (%) au mois 12 ^a	60,8	18,4
Gain ≥ 15 lettres de MAVC (%) au mois 12	32,4	10,2
Valeur de <i>p</i>	0,0043	

^a $p < 0,0001$

Dans l'étude de phase III D2301 (RESTORE), 345 patients présentant une baisse visuelle due à un œdème maculaire ont été randomisés et ont reçu soit : une injection intravitréenne de ranibizumab 0,5 mg en monothérapie et une photocoagulation au laser simulée (n=116), soit un traitement combiné par ranibizumab 0,5 mg et une photocoagulation au laser (n=118), ou une injection simulée et une photocoagulation au laser (n=111). Le traitement par le ranibizumab a débuté avec des injections intravitréennes mensuelles et a été poursuivi jusqu'à ce que l'acuité visuelle soit stable au moins lors de trois évaluations mensuelles consécutives. Le traitement était réinstauré lorsqu'une diminution de la MAVC due à l'aggravation de l'OMD était observée. La photocoagulation au laser a été administrée au début de l'étude, le même jour et au moins 30 minutes avant l'injection de ranibizumab, puis selon les besoins conformément aux critères ETDRS.

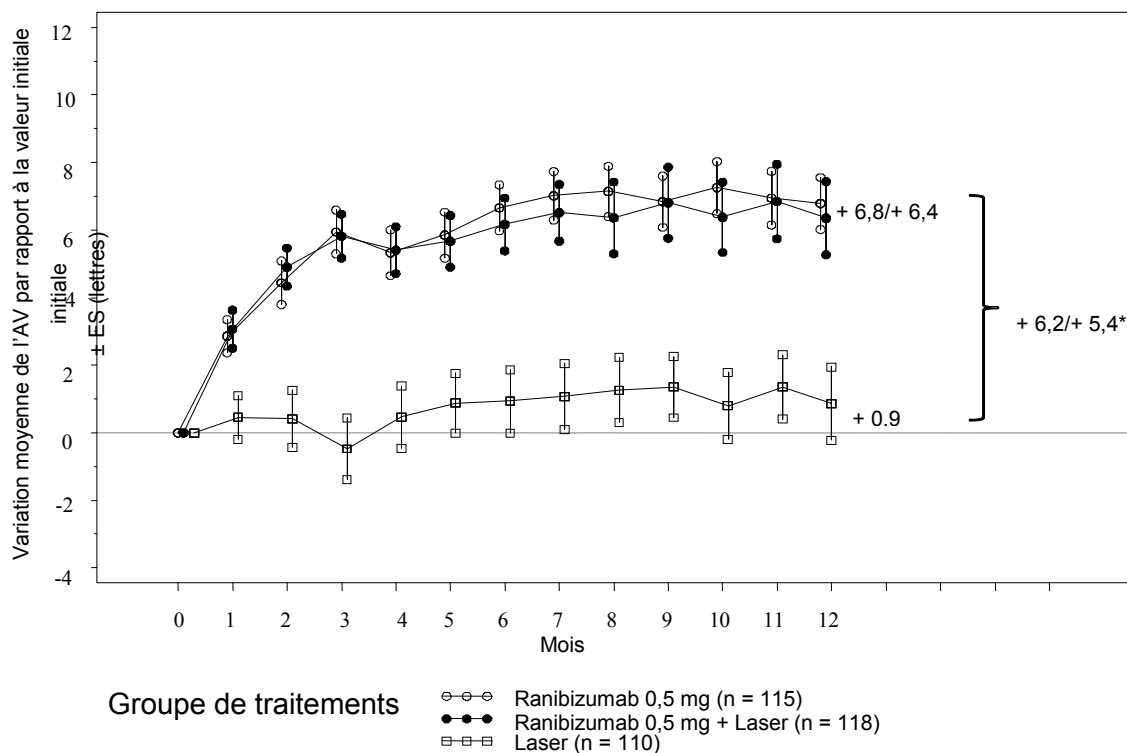
Les principaux résultats sont résumés dans le tableau 4 et la figure 2.

Tableau 4 Résultats à 12 mois dans l'étude D2301 (RESTORE)

Résultat exprimé par rapport aux valeurs initiales	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)	5,9 (7,9)	0,8 (8,6)
Gain ≥ 10 lettres ou MAVC ≥ 84 ^a (%)	37,4	43,2	15,5
Gain ≥ 15 lettres ou MAVC ≥ 84 (%)	22,6	22,9	8,2
Valeur de <i>p</i>	0,0032	0,0021	

^a $p < 0,0001$

Figure 2 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)

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

L'amélioration de l'acuité visuelle observée avec Lucentis 0,5 mg à 12 mois s'est traduite par des bénéfices rapportés par le patient au regard de la plupart des fonctions liées à la vision, mesurés par les scores du questionnaire de la fonction visuelle (VFQ-25) du National Eye Institute. Aucune différence entre les traitements n'a pu être établie pour les autres domaines de ce questionnaire. La différence entre Lucentis 0,5 mg et le groupe témoin a été objectivée par des valeurs de p de 0,0137 (ranibizumab monothérapie) et 0,0041 (ranibizumab+laser) pour le score composite VFQ-25.

Dans les deux études, l'amélioration de la vision a été accompagnée d'une réduction continue de l'œdème maculaire appréciée par la mesure de l'épaisseur centrale de la rétine (ECR).

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

La sécurité et l'efficacité cliniques de Lucentis chez les patients présentant une baisse visuelle due à un œdème maculaire secondaire à l'OVR ont été évaluées au cours des études BRAVO et CRUISE, études randomisées, contrôlées, en double insu, ayant inclus respectivement des patients présentant une OBVR ($n = 397$) et une OVCR ($n = 392$). Dans les deux études, les patients ont reçu soit des injections intravitréennes 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 du ranibizumab 0,5 mg. Dans l'étude BRAVO, la photocoagulation au laser était autorisée comme traitement de secours à partir du troisième mois dans tous les groupes de traitement.

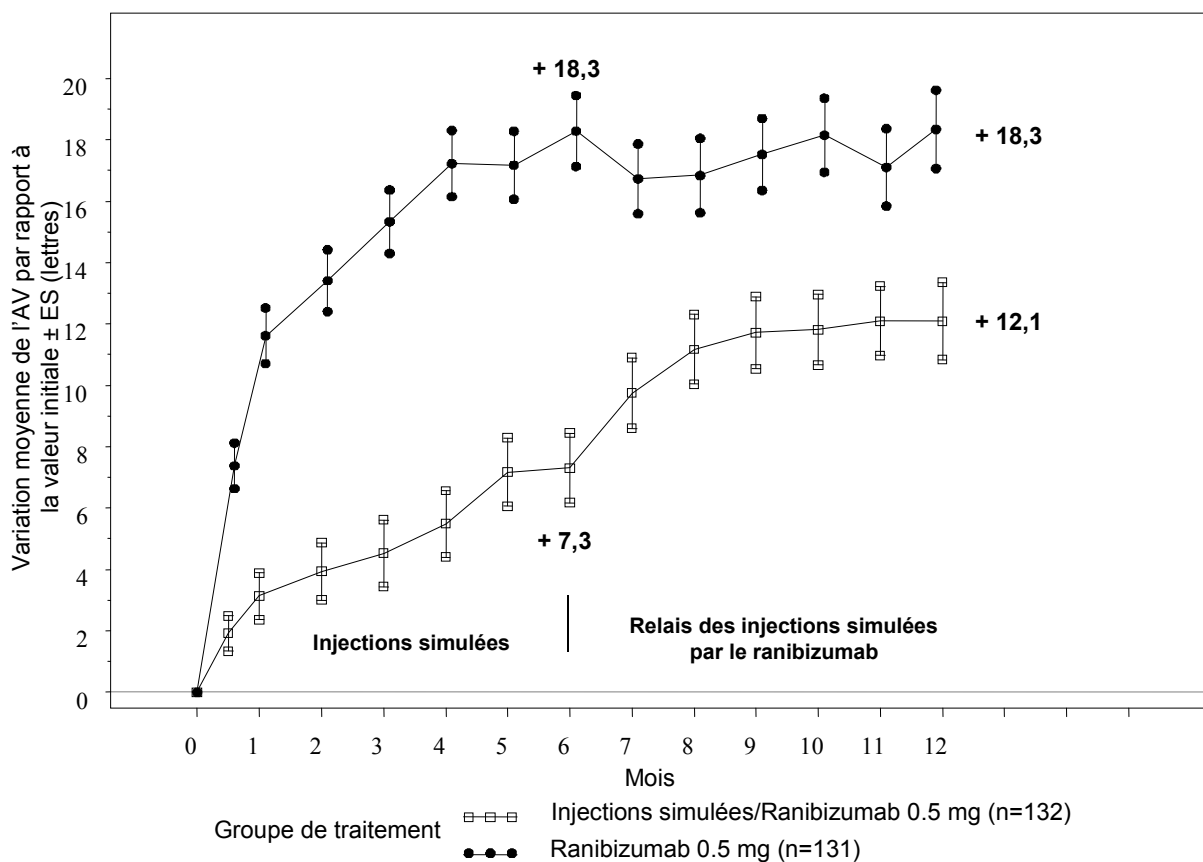
Les principaux résultats des études BRAVO et CRUISE sont résumés dans les tableaux 5 et 6 et dans les figures 3 et 4.

Tableau 5 Résultats à 6 et 12 mois (BRAVO)

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

^a $p < 0,0001$

Figure 3 Variation moyenne de la MAVC au cours du temps à 6 et 12 mois (BRAVO)



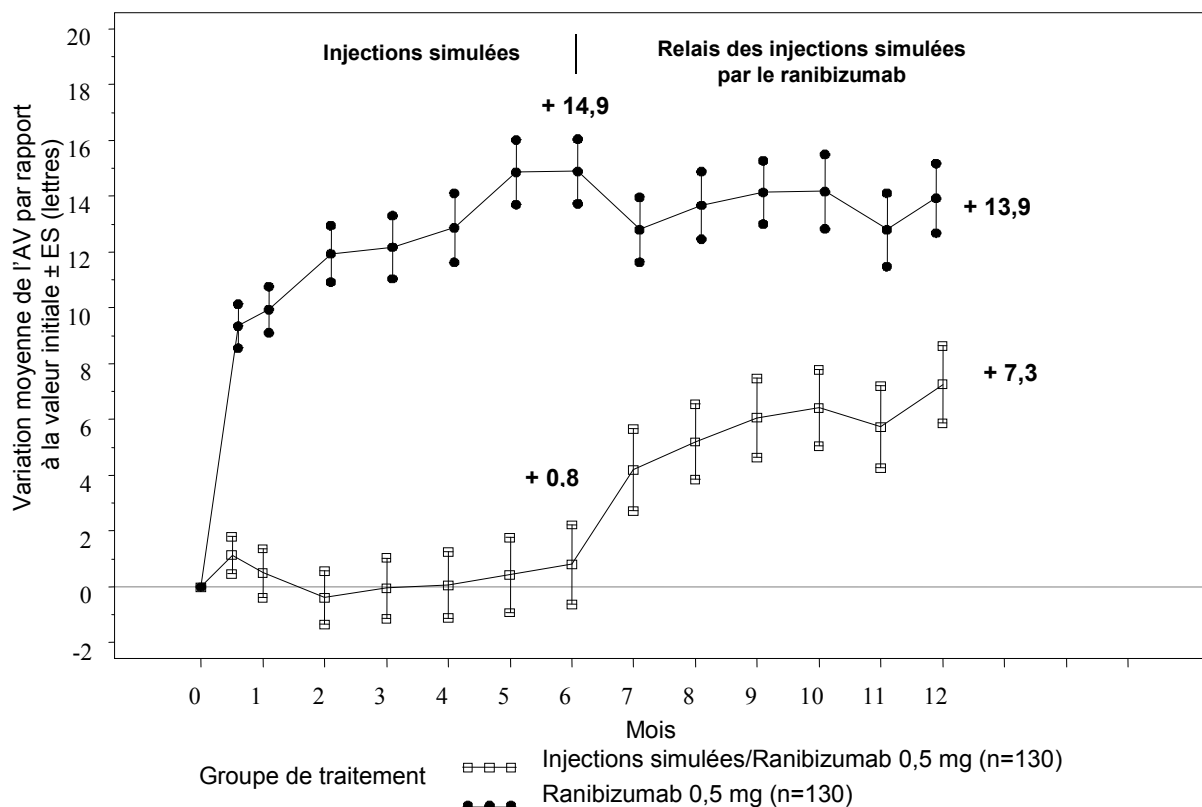
ES = erreur standard

Tableau 6 Résultats à 6 et 12 mois (CRUISE)

	Injections simulées/Lucentis 0,5 mg (n = 130)	Lucentis 0,5 mg (n = 130)
Variation moyenne d'acuité visuelle à 6 mois ^a (lettres) (ET) (critère principal)	0,8 (16,2)	14,9 (13,2)
Variation moyenne de la MAVC à 12 mois (lettres) (ET)	7,3 (15,9)	13,9 (14,2)
Gain \geq 15 lettres d'acuité visuelle à 6 mois ^a (%)	16,9	47,7
Gain \geq 15 lettres d'acuité visuelle à 12 mois (%)	33,1	50,8

^a $p < 0,0001$

Figure 4 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 OBVR (étude BRAVO et étude d'extension HORIZON) : Après 2 ans, les patients ayant été traités par des injections simulées au cours des 6 premiers mois puis passés au traitement par ranibizumab ont atteint un gain d'acuité visuelle (~15 lettres) comparable à celui des patients ayant été traités par ranibizumab dès le début de l'étude (~16 lettres). Cependant, le nombre de patients ayant complété les 2 ans est limité et dans l'étude HORIZON, seules des visites de suivi trimestrielles étaient planifiées. Par conséquent, les données sont actuellement insuffisantes pour établir des recommandations quant à l'initiation du traitement par ranibizumab chez les patients atteints d'OBVR.

Patients présentant une OVCR (étude CRUISE et étude d'extension HORIZON) : Après 2 ans, les patients ayant été traités par des injections simulées au cours des 6 premiers mois puis passés au traitement par ranibizumab n'ont pas atteint un gain d'acuité visuelle (~6 lettres) comparable à celui des patients ayant été traités par ranibizumab dès le début de l'étude (~12 lettres).

L'amélioration de l'acuité visuelle observée avec le traitement par le ranibizumab à 6 et 12 mois s'est traduite par des bénéfices rapportés par le patient relatifs aux activités liées à la vision de près et à la vision de loin, mesurés à l'aide des sous-échelles du questionnaire de la fonction visuelle du National Eye Institute (NEI VFQ-25). La différence entre Lucentis 0,5 mg et le groupe témoin a été objectivée au mois 6 avec des valeurs de *p* allant de 0,02 à 0,0002.

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

La sécurité et l'efficacité cliniques de Lucentis chez les patients présentant une baisse visuelle due à une NVC secondaire à une MF ont été évaluées sur la base des résultats à 12 mois de l'étude pivot F2301 (RADIANCE), étude randomisée, contrôlée, en double insu. Cette étude a été conçue afin d'évaluer deux schémas thérapeutiques différents d'administration intravitréenne de ranibizumab 0,5 mg en comparaison à la PDT par la vertéporfine (vPDT, thérapie photodynamique par Visudyne). Les 277 patients étaient randomisés 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 fuite active secondaire à des lésions liées à une NVC évalué par OCT et/ou AF).
- Groupe III (vPDT – Les patients étaient autorisés à recevoir un traitement par ranibizumab à partir du 3^{ème} mois).

Au cours des 12 mois de l'étude, les patients ont reçu une moyenne de 4,6 injections (entre 1 et 11) dans le groupe I et 3,5 injections (entre 1 et 12) dans le groupe II. 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 % 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 7 et dans la figure 5.

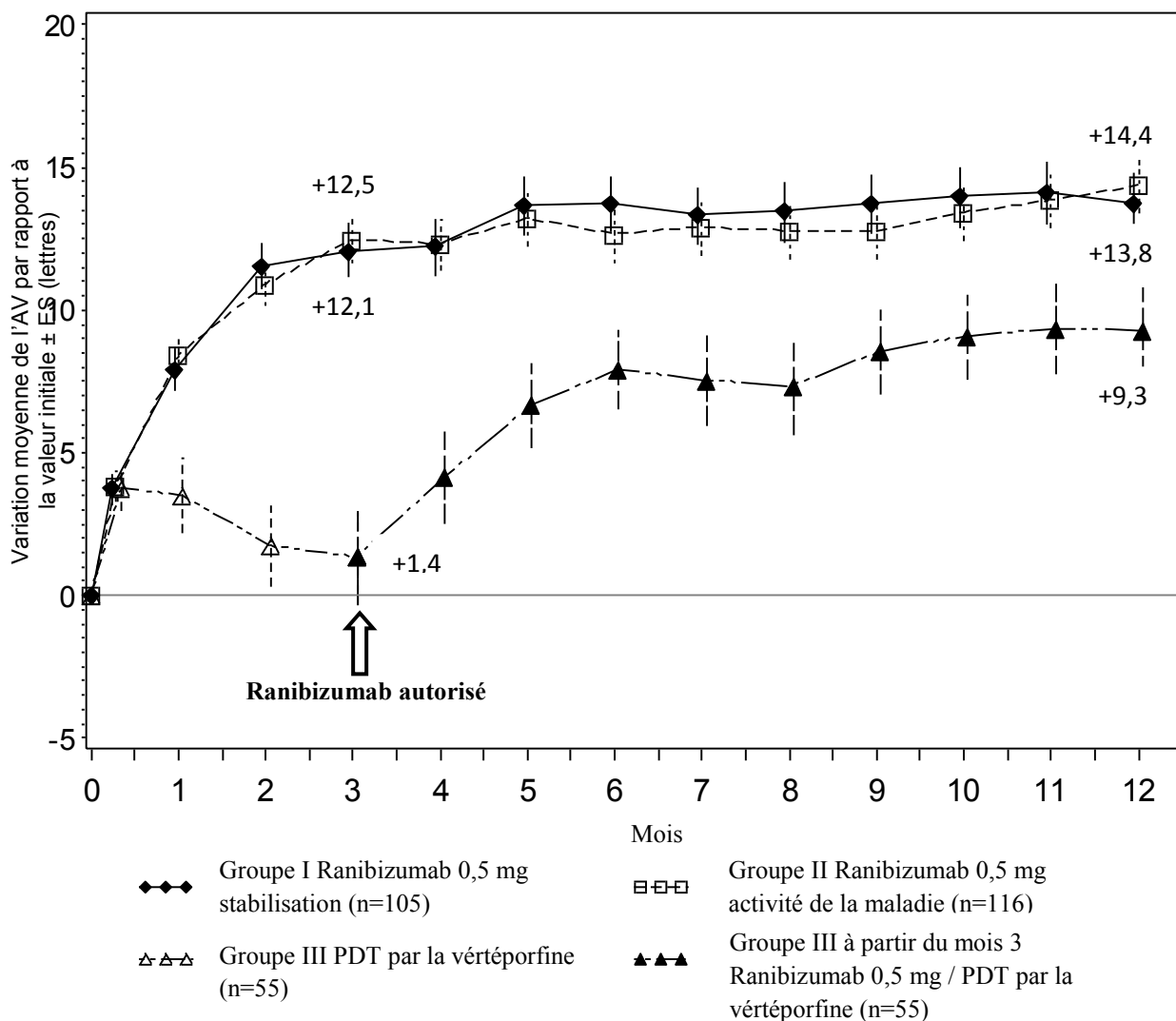
Tableau 7 Résultats à 3 et 12 mois (RADIANCE)

	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:			
≥ 10 lettres, ou ayant atteint ≥ 84 lettres de la MAVC	61,9 %	65,5 %	27,3 %
≥ 15 lettres, ou ayant atteint ≥ 84 lettres de la MAVC	38,1 %	43,1 %	14,5 %
Mois 12			
Nombre d'injections jusqu'au mois 12:			
Moyenne	4,6	3,5	N/A
Médiane	4	2,0	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:			
≥ 10 lettres, ou ayant atteint ≥ 84 lettres de la MAVC	69,5 %	69,0 %	N/A
≥ 15 lettres, ou ayant atteint ≥ 84 lettres de la MAVC	53,3 %	51,7 %	N/A

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

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

Figure 5 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.

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité du ranibizumab n'ont pas encore été étudiées dans ce groupe de patients.

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

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

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

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

0,23 ml de solution stérile en flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc chlorobutyl), 1 aiguille-filtre contondante (18G x 1/2", 1,2 mm x 40 mm, 5 μ m), 1 aiguille pour injection (30G x 1/2", 0,3 mm x 13 mm), et 1 seringue (en polypropylène) (1 ml). Boîte contenant 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

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

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

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

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

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

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. Jeter les aiguilles utilisées dans un conteneur pour objets piquants.

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

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

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

EU/1/06/374/001

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

Date de première autorisation : 22 janvier 2007

Date de dernier renouvellement : 24 janvier 2012

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

- A. FABRICANTS DU PRINCIPE ACTIF 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. FABRICANTS DU PRINCIPE ACTIF D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants du principe actif d'origine biologique

Genentech, Inc.
1 DNA Way
South San Francisco, CA 94080-4990
USA

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

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
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 (PSUR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences 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 publiée 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 réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

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

Lorsque la soumission d'un PSUR coïncide avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents peuvent être soumis en même temps.

- **Mesures additionnelles de minimisation du risque**

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

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

- Une information destinée au médecin
- Une vidéo montrant la procédure d'injection intravitréenne
- Un pictogramme de la procédure d'injection intravitréenne
- Un ensemble d'éléments d'information patient

L'information destinée au médecin doit contenir les éléments clés suivants :

- Le Résumé des Caractéristiques du Produit
- Les techniques stériles, incluant la désinfection péri-oculaire et oculaire, afin de minimiser le risque d'infection
- L'utilisation d'antibiotiques
- L'utilisation de povidone iodée ou équivalent
- Les techniques d'injection intravitréenne
- La surveillance du patient après l'injection intravitréenne
- Les symptômes et signes clés des événements indésirables associés à la procédure d'injection intravitréenne incluant augmentation de la pression intraoculaire, cataracte traumatique et endophtalmie.
- La prise en charge des événements indésirables associés à la procédure d'injection intravitréenne

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

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

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOITE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lucentis 10 mg/ml solution injectable
Ranibizumab

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(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

1 flacon de 0,23 ml de solution injectable, 1 aiguille pour injection (30G x 1/2", 0,3 mm x 13 mm), 1 aiguille-filtre (18G x 1 1/2", 1,2 mm x 40 mm, 5 μ m), 1 seringue (1 ml).

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intravitréenne.
Flacon, aiguilles et seringue réservés à l'usage unique.
Lire la notice avant utilisation.
L'aiguille-filtre ne doit pas être utilisée pour l'injection.

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

Ne pas congeler.

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Jeter les aiguilles utilisées dans un conteneur pour objets piquants.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

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

EU/1/06/374/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

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

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON

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

Lucentis 10 mg/ml solution injectable
Ranibizumab
Voie intravitréenne

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 flacon = 2,3 mg ranibizumab.

6. AUTRES

B. NOTICE

Notice : information du patient

Lucentis 10 mg/ml solution injectable Ranibizumab

Veillez 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.

Que contient cette notice

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

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

Qu'est-ce que Lucentis

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

Dans quels cas Lucentis est-il utilisé

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

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

- La croissance de vaisseaux sanguins anormaux, perméables (néovaisseaux choroïdiens, NVC). Ceci est observé dans des maladies telles que la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) ou la myopie forte (MF).
- L'œdème maculaire (gonflement du centre de la rétine). Ce gonflement peut être provoqué par du diabète (une maladie appelée œdème maculaire diabétique (OMD)) ou par l'obstruction des veines de la rétine (une maladie appelée occlusion veineuse rétinienne (OVR)).

Quel est le mécanisme d'action de Lucentis

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

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

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

Lucentis ne doit pas vous être administré

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

Avertissements et précautions

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

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

Enfants et adolescents (moins de 18 ans)

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

Autres médicaments et Lucentis

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

Grossesse et allaitement

- Il est conseillé aux femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace pendant toute la durée du traitement.
- Il n'existe aucune expérience de l'utilisation de Lucentis chez la femme enceinte ; les risques potentiels ne sont donc pas connus. Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, veuillez en discuter avec votre médecin avant le traitement par Lucentis.
- Lucentis n'est pas recommandé au cours de l'allaitement car on ne sait pas si Lucentis passe dans le lait maternel humain. Demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien avant le traitement par Lucentis.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

3. Comment Lucentis est administré

Lucentis sera administré par votre ophtalmologiste, sous forme d'une injection unique dans l'œil et sous anesthésie locale. La dose habituellement utilisée pour l'injection est de 0,05 ml (qui contient 0,5 mg de substance active). L'intervalle entre deux doses ne doit pas être inférieur à 1 mois. Toutes les injections de Lucentis seront réalisées par votre ophtalmologiste.

Avant l'injection, votre médecin utilisera un collyre antibiotique et 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.

Si vous êtes traité pour une forme néovasculaire de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA humide)

Le traitement sera initié avec une injection une fois par mois. Si votre vision reste stable au cours du traitement par Lucentis, votre médecin pourra décider d'arrêter le traitement. Il continuera à contrôler votre vision et décidera si le traitement par Lucentis doit être repris ou non.

Si vous êtes traité pour une baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD) ou à l'œdème maculaire secondaire à l'occlusion veineuse rétinienne (OVR)

Le traitement sera initié avec une injection une fois par mois. Si votre vision reste stable au cours du traitement par Lucentis, votre médecin pourra décider d'arrêter le traitement. Il continuera à contrôler votre vision et décidera si le traitement par Lucentis doit être repris ou non. Votre médecin pourra décider que votre état nécessite également un traitement par le laser. Si tel est le cas, le laser pourra être réalisé en plus de l'injection de Lucentis.

Si vous êtes traité pour une baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) secondaire à une myopie forte (MF)

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

Votre médecin vous demandera d'utiliser un collyre antibactérien 4 fois par jour pendant les 3 jours précédant et suivant chaque injection afin d'empêcher une éventuelle infection de l'œil.

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

Personnes âgées (65 ans et plus)

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

Si une administration de Lucentis a été oubliée

Contactez votre médecin ou votre établissement de santé dès que possible afin de prendre un nouveau rendez-vous.

Avant d'arrêter le traitement par Lucentis

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

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

4. Effets indésirables éventuels

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

Les effets indésirables associés à l'administration de Lucentis sont soit 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 décrits dans la rubrique 2 de cette notice (veuillez lire la rubrique 2 « Quelles sont les informations à connaître avant que Lucentis ne vous soit administré »).

Si vous développez l'un de ces effets indésirables, parlez-en immédiatement à votre médecin.

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

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

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

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

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

Effets indésirables fréquents

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

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

Effets indésirables peu fréquents

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

Déclaration des effets secondaires

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

5. Comment conserver Lucentis

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte 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.
- Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
- N'utilisez aucun emballage endommagé.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Lucentis

- Le principe actif est le ranibizumab (10 mg/ml). Chaque ml contient 10 mg de ranibizumab.
- Les autres composants sont alpha, alpha-tréhalose dihydraté ; chlorhydrate d'histidine monohydraté ; histidine ; polysorbate 20 ; eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce que Lucentis et contenu de l'emballage extérieur

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

Lucentis est fourni dans une boîte contenant un flacon en verre de ranibizumab muni d'un bouchon en caoutchouc chlorobutyl, une aiguille-filtre contondante (18G x 1/2", 1,2 mm x 40 mm, 5 micromètres) pour prélever le contenu du flacon, une aiguille (30G x 1/2", 0,3 mm x 13 mm) et une seringue pour injection (1 ml) pour prélever le contenu du flacon et pour l'injection intravitréenne. Tous les composants sont seulement à usage unique.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Royaume-Uni

Fabricant

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Allemagne

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

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

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

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

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

Comment préparer et administrer Lucentis

Flacon à usage unique réservé à la voie intravitréenne.

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

Dans la DMLA néovasculaire et dans la baisse visuelle due à un OMD, à un œdème maculaire secondaire à une OVR ou à une NVC secondaire à une myopie forte, la dose recommandée de Lucentis est de 0,5 mg, administrée en une injection intravitréenne unique. Cette dose correspond à un volume d'injection de 0,05 ml.

Traitement de la DMLA néovasculaire

Le traitement sera administré une fois par mois et poursuivi jusqu'à ce que l'acuité visuelle maximale soit atteinte, c'est-à-dire jusqu'à ce que l'acuité visuelle du patient soit stable lors de trois évaluations mensuelles consécutives effectuées au cours du traitement par le ranibizumab.

Par la suite, l'acuité visuelle doit être contrôlée une fois par mois. En cas de nouvelle baisse visuelle due à la DMLA néovasculaire constatée lors d'un contrôle, le traitement doit être réinstauré. Des injections mensuelles doivent alors être réalisées jusqu'à ce que l'acuité visuelle soit à nouveau stable lors de trois évaluations mensuelles consécutives (ceci impliquant un minimum de deux injections). L'intervalle entre deux doses ne doit pas être inférieur à un mois.

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

Le traitement sera administré une fois par mois et poursuivi jusqu'à ce que l'acuité visuelle maximale soit atteinte, c'est-à-dire jusqu'à ce que l'acuité visuelle du patient soit stable lors de trois évaluations mensuelles consécutives effectuées au cours du traitement par le ranibizumab. Si aucune amélioration de l'acuité visuelle n'est constatée à l'issue d'une première série de trois injections, la poursuite du traitement n'est pas recommandée.

Par la suite, l'acuité visuelle doit être contrôlée une fois par mois. En cas de nouvelle baisse visuelle due à l'OMD ou à l'œdème maculaire secondaire à l'OVR constatée lors d'un contrôle, le traitement doit être réinstauré. Des injections mensuelles doivent alors être réalisées jusqu'à ce que l'acuité visuelle soit à nouveau stable lors de trois évaluations mensuelles consécutives (ceci impliquant un minimum de deux injections). L'intervalle entre deux doses ne doit pas être inférieur à un mois.

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

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

Le traitement sera initié avec une injection unique.

Si au cours d'un contrôle, des signes d'activité de la maladie sont constatés, comme par exemple diminution de l'acuité visuelle et/ou des signes d'activité de la lésion, il est recommandé de re-traiter.

La surveillance de l'activité de la maladie peut comprendre un examen clinique, une tomographie à cohérence optique (OCT) ou une angiographie à la fluorescéine (AF).

Bien que de nombreux patients puissent ne nécessiter qu'une ou deux injections au cours de la première année, certains patients peuvent nécessiter un traitement plus fréquent. Ainsi, une surveillance est recommandée tous les mois au cours des deux premiers mois de traitement et au moins une fois tous les trois mois par la suite au cours de la première année. Après la première année, la fréquence des contrôles doit être déterminée par l'ophtalmologue traitant.

L'intervalle entre deux doses ne doit pas être inférieur à un mois.

Lucentis et thérapie photodynamique par Visudyne dans la NVC secondaire à une MF

Il n'existe pas de données concernant l'administration concomitante de Lucentis et de Visudyne.

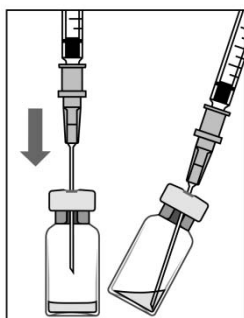
Lucentis doit être inspecté visuellement pour détecter la présence de particules et d'une décoloration avant administration.

Avant le traitement, le patient doit être informé qu'il doit s'auto-administrer un collyre antibactérien (4 fois par jour pendant 3 jours avant et après chaque injection).

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. La peau autour de l'œil, la paupière et la surface oculaire doivent être désinfectées et une anesthésie appropriée ainsi qu'un antibactérien local à large spectre doivent être administrés avant l'injection.

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

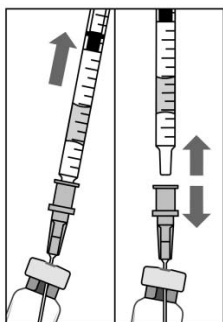
Tous les composants sont stériles et seulement à usage unique. Tout composant dont l'emballage présente des signes de dommage ou d'altération ne doit pas être utilisé. La stérilité ne peut être garantie que si le système de fermeture de l'emballage du composant reste intact. Une réutilisation peut conduire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



1. Avant de prélever le contenu du flacon, la partie extérieure du bouchon en caoutchouc du flacon doit être désinfectée.

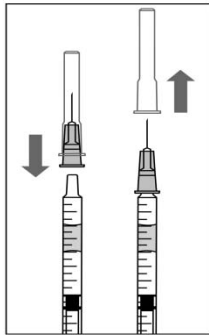
2. Fixer l'aiguille-filtre de 5 µm (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, 5 µm, fournie dans la boîte) sur la seringue de 1 ml (fournie dans la boîte) en utilisant une technique aseptique. Enfoncer la pointe de l'aiguille-filtre au centre du bouchon, jusqu'à ce que l'aiguille touche le fond du flacon.

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



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

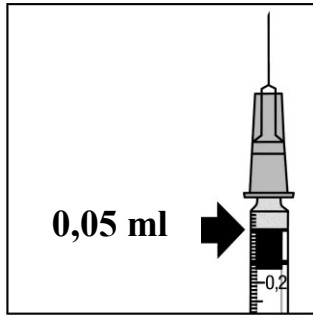
5. Laisser la pointe de l'aiguille-filtre dans le flacon et séparer la seringue de l'aiguille-filtre. L'aiguille-filtre doit être jetée après le prélèvement du contenu du flacon et ne doit pas être utilisée pour l'injection intravitréenne.



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

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

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



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

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

L'aiguille pour injection doit être introduite 3,5-4,0 mm en arrière du limbe dans la cavité vitrénne, 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.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. Jeter les aiguilles utilisées dans un conteneur pour objets piquants.

ANNEXE IV

**CONCLUSIONS RELATIVES À LA DEMANDE D'UN AN DE PROTECTION DE LA MISE
SUR LE MARCHÉ PRÉSENTÉES PAR L'AGENCE EUROPÉENNE DES MÉDICAMENTS**

Conclusions présentées par l'Agence européenne des médicaments relatives à:

- **Période d'un an de protection de l'autorisation de mise sur le marché**

Le CHMP a examiné les données soumises par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, compte tenu des dispositions de l'article 14, paragraphe 11, du règlement (CE) n° 726/2004, et estime que la nouvelle indication thérapeutique apporte un bénéfice clinique important par rapport aux thérapeutiques existantes, comme expliqué plus en détail dans le rapport européen public d'évaluation.