

MENTIONS A MAXIMA**Lucentis 10 mg/ml
Solution injectable
(ranibizumab)****FORME, PRESENTATION**

Solution aqueuse stérile, limpide, incolore à jaune pâle de 0,23 ml dans un flacon (en verre de type I) muni d'un bouchon (en caoutchouc chlorobutyl), avec 1 aiguille-filtre, 1 aiguille pour injection et 1 seringue (en polypropylène). Etui contenant 1 flacon.

COMPOSITION

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.

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

DONNEES CLINIQUES**Indications thérapeutiques**

Lucentis est indiqué dans le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) (cf. Propriétés pharmacodynamiques).

Posologie et mode d'administration

Flacon à usage unique réservé à la voie intravitréenne.

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

La dose recommandée de Lucentis est de 0,5 mg (0,05 ml).

Le traitement par Lucentis commence par une phase d'induction avec 1 injection par mois pendant 3 mois consécutifs, suivie d'une phase de maintien au cours de laquelle l'acuité visuelle des patients sera contrôlée une fois par mois. Si le patient présente une perte d'acuité visuelle de plus de 5 lettres (échelle ETDRS ou équivalent d'une ligne sur l'échelle de Snellen), Lucentis doit être administré. L'intervalle entre deux doses ne doit pas être inférieur à 1 mois.

Comme pour tous les médicaments à usage parentéral, 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 (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). 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, cf. Précautions particulières d'élimination et manipulation.

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.

Groupes de patients particuliers

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 (cf. Propriétés Pharmacocinétiques).

Enfants et adolescents

Lucentis ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent suite à un manque de données concernant la sécurité et l'efficacité dans ces sous-groupes de patients.

Patients âgés

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés.

Origine ethnique

L'expérience avec ce traitement est limitée chez les personnes autres que celles d'origine Caucasienne.

Contre-indications

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

Patients présentant une infection oculaire ou périoculaire active ou suspectée.

Patients présentant une inflammation intraoculaire active sévère.

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le traitement par Lucentis doit être exclusivement administré par injection intravitréenne.

Les injections intravitréennes, y compris celles de Lucentis, ont été associées à des endophtalmies, des inflammations intraoculaires, des décollements rhéomatogènes de la rétine, des déchirures de la rétine et des cataractes traumatiques iatrogènes (cf. Effets indésirables). 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.

Des élévations de la pression intraoculaire ont été observées dans les 60 minutes suivant l'injection de Lucentis (cf. Effets indésirables). Par conséquent, la pression intraoculaire ainsi que la perfusion de la tête du nerf optique doivent être surveillées et prises en charge de manière appropriée.

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.

Avec Lucentis, comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque d'immunogénicité. En cas d'aggravation d'une inflammation intraoculaire, les patients doivent 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.

Lucentis n'a pas été étudié chez les patients ayant précédemment reçu des injections intravitréennes.

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

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.

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

Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

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

Pour l'utilisation de Lucentis en association à la thérapie photodynamique (PDT) par la vertéporfine, cf. Propriétés pharmacodynamiques.

Grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation du ranibizumab chez la femme enceinte. Aucune étude n'a été effectuée chez l'animal. 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.

Femmes en âge de procréer

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

Allaitement

L'excrétion de Lucentis dans le lait maternel humain n'a pas été établie. L'allaitement n'est pas recommandé durant l'utilisation de Lucentis.

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 (cf. Effets indésirables). Les patients qui présentent de tels signes ne doivent pas conduire ni utiliser de machines jusqu'à la disparition de ces troubles visuels temporaires.

Effets indésirables

Au total, 1 315 patients ont constitué la population d'évaluation de la tolérance dans les trois études de phase III avec 24 mois d'exposition à Lucentis et 440 patients ont été traités à la dose recommandée de 0,5 mg.

Les événements indésirables graves liés à la procédure d'injection comprennent des endophtalmies, des décollements rhéomatogènes de la rétine, des déchirures rétinienne et des cataractes traumatiques iatrogènes (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Les autres événements oculaires graves observés chez les patients traités par Lucentis comprennent des inflammations intraoculaires et des élévations de la pression intraoculaire (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Les événements indésirables listés ci-dessous sont 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) dans les trois études contrôlées de phase III FVF2598g (MARINA), FVF2587g (ANCHOR) et FVF3192g (PIER). Ils ont donc été considérés comme des effets indésirables potentiels du médicament. Les données de tolérance décrites ci-dessous incluent également tous les événements indésirables (chez au moins 0,5% des patients) suspectés d'être au moins potentiellement liés à la procédure d'injection ou au médicament chez les 440 patients (des 3 études combinées) traités par 0,5 mg.

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

Investigations

Très fréquents

Augmentation de la pression intraoculaire

Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquents

Anémie

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, endophtalmie, 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**Infections et infestations***Très fréquents* Rhino-pharyngite**Affections du système immunitaire***Fréquents* Hypersensibilité**Affections psychiatriques***Fréquents* Anxiété

Effets indésirables liés à la classe : au cours des études de phase III, 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 thrombo-emboliques artériels suite à l'utilisation intravitréenne des inhibiteurs du VEGF. Un taux d'incidence faible d'évènements thrombo-emboliques artériels a été observé dans les essais cliniques avec Lucentis et aucune différence majeure n'a été constatée entre les groupes de traitement.

Surdosage

Des cas de surdosages accidentels ont été rapportés au cours des essais cliniques 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.

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : 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.

La tolérance et l'efficacité cliniques de Lucentis ont été évaluées dans trois études randomisées, 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), des 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 ou 0,5 mg ou des injections simulées. Au total, 716 patients ont été inclus dans cette étude (injection simulée, 238 ; Lucentis 0,3 mg, 238 ; Lucentis 0,5 mg, 240). Le suivi a été de 24 mois.

Dans l'étude FVF2587g (ANCHOR), des 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 ; 2) des injections intravitréennes mensuelles de Lucentis 0,5 mg et une PDT simulée ; ou 3) des injections intravitréennes simulées et une PDT active par la vertéporfine. 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. Au total, 423 patients ont été inclus dans cette étude (injection simulée, 143 ; Lucentis 0,3 mg, 140 ; Lucentis 0,5 mg, 140). Le suivi a été de 24 mois.

Dans les deux études, le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la proportion de patients ayant conservé leur vision, définis comme les patients ayant perdu moins de 15 lettres d'acuité visuelle à 12 mois par rapport à l'acuité visuelle initiale. Presque tous les patients traités par Lucentis (environ 95 %) ont conservé leur acuité visuelle. 34 à 40 % des patients traités par Lucentis ont présenté une amélioration cliniquement significative de la vision, définie comme un gain d'au moins 15 lettres à 12 mois. La taille de la lésion n'a pas affecté les résultats de manière significative. D'une manière générale, les patients présentant une acuité visuelle faible (< 20/200) au début du traitement ont tiré bénéfice de celui-ci. En revanche, une DMLA néovasculaire ayant évolué en lésions caractérisées par une fibrose sous-rétinienne et une atrophie géographique à un stade avancé ne devrait pas répondre au traitement par Lucentis. Les résultats détaillés sont présentés dans les tableaux ci-dessous.

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)	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)	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)

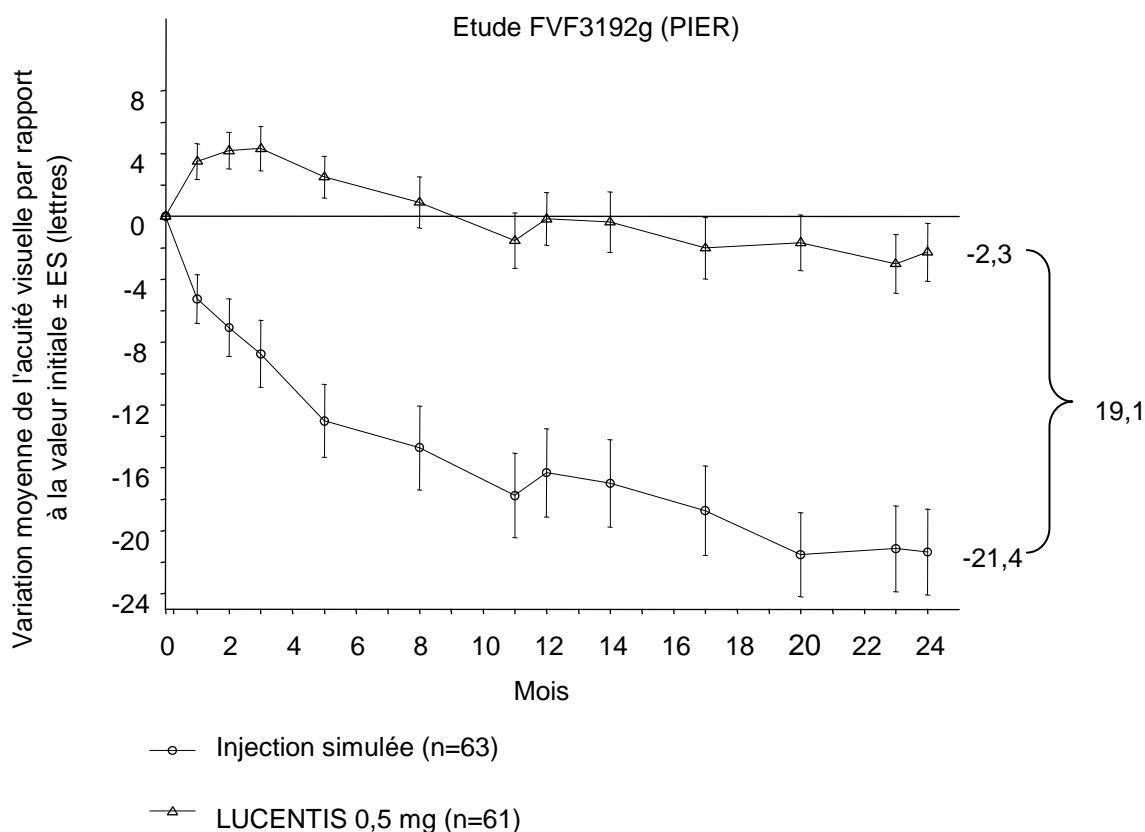
^a $p < 0,01$

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

injections intravitréennes de Lucentis 0,3 mg ou 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. Au total, 184 patients ont été inclus dans cette étude (Lucentis 0,3 mg, 60 ; Lucentis 0,5 mg, 61 ; injection simulée, 63) ; 107 (88 %) patients traités par Lucentis ont terminé les 24 mois de cette étude. 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 sur les 13 traitements possibles entre le jour 0 et le mois 24.

Dans l'étude PIER, 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 de l'acuité visuelle (après l'administration des doses mensuelles), les patients traités par une dose de Lucentis tous les 3 mois ont en moyenne perdu de l'acuité visuelle, celle-ci revenant à la valeur initiale au mois 12. Pour l'essentiel, cet effet a été conservé à 24 mois (voir Figure 2). Dans l'étude PIER, la plupart des patients traités par Lucentis (82 %) ont conservé leur acuité visuelle au mois 24. 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 que lorsque le traitement est instauré à un stade plus avancé de la maladie.

Figure 2 Variation moyenne de l'acuité visuelle à 24 mois dans l'étude FVF3192g (PIER) par rapport à l'acuité visuelle initiale



Les données d'une étude en ouvert (PROTECT), au cours de laquelle la tolérance de l'administration d'une PDT par la vertéporfine et de Lucentis 0,5 mg réalisée le même jour a été évaluée chez 32 patients suivis pendant 9 mois, ont montré que l'incidence de l'inflammation intraoculaire après la thérapie initiale a été de 6,3 % (2 patients sur 32).

Dans les deux études MARINA et ANCHOR, 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. Ils ont été estimés grâce aux trois sous-échelles du questionnaire de la fonction visuelle (VFQ-25) du National Eye Institute, qui étaient des critères secondaires d'évaluation d'efficacité pré-spécifiés (activités liées à la vision de près, activités liées à la vision de loin et dépendance relative à la vision). Dans l'étude MARINA, les différences se sont encore accrues à 24 mois comparativement au traitement par injections simulées ($p < 0,0001$ pour les trois sous-échelles). Dans l'étude ANCHOR, l'effet du traitement par Lucentis a été, comparativement à la PDT par la vertéporfine, globalement maintenu après 24 mois pour les trois scores du questionnaire VFQ-25. Toutes les différences entre les groupes Lucentis 0,5 mg et les deux groupes contrôles ont été statistiquement significatives et cliniquement pertinentes, avec des valeurs de p comprises entre 0,009 et $< 0,0001$.

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.

Sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population et de la disparition du ranibizumab du sérum chez les patients 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, soixante-huit pour cent 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]). 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.

Données de sécurité précliniques

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, mutagénicité ou toxicité pour la reproduction et le développement n'est disponible.

DONNEES PHARMACEUTIQUES

Incompatibilités

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

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.

Précautions particulières d'élimination et manipulation

Flacons réservés à l'usage unique.

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 (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 (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 produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Liste I

Médicament à prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie.

Lucentis 10 mg/ml : EU/1/06/374/001 (2007, révisée 24.11.08) ; CIP : 378 101.5 – boîte de 1.

Prix : 1093,71 euros.

Remboursement Séc. Soc. 100% selon la procédure des médicaments d'exception (prescription en conformité avec la Fiche d'Information Thérapeutique) dans l'indication suivante : traitement de la forme néovasculaire (humide) rétrofovéolaire de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).

Agréé collect.

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

Représentant local :

Novartis Pharma S.A.S

2 et 4, rue Lionel Terray

92500 Rueil-Malmaison

Tél : 01.55.47.60.00

Information et Communication Médicales : Tél : 01.55.47.66.00

icm.phfr@novartis.com

« Le fichier utilisé pour vous communiquer le présent document est déclaré auprès de la CNIL. En application des dispositions des articles 34 et suivants de la loi "Informatique et Libertés" du 6 janvier 1978 et de ses textes subséquents, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification auprès du Pharmacien Responsable de notre laboratoire ».

