

## **ANNEXE I**

### **RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

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

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Byooviz 10 mg/mL solution injectable

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable

Solution aqueuse, limpide, incolore à jaune pâle.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Byooviz est indiqué chez les adultes dans :

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

### 4.2 Posologie et mode d'administration

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

#### Posologie

##### Chez les adultes

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

Le traitement chez les adultes sera initié avec une injection par mois jusqu'à ce que l'acuité visuelle maximale soit atteinte et/ou jusqu'à l'absence de signe d'activité de la maladie, c'est-à-dire pas de changement de l'acuité visuelle ni des autres signes et symptômes de la maladie sous traitement

continu. A l'initiation, chez les patients atteints de DMLA, d'OMD, RDP et d'OBVR ou d'OVCR, au moins trois injections mensuelles consécutives peuvent être nécessaires.

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

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

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

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

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

#### *Ranibizumab et photocoagulation au laser dans l'OMD et dans l'œdème maculaire secondaire à l'OBVR*

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

#### *Ranibizumab et thérapie photodynamique par la vertéporfine dans la NVC secondaire à une MF*

Il n'existe pas de données concernant l'administration concomitante du ranibizumab et de la vertéporfine.

### Populations particulières

#### *Insuffisance hépatique*

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

#### *Insuffisance rénale*

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

#### *Patients âgés*

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

#### *Population pédiatrique*

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

## Mode d'administration

Flacon à usage unique réservé à la voie intravitréenne.

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

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

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

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

### Chez les adultes

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

## **4.3 Contre-indications**

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

Patients présentant une infection oculaire ou périoculaire active ou suspectée.

Patients présentant une inflammation intraoculaire active sévère.

## **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

### Traçabilité

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

### Réactions liées aux injections intravitréennes

Les injections intravitréennes, y compris celles de ranibizumab, ont été associées à des endophtalmies, des inflammations intraoculaires, des décollements rhégmatoïdes 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 ranibizumab. De plus, les patients doivent être surveillés au cours de la semaine suivant l'injection pour permettre un traitement précoce en cas d'infection. Les patients doivent être informés que tout symptôme évocateur d'une endophtalmie ou de l'un des événements mentionnés ci-dessus doit être signalé sans délai.

### Élévations de la pression intraoculaire

Chez les adultes des élévations transitoires de la pression intraoculaire (PIO) ont été observées dans les 60 minutes suivant l'injection de ranibizumab. Des élévations prolongées de la PIO ont également été observées (voir rubrique 4.8). La pression intraoculaire ainsi que la perfusion de la tête du nerf optique

doivent être surveillées et prises en charge de manière appropriée.

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

#### Traitement bilatéral

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

#### Immunogénicité

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

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

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

#### Interruption du traitement par le ranibizumab chez les adultes

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

- diminution de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) d'au moins 30 lettres par rapport à la dernière évaluation de l'acuité visuelle ;
- pression intraoculaire  $\geq 30$  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 par un agent anti-VEGF de la DMLA néovasculaire et potentiellement des autres formes de NVC incluent un décollement étendu et/ou profond de l'épithélium pigmentaire rétinien. La prudence est de rigueur lors de l'instauration d'un traitement par le ranibizumab chez des patients présentant ces facteurs de risque de déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien.

#### Décollement rhégmatoïde de la rétine ou trous maculaires chez les adultes

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

### Populations chez lesquelles les données sont limitées

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

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

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

### Effets systémiques suite à une utilisation intravitréenne

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

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

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

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

Pour l'utilisation du ranibizumab 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 ranibizumab dans l'OMD et dans l'OBVR, voir rubriques 4.2 et 5.1.

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

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Femmes en âge de procréer/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 embryofœtotoxique. Par conséquent, le ranibizumab ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que le bénéfice prévisible pour la mère ne l'emporte sur le risque potentiel pour le fœtus. Chez les femmes traitées par le ranibizumab qui envisagent une grossesse, il est recommandé d'attendre au moins 3 mois après la dernière administration de ranibizumab.

#### Allaitement

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

#### Fertilité

Aucune donnée sur la fertilité n'est disponible.

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

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

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de tolérance

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

Les effets indésirables oculaires les plus fréquemment rapportés après l'injection de ranibizumab sont : des douleurs oculaires, des hyperhémies oculaires, des augmentations de la pression intraoculaire, des hyalites, des décollements du vitré, des hémorragies rétinienne, 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 rétinienne et des cataractes traumatiques iatrogènes (voir rubrique 4.4).

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

#### Tableau des effets indésirables #

Les effets indésirables sont listés par classe de systèmes d'organes et par fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), très rare ( $< 1/10\,000$ ), 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 fréquent*

*Fréquent*

Rhinopharyngite

Infections des voies urinaires\*

Affections hématologiques et du système lymphatique

*Fréquent*

Anémie

Affections du système immunitaire

*Fréquent*

Hypersensibilité

Affections psychiatriques

*Fréquent*

Anxiété

Affections du système nerveux

*Très fréquent*

Affections oculaires

*Très fréquent*

*Fréquent*

*Peu fréquent*

Céphalées

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.

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, 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 palpébral

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

*Fréquent*

Toux

Affections gastro-intestinales

*Fréquent*

Nausées

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

*Fréquent*

Réactions cutanées de type allergique (rash, urticaire, prurit, érythème)

Affections musculo-squelettiques et systémiques

*Très fréquents*

Arthralgie

Investigations

*Très fréquent*

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

\* observé uniquement dans la population OMD.

#### Effets indésirables liés à la classe

Au cours des études de phase III dans la DMLA néovasculaire, la fréquence globale des hémorragies non-oculaires, un effet indésirable potentiellement lié à l'inhibition systémique du VEGF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire) était légèrement augmentée chez les patients traités par ranibizumab. Cependant, il n'existait aucune homogénéité parmi les différentes hémorragies. Il existe un risque théorique d'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 le ranibizumab chez les patients atteints de DMLA, d'OMD, de RDP, d'OVR et de NVC et aucune différence majeure n'a été constatée entre les groupes traités par le ranibizumab comparativement aux groupes contrôles.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

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

### **4.9 Surdosage**

Des cas de surdosage accidentels ont été rapportés au cours des 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

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

#### Mécanisme d'action

Le ranibizumab est un fragment d'anticorps monoclonal humanisé recombinant dirigé contre le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire humain de type A (VEGF-A). Il se lie avec une haute affinité aux isoformes du VEGF-A (p.ex. VEGF<sub>110</sub>, VEGF<sub>121</sub> et VEGF<sub>165</sub>), empêchant dès lors la liaison du VEGF-A à ses récepteurs VEGFR-1 et VEGFR-2. La liaison du VEGF-A à ses récepteurs induit une prolifération des cellules endothéliales et une néovascularisation ainsi qu'une perméabilité vasculaire, tous ces facteurs étant considérés comme contribuant à la progression de la forme néovasculaire de la dégénérescence maculaire liée à l'âge, de la myopie forte et des NVC ou à la baisse de vision due soit à un œdème maculaire diabétique soit à un œdème maculaire secondaire à l'OVR chez les adultes.

#### Efficacité et sécurité cliniques

### Traitement de la DMLA néovasculaire

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

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

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

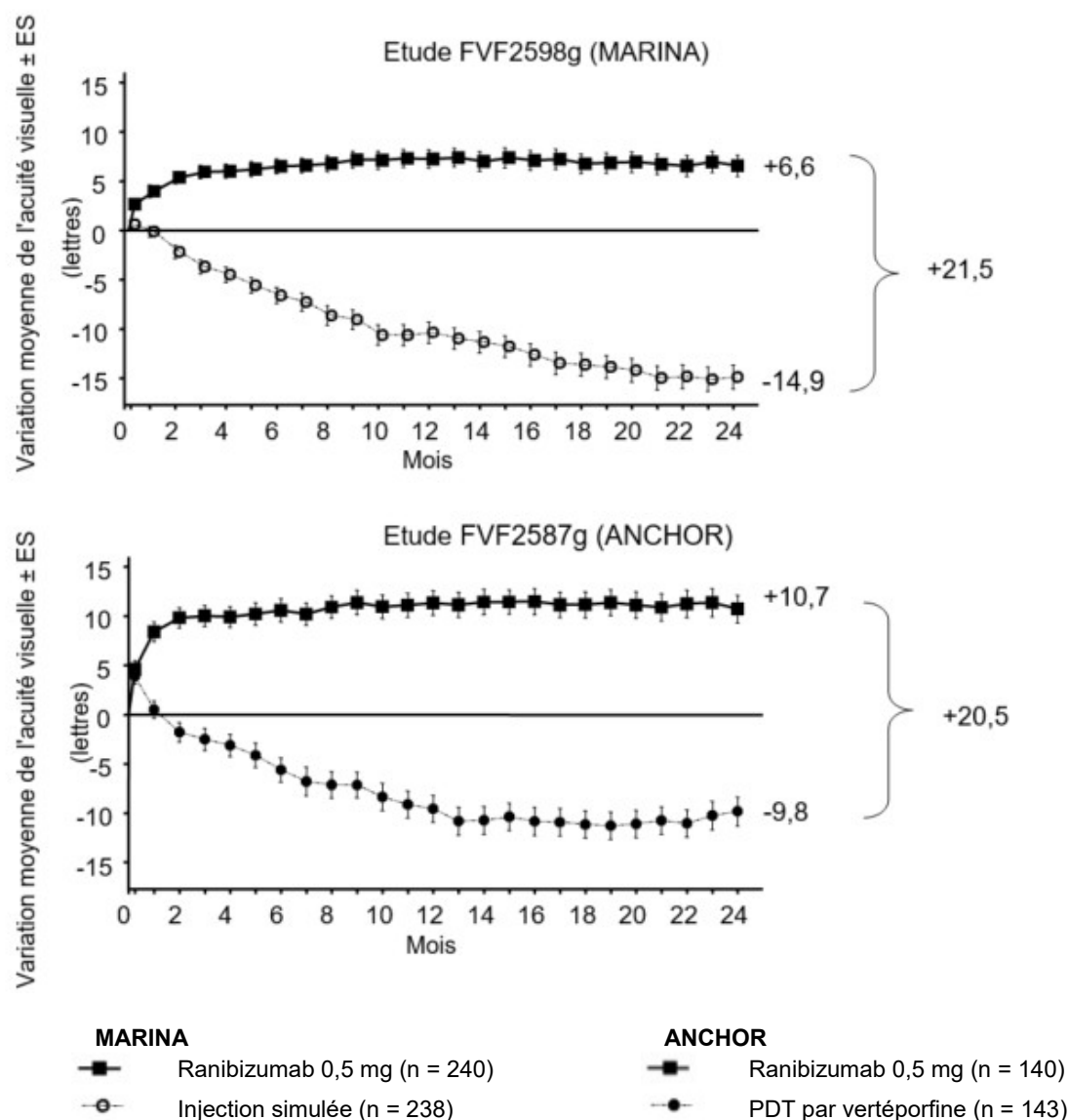
Les résultats principaux sont résumés dans le tableau 1 et dans la figure 1.

**Tableau 1 Résultats à 12 mois et à 24 mois dans les études FVF2598g (MARINA) et FVF2587g (ANCHOR)**

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

<sup>a</sup> 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  $\geq 15$  lettres de meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) au cours de la première année de traitement.

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

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

Après une augmentation initiale (suivant l'administration de doses mensuelles), l'acuité visuelle des patients a diminué en moyenne avec des administrations trimestrielles, pour revenir à la valeur initiale au mois 12 et cet effet a été conservé à 24 mois chez la plupart des patients traités par le ranibizumab

(82 %). Des données limitées recueillies chez des patients du groupe injection simulée traités par le ranibizumab par la suite suggèrent qu'une initiation précoce du traitement serait associée à une meilleure préservation de l'acuité visuelle.

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

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

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

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

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

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

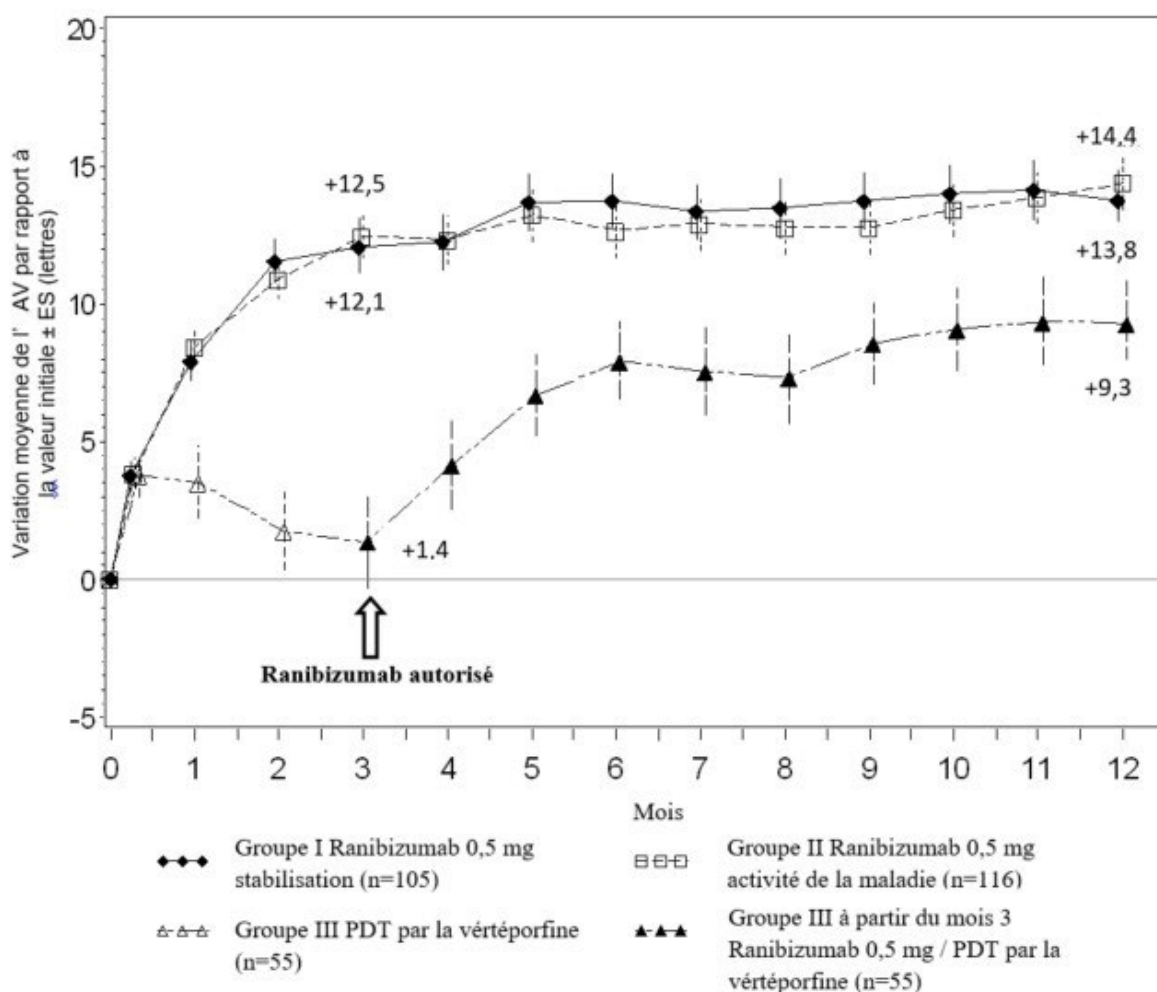
**Tableau 2 Résultats à 3 et 12 mois (RADIANCE)**

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

<sup>a</sup> p < 0,00001 comparaison avec le groupe contrôle vPDT.

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

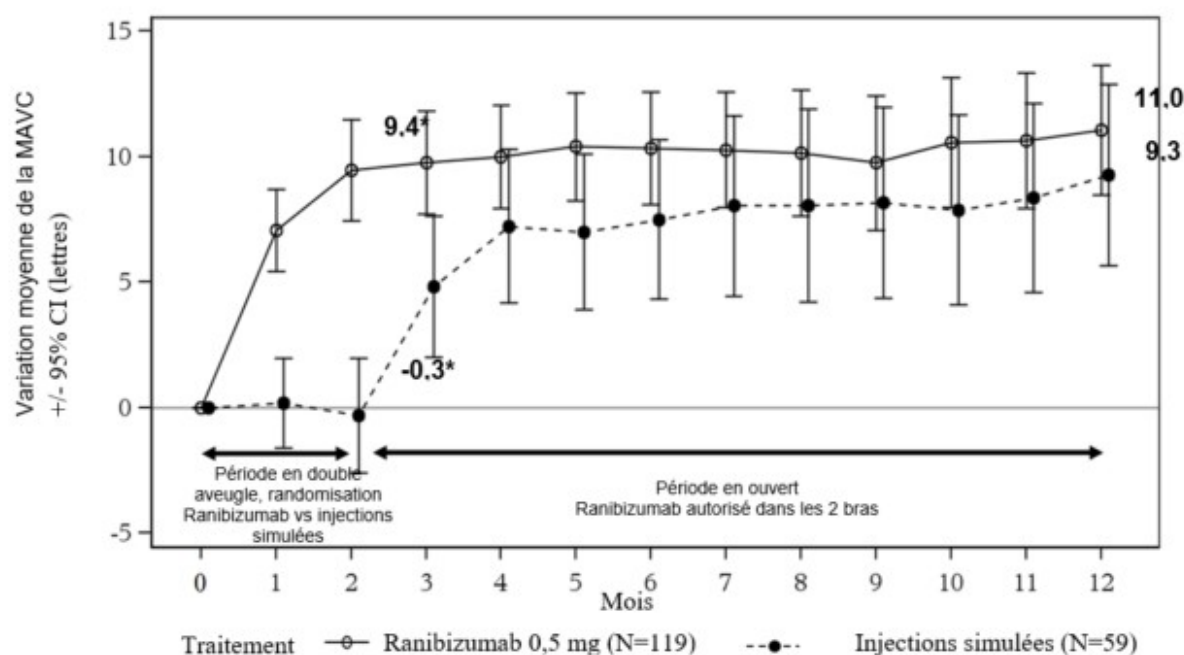
**Tableau 3 Résultats au mois 2 (MINERVA)**

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

<sup>a</sup> Test unilatéral  $p < 0,001$  comparaison avec une injection simulée.

<sup>b</sup> EMC – épaisseur maculaire centrale.

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



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

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

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

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

<sup>a</sup> Comprend différentes étiologies rares non incluses dans les autres sous-groupes.

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

#### Traitement de la baisse visuelle due à l'OMD

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

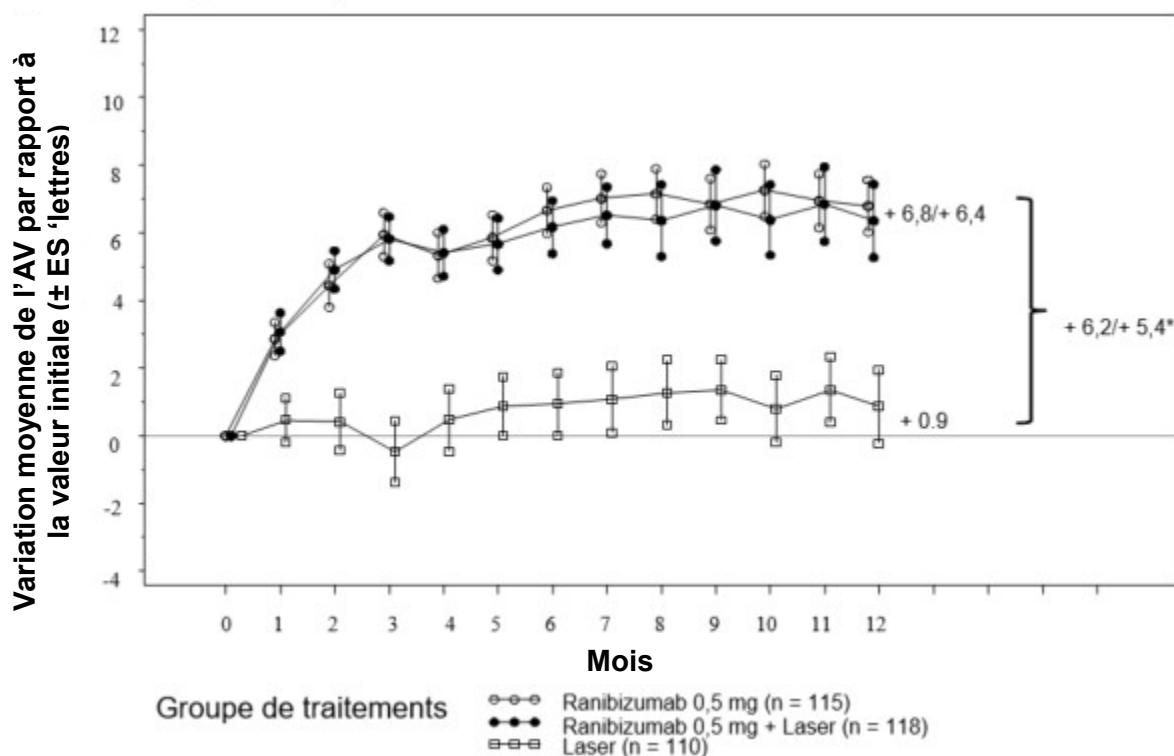
Dans l'étude de phase II D2201 (RESOLVE), 151 patients ont reçu des injections intravitréennes mensuelles de ranibizumab (6 mg/mL, n = 51, 10 mg/mL, n = 51) ou des injections simulées (n = 49). Par rapport aux valeurs initiales, la variation moyenne de la MAVC du mois 1 au mois 12 était de +7,8 (± 7,72)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

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

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



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



ET = erreur type de la moyenne

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

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

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

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

<sup>a</sup>  $p < 0,0001$  pour les comparaisons des bras ranibizumab vs bras photocoagulation au laser.  
n dans l'étude D2301-E1 (RESTORE Extension) est le nombre de patients avec une valeur au début de l'étude D2301 (RESTORE) (mois 0) et à la visite du mois 36.

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

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

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

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

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

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

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

Les principaux résultats sont résumés dans le tableau 6.

**Tableau 6 Résultats de l'étude D2304 (RETAIN)**

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

<sup>a</sup>  $p < 0,0001$  pour l'évaluation de la non-infériorité du PRN.

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

#### Traitement de la RDP

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

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

Dans cette étude, une évolution moyenne de l'acuité visuelle à 2 ans était +2,7 lettres dans le groupe ranibizumab vs -0,7 lettre dans le groupe PPR. La différence des moyennes des moindres carrés était de 3,5 lettres (IC à 95 % : [0,2 ; 6,7]).

Une amélioration  $\geq 2$  grades du DRSS à 1 an a été observée chez 41,8 % des yeux traités avec le ranibizumab (n = 189) vs 14,6 % des yeux traités avec la PPR (n = 199). La différence estimée entre le ranibizumab et le laser était de 27,4 % (IC à 95 % : [18,9 ; 35,9]).

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

Évolution depuis l'initiation	Protocole S		
	Ranibizumab 0,5 mg (N = 189)	PPR (N = 199)	Différence en proportion (%), IC
Amélioration $\geq 2$ grades			
n (%)	79 (41,8 %)	29 (14,6 %)	27,4 (18,9 ; 35,9)
Amélioration $\geq 3$ grades			
n (%)	54 (28,6 %)	6 (3,0 %)	25,7 (18,9 ; 32,6)
Détérioration $\geq 2$ grades			
n (%)	3 (1,6 %)	23 (11,6 %)	-9,9 (-14,7 ; -5,2)
Détérioration $\geq 3$ grades			
n (%)	1 (0,5 %)	8 (4,0 %)	-3,4 (-6,3 ; -0,5)
DRSS = score de sévérité de la rétinopathie du diabétique, n = nombre de patients qui connaissent cette évolution lors de la visite, N = nombre total d'yeux dans l'étude.			

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

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

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

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

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

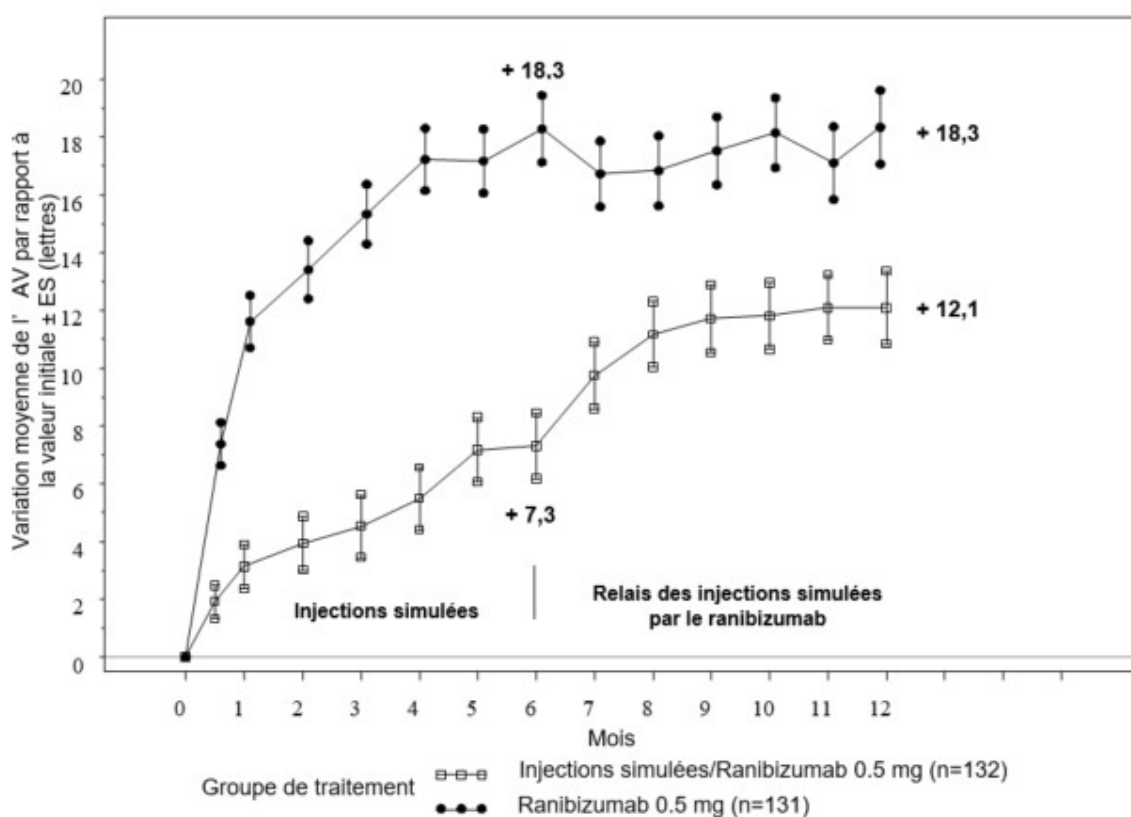
Les principaux résultats des études BRAVO et CRUISE sont résumés dans le tableau 8 et dans les figures 5 et 6.

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

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

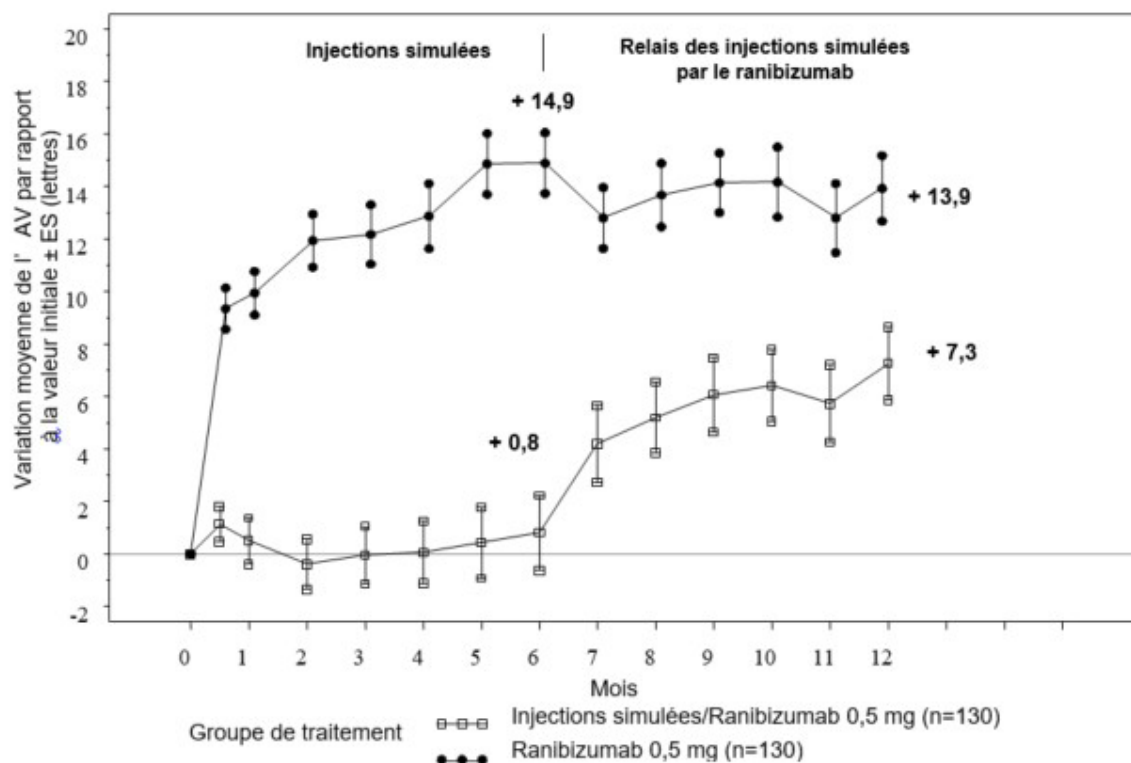
<sup>a</sup> p < 0,0001 pour les deux études.

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



ES = erreur standard

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



ES = erreur standard

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

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

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

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

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

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

	<b>BRIGHTER</b>			<b>CRYSTAL</b>
	Ranibizumab 0,5 mg N = 180	Ranibizumab 0,5 mg + Laser N = 178	Laser* N = 90	Ranibizumab 0,5 mg N = 356
Variation moyenne de la MAVC au mois 6 <sup>a</sup> (lettres) (ET)	+14,8 (10,7)	+14,8 (11,13)	+6,0 (14,27)	+12,0 (13,95)
Variation moyenne de la MAVC au mois 24 <sup>b</sup> (lettres) (ET)	+15,5 (13,91)	+17,3 (12,61)	+11,6 (16,09)	+12,1 (18,60)
Gain ≥ 15 lettres de la MAVC au mois 24 (%)	52,8	59,6	43,3	49,2
Nombre moyen d'injections (ET) (mois 0 à 23)	11,4(5,81)	11,3 (6,02)	NA	13,1 (6,39)
<p>p &lt; 0,0001 pour les comparaisons dans l'étude BRIGHTER au mois 6 : ranibizumab 0,5 mg vs Laser et ranibizumab 0,5 mg + Laser vs Laser.</p> <p><sup>b</sup> p &lt; 0,0001 pour l'hypothèse nulle dans l'étude CRYSTAL selon laquelle la variation moyenne 24 mois après l'injection initiale est égale à zéro.</p> <p>Le démarrage du traitement par ranibizumab 0,5 mg était permis à partir du mois 6 (24 patients ont été traités par laser uniquement).</p>				

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

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

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

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

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

### Population pédiatrique

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

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

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

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

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



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

### 5.3 Données de sécurité préclinique

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

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

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. Étant 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**

$\alpha,\alpha$ -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**

4 ans

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.  
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.  
Avant l'utilisation, le flacon non ouvert pourra être conservé à une température ne dépassant pas 30 °C pendant une durée allant jusqu'à deux mois.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

#### Boîte contenant un flacon seul

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

#### Boîte contenant un flacon + une aiguille filtre + une aiguille pour injection

Un flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc chlorobutyle) contenant 0,23 mL de solution stérile, 1 aiguille-filtre contondante (18 G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, 5 µm) et une aiguille pour injection (30 G x 1½", 0,3 mm x 13 mm).

Tous les types de présentation peuvent ne pas être commercialisés.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

#### Boîte contenant un flacon seul

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

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

- une aiguille-filtre de 5 µm (18 G)
- une aiguille pour injection (30 G x 1½") et une aiguille stérile de 1 mL (ayant une graduation à 0,05 mL)

Ces dispositifs médicaux ne sont pas inclus dans la boîte.

### Boîte contenant un flacon + une aiguille filtre + une aiguille pour injection

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

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

- une aiguille-filtre de 5 µm (18 G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, fournie)
- une aiguille pour injection (30 G x 1½", 0,3 mm x 13 mm, fournie)
- une seringue stérile de 1 mL (ayant une graduation à 0,05 mL, non incluse dans la boîte)

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

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

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

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

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

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

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Pays-Bas

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

EU/1/21/1572/001  
EU/1/21/1572/002

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

Date de première autorisation : 18 août 2021

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

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

## **ANNEXE II**

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

**A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substance(s) active(s) d'origine biologique

Wacker Biotech GmbH  
Hans-Knöll-Straße 3  
07745 Jena  
Allemagne

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Pays-Bas

**B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

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

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

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

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

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

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

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

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

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

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Avant la commercialisation de Byooviz dans chaque État membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit convenir avec l'autorité compétente nationale du contenu et du format du matériel d'éducation final.

Le matériel éducatif est destiné à fournir des informations appropriées aux patients sur les principaux signes et symptômes des effets indésirables éventuels et sur les circonstances dans lesquelles ils doivent consulter leur médecin en urgence, afin de garantir une identification et un traitement rapides de ces

effets indésirables.

Le titulaire de AMM devra s'assurer que dans chaque État membre dans lequel Byooviz est commercialisé, tous les ophtalmologistes susceptibles d'utiliser Byooviz ont reçu un dossier d'information des patients à jour.

Le dossier d'information des patients doit contenir un livret d'information au patient et un fichier audio contenant les éléments clés suivants

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

**ANNEXE III**

**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**



## **A. ÉTIQUETAGE**

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

Byooviz 10 mg/mL solution injectable  
ranibizumab  
2,3 mg/0,23 mL

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

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

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient également :  $\alpha,\alpha$ -tréhalose dihydraté, chlorhydrate d'histidine monohydraté, histidine, polysorbate 20, eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable

1 flacon de 0,23 mL (2,3 mg)

1 aiguille-filtre

1 aiguille pour injection

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

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie intravitréenne.

Le flacon et les aiguilles sont à usage unique.

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

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

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

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

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.  
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

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

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Pays-Bas

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

EU/1/21/1572/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

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

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

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

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

<b>18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS</b>
--

PC  
SN  
NN

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

**ÉTIQUETTE**

**FLACON**

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

Byooviz 10 mg/mL  
Solution injectable  
ranibizumab  
Voie intravitréenne

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

2,3 mg/0,23 mL

**6. AUTRE**

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

Byooviz 10 mg/mL solution injectable  
ranibizumab  
2,3 mg/0,23 mL

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

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

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient également :  $\alpha,\alpha$ -tréhalose dihydraté, chlorhydrate d'histidine monohydraté, histidine, polysorbate 20, eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable

1 flacon de 0,23 mL (2,3 mg)

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

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie intravitréenne.

Le flacon est à usage unique.

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

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

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

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.  
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

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

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Pays-Bas

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

EU/1/21/1572/002

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

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

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

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

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

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

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

**ÉTIQUETTE**

**FLACON**

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

Byooviz 10 mg/mL  
Solution injectable  
ranibizumab  
Voie intravitréenne

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

2,3 mg/0,23 mL

**6. AUTRE**



## **B.NOTICE**

## **Notice : Information du patient adulte**

### **Byooviz 10 mg/mL solution injectable** ranibizumab

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

#### **ADULTES**

**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. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ?**

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

#### **1. Qu'est ce que Byooviz et dans quels cas est-il utilisé**

##### **Qu'est-ce que Byooviz**

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

##### **Dans quels cas Byooviz est-il utilisé**

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

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

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

##### **Quel est le mécanisme d'action de Byooviz**

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

Dans ces maladies, Byooviz 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 Byooviz ne vous soit administré**

### **Byooviz ne doit jamais 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 Byooviz ne vous soit administré.

- Byooviz 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 Byooviz. 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 Byooviz est approprié dans votre cas.

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

### **Enfants et adolescents (moins de 18 ans)**

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

### **Autres médicaments et Byooviz**

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

### **Grossesse et allaitement**

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

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Après le traitement par Byooviz, 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 Byooviz est administré

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

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

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

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

#### **Personnes âgées (65 ans et plus)**

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

#### **Avant d'arrêter le traitement par Byooviz**

Si vous envisagez d'arrêter le traitement par Byooviz, 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 Byooviz.

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

### 4. Quels sont les effets indésirables éventuels

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

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

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

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

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

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

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

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

Les effets indésirables oculaires sont les suivants : inflammation de l'œil, saignement dans la partie postérieure de l'œil (saignement de la rétine), troubles visuels, douleur oculaire, petites particules ou taches dans le champ visuel (corps flottants), œil injecté de sang, irritation oculaire, sensation d'avoir

quelque chose dans l'œil, augmentation de la production de larmes, inflammation ou infection du bord des paupières, sécheresse de l'œil, rougeur ou démangeaison de l'œil et augmentation de la pression intraoculaire.

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

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

### **Effets indésirables fréquents**

Les effets indésirables oculaires sont les suivants : diminution de l'acuité visuelle, œdème 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 œdème (conjonctivite), sensibilité à la lumière, gêne oculaire, œdème de la paupière, douleur de la paupière.

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

### **Effets indésirables peu fréquents**

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

### **Déclaration des effets secondaires**

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

## **5. Comment conserver Byooviz**

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et l'étiquette du flacon après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.
- Avant l'utilisation, le flacon non ouvert pourra être conservé à une température ne dépassant pas 30 °C pendant une durée allant jusqu'à deux mois.
- 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 Byooviz**

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

### **Comment se présente Byooviz et contenu de l'emballage extérieur**

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

Deux types différents de présentation sont disponibles :

Boîte contenant un flacon seul

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

Boîte contenant un flacon + une aiguille-filtre + une aiguille pour injection

Boîte contenant un flacon en verre de ranibizumab muni d'un bouchon en caoutchouc chlorobutyle, une aiguille-filtre contondante (18 G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, 5 micromètres) pour prélever le contenu du flacon et une aiguille pour injection (30 G x 1½", 0,3 mm x 13 mm). Tous les composants sont à usage unique.

Tous les types de présentation peuvent ne pas être commercialisés.

**Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant**

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Pays-Bas

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**

Biogen Belgium NV/S.A  
Tél/Tel: + 32 (0)2 808 5947

**Lietuva**

Biogen Lithuania UAB  
Tel: +370 52 07 91 38

**България**

Ewopharma AG Representative Office  
Тел.: + 359 249 176 81

**Luxembourg/Luxemburg**

Biogen Belgium NV/SA  
Tél/Tel: +35 227 772 038

**Česká republika**

Biogen (Czech Republic) s.r.o.  
Tel: + 420 228 884 152

**Magyarország**

Biogen Hungary Kft.  
Tel.: + 36 1 848 04 64

**Danmark**

Biogen (Denmark) A/S  
Tlf.: + 45 78 79 37 53

**Malta**

Pharma.MT Ltd  
Tel: + 356 27 78 15 79

**Deutschland**

Biogen GmbH  
Tel: + 49 (0)89 996 177 00

**Nederland**

Biogen Netherlands B.V.  
Tel: + 31 (0)20 808 02 70

**Eesti**

Biogen Estonia OÜ  
Tel: + 372 6 68 30 56

**Norge**

Biogen Norway AS  
Tlf: + 47 21 93 95 87

**Ελλάδα**

Genesis Pharma S.A.  
Τηλ: + 30 211 176 8555

**Österreich**

Biogen Austria GmbH  
Tel: + 43 (0)1 267 51 42

**España**

Biogen Spain, S.L.  
Tel: + 34 91 310 7110

**Polska**

Biogen Poland Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 116 86 94

**France**

Biogen France SAS

**Portugal**

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,

Tél: + 33 (0)1 776 968 14

Unipessoal, Lda  
Tel: + 351 308 800 792

**Hrvatska**

Ewopharma d.o.o  
Tel: + 385 (0)1 777 64 37

**România**

Ewopharma AG Representative Office  
Tel: + 40 377 881 045

**Ireland**

Biogen Idec (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0)1 513 33 33

**Slovenija**

Biogen Pharma d.o.o.  
Tel: + 386 (0)1 888 81 07

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 354 800 9836

**Slovenská republika**

Biogen Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 (0)2 333 257 10

**Italia**

Biogen Italia s.r.l.  
Tel: + 39 (0)6 899 701 50

**Suomi/Finland**

Biogen Finland Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)9 427 041 08

**Κύπρος**

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd  
Τηλ: + 357 22 00 04 93

**Sverige**

Biogen Sweden AB  
Tel: +46 (0)8 525 038 36

**Latvija**

Biogen Latvia SIA  
Tel: + 371 66 16 40 32

**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 SANTE :**

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

### **Comment préparer et administrer Byooviz aux adultes ?**

Flacon à usage unique réservé à la voie intravitréenne.

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

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

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

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

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

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

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

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

#### *Ranibizumab et photocoagulation au laser dans l'OMD et dans l'œdème maculaire secondaire à l'OBVR*

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

#### *Ranibizumab et thérapie photodynamique par la vertéporfine dans la NVC secondaire à une MF*

Il n'existe pas de données concernant l'administration concomitante du ranibizumab et de la vertéporfine.



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

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

#### Boîte contenant un flacon seul

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

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

- une aiguille-filtre de 5 µm (18 G)
- une aiguille pour injection (30 G x 1½")
- une aiguille stérile de 1 mL (ayant une graduation à 0,05 mL)

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

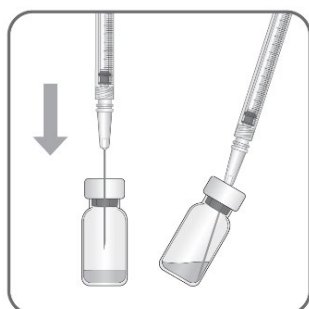
#### Boîte contenant un flacon + une aiguille-filtre + une aiguille pour injection

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

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

- une aiguille-filtre de 5 µm (18 G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, fournie)
- une aiguille pour injection (30 G x 1½", 0,3 mm x 13 mm, fournie)
- une seringue stérile de 1 mL (ayant une graduation à 0,05 mL, non incluse dans la boîte de Byooviz)

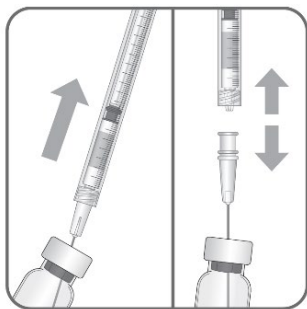
Pour la préparation de Byooviz pour administration intravitréenne chez les patients adultes, veuillez respecter les instructions suivantes :



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

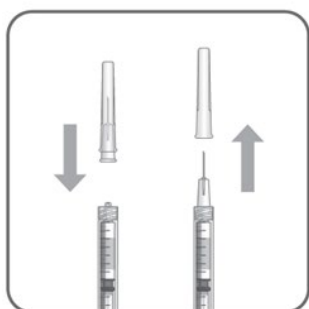
2. Fixer une aiguille-filtre de 5 µm (18 G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, 5 µm) sur une seringue de 1 mL en utilisant une technique aseptique. Enfoncer la pointe de l'aiguille-filtre au centre du bouchon, jusqu'à ce que l'aiguille touche le fond du flacon.

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



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

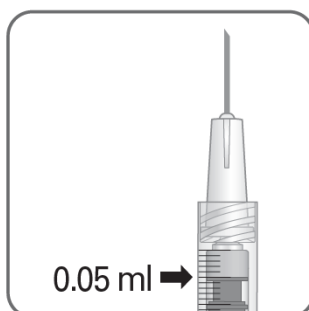
5. Laisser la pointe de l'aiguille-filtre dans le flacon et séparer la seringue de l'aiguille-filtre. L'aiguille-filtre doit être jetée après le prélèvement du contenu du flacon et ne doit pas être utilisée pour l'injection intravitréenne.



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

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

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



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

Note : Ne pas 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 vitréenne, en évitant le méridien horizontal et en visant le milieu du globe oculaire. Le volume de 0,05 mL peut alors être injecté ; un point d'injection scléral différent doit être utilisé lors des injections ultérieures.

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