

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Beovu 120 mg/ml solution injectable en seringue préremplie
Beovu 120 mg/ml solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un ml de solution injectable contient 120 mg de brolucizumab*.

* Brolucizumab est un fragment d'anticorps monoclonal humanisé à simple chaîne Fv (scFv) produit dans des cellules d'*Escherichia coli* par la technologie de l'ADN recombinant.

Beovu 120 mg/ml solution injectable en seringue préremplie

Chaque seringue préremplie contient 19,8 mg de brolucizumab dans 0,165 ml de solution. Cette quantité est suffisante pour permettre de délivrer une dose unique de 0,05 ml de solution contenant 6 mg de brolucizumab.

Beovu 120 mg/ml solution injectable

Chaque flacon contient 27,6 mg de brolucizumab dans 0,23 ml de solution. Cette quantité est suffisante pour permettre de délivrer une dose unique de 0,05 ml de solution contenant 6 mg de brolucizumab.

Excipient à effet notoire

Chaque seringue préremplie contient 0,03 mg de polysorbate 80 dans 0,165 ml de solution. Cela correspond à 0,01 mg de polysorbate 80 par dose (0,05 ml).

Chaque flacon contient 0,05 mg de polysorbate 80 dans 0,23 ml de solution. Cela correspond à 0,01 mg de polysorbate 80 par dose (0,05 ml).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution aqueuse, limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune-brun.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Beovu est indiqué chez l'adulte dans le traitement de

- la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) (voir rubrique 5.1),
- la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD) (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie

DMLA néovasculaire

Initiation du traitement - phase d'induction

La dose recommandée de brolucizumab est de 6 mg (0,05 ml de solution) administrée par injection intravitréenne toutes les 4 semaines (mensuellement) pour les 3 premières doses. Une évaluation de l'activité de la maladie est suggérée 16 semaines (4 mois) après le début du traitement.

Alternativement, 6 mg de brolucizumab (0,05 ml de solution) peuvent être administrés à 6 semaines d'intervalle pour les 2 premières doses. Une évaluation de l'activité de la maladie est suggérée 12 semaines (3 mois) après le début du traitement. Une troisième dose peut être administrée selon l'activité de la maladie, évaluée par la mesure de l'acuité visuelle et/ou des critères anatomiques à la semaine 12.

Traitement d'entretien

Après la dernière dose d'initiation, le médecin peut individualiser les intervalles de traitement selon l'activité de la maladie, évaluée par la mesure de l'acuité visuelle et/ou des critères anatomiques. Chez les patients sans activité de la maladie, un traitement toutes les 12 semaines (3 mois) doit être envisagé. Chez les patients présentant une activité de la maladie, un traitement toutes les 8 semaines (2 mois) doit être considéré. Si les patients sont traités selon un schéma « treat-and-extend » et qu'il n'y a pas de signes d'activité de la maladie, les intervalles de traitement peuvent être étendus progressivement jusqu'à ce que les signes d'activité de la maladie réapparaissent. L'intervalle de traitement ne doit pas être étendu ou réduit de plus de 4 semaines (1 mois) à la fois (voir rubrique 5.1). Il existe des données limitées sur les intervalles de traitement de plus de 20 semaines (5 mois). L'intervalle de traitement entre deux doses de Beovu ne doit pas être inférieur à 8 semaines (2 mois) (voir rubrique 4.4).

Si les critères visuels et anatomiques indiquent que la poursuite du traitement n'apporte pas de bénéfice au patient, le traitement par Beovu doit être arrêté.

OMD

La dose recommandée de brolucizumab est de 6 mg (0,05 ml de solution) administrée par injection intravitréenne toutes les 6 semaines pour les 5 premières doses.

Ensuite, le médecin peut individualiser les intervalles de traitement selon l'activité de la maladie, évaluée par la mesure de l'acuité visuelle et/ou des critères anatomiques. Chez les patients sans activité de la maladie, un traitement toutes les 12 semaines (3 mois) doit être envisagé. Chez les patients présentant une activité de la maladie, un traitement toutes les 8 semaines (2 mois) doit être considéré. Après 12 mois de traitement, chez les patients sans activité de la maladie, des intervalles de traitement jusqu'à 16 semaines (4 mois) peuvent être considérés (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Si les critères visuels et anatomiques indiquent que la poursuite du traitement n'apporte pas de bénéfice au patient, le traitement par Beovu doit être arrêté.

Populations particulières

Patients âgés

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

Brolucizumab n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

Beovu est réservé à la voie intravitréenne uniquement.

La solution pour injection doit être contrôlée visuellement avant l'administration (voir rubrique 6.6).

La procédure d'injection intravitréenne 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) par mesure de précaution. Les antécédents médicaux du patient relatifs aux réactions d'hypersensibilité doivent être attentivement évalués avant de procéder à l'administration intravitréenne (voir rubrique 4.3). 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.

L'aiguille pour injection doit être introduite 3,5 à 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 d'injection de 0,05 ml peut alors être injecté lentement ; un point d'injection scléral différent doit être utilisé lors des injections ultérieures.

Immédiatement après l'injection intravitréenne, les patients doivent être surveillés pour une éventuelle élévation de la pression intraoculaire. Une surveillance appropriée peut consister à réaliser une vérification de la perfusion de la tête du nerf optique ou une tonométrie. En cas de nécessité, l'équipement stérile permettant de réaliser une paracentèse doit être disponible.

Après l'injection intravitréenne, les patients doivent être avisés sur le fait qu'ils doivent rapporter sans délai tout symptôme évoquant une endophtalmie (par exemple en cas de douleur oculaire, rougeur de l'œil, photophobie, vision trouble).

Seringue préremplie

La seringue préremplie est à usage unique. Chaque seringue préremplie doit être utilisée pour le traitement d'un seul œil uniquement.

Le volume contenu dans la seringue préremplie (0,165 ml) étant supérieur à la dose recommandée (0,05 ml), une partie du volume contenu dans la seringue préremplie doit être éliminée avant l'administration.

L'injection du volume total de la seringue préremplie peut entraîner un surdosage. Pour expulser les bulles d'air en même temps que l'excédent de médicament, le piston doit être poussé délicatement jusqu'à aligner le plateau situé en dessous de la partie bombée de la butée en caoutchouc avec le trait de dose de 0,05 ml (équivalent à 50 µl, soit 6 mg de brolucizumab).

Flacon

Le flacon est à usage unique. Chaque flacon doit être utilisé pour le traitement d'un seul œil uniquement.

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

L'injection du volume total du flacon peut entraîner un surdosage. Pour expulser les bulles d'air en même temps que l'excédent de médicament, l'air doit être délicatement expulsé de la seringue et la dose doit être ajustée au trait de dose de 0,05 ml (équivalent à 50 µl, soit 6 mg de brolocizumab).

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

4.3 Contre-indications

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

Patients présentant une infection oculaire ou périoculaire active ou suspectée.

Patients présentant une inflammation intraoculaire active.

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.

Endophtalmie, inflammation intraoculaire, cataracte traumatique, décollement de la rétine, déchirure rétinienne, vascularite rétinienne et/ou occlusion vasculaire rétinienne

Les injections intravitréennes, y compris celles de Beovu, ont été associées à des endophtalmies, des inflammations intraoculaires, des cataractes traumatiques, des décollements de la rétine et des déchirures réiniennes (voir rubrique 4.8). Des techniques d'injection aseptiques appropriées doivent toujours être utilisées lors de l'administration de Beovu.

Les patients doivent être informés que tout symptôme évocateur de l'un des événements mentionnés ci-dessus doit être signalé sans délai.

Inflammation intraoculaire, incluant vascularite rétinienne et/ou occlusion vasculaire rétinienne

Des cas d'inflammations intraoculaires, incluant des vascularites réiniennes et/ou des occlusions vasculaires réiniennes, ont été rapportées avec l'utilisation de Beovu (voir rubriques 4.3 et 4.8). Un nombre plus élevé d'inflammations intraoculaires a été observé parmi les patients ayant développé des anticorps anti-brolucizumab pendant le traitement. Après investigation, les vascularites réiniennes et/ou les occlusions vasculaires réiniennes se sont révélées être des événements à médiation immunitaire. Une inflammation intraoculaire, incluant vascularite rétinienne et/ou occlusion vasculaire rétinienne, peut survenir suite à la première injection intravitréenne et à tout moment durant le traitement. Ces événements ont été plus fréquemment observés au début du traitement.

Sur la base des études cliniques, ces événements ont été plus fréquents chez les femmes traitées par Beovu que chez les hommes (5,3% de femmes contre 3,2% d'hommes dans HAWK et HARRIER) et dans la population japonaise.

Chez les patients présentant ces événements, le traitement par Beovu doit être interrompu et les événements doivent être pris en charge immédiatement. Les patients traités par Beovu ayant des antécédents d'inflammation intraoculaire et/ou d'occlusion vasculaire rétinienne (au cours des 12 mois avant la première injection de Beovu) doivent être attentivement surveillés, car ils sont plus à risque de développer une vascularite rétinienne et/ou une occlusion vasculaire rétinienne.

L'intervalle entre deux doses de Beovu durant la phase d'entretien ne doit pas être inférieur à 8 semaines, étant donné qu'une incidence plus élevée d'inflammation intraoculaire (incluant vascularite rétinienne) et d'occlusion vasculaire rétinienne a été rapportée chez les patients atteints de DMLA néovasculaire ayant reçu Beovu en dose d'entretien toutes les 4 semaines dans une étude clinique, par rapport aux patients ayant reçu Beovu en dose d'entretien toutes les 8 ou 12 semaines dans les études cliniques pivots de phase III.

Elévations de la pression intraoculaire

Des élévations transitoires de la pression intraoculaire ont été observées dans les 30 minutes suivant l'injection intravitréenne avec les inhibiteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), incluant brolucizumab (voir rubrique 4.8). Une précaution particulière est nécessaire chez les patients présentant un glaucome mal contrôlé (ne pas injecter Beovu si la pression intraoculaire est ≥ 30 mmHg). La pression intraoculaire ainsi que la perfusion de la tête du nerf optique doivent être surveillées et prises en charge de manière appropriée.

Traitement bilatéral

La sécurité et l'efficacité de brolucizumab administré dans les deux yeux simultanément n'ont pas été étudiées.

Immunogénicité

Brolucizumab étant une protéine thérapeutique, il existe un risque d'immunogénicité (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être avertis d'informer leur médecin s'ils développent des symptômes tels qu'une douleur oculaire ou une gêne accrue, une rougeur de l'œil s'aggravant, une vision floue ou diminuée, un nombre augmenté de petites particules dans leur champ visuel, ou une sensibilité accrue à la lumière (voir rubrique 4.8).

Utilisation simultanée d'autres médicaments anti-VEGF

Il n'y a pas de données disponibles concernant l'utilisation de Beovu en association avec d'autres médicaments anti-VEGF dans le même œil. Brolucizumab ne doit pas être administré simultanément avec d'autres médicaments anti-VEGF (par voie systémique ou oculaire) (voir rubrique 4.5).

Interruption du traitement

Au cours du traitement par un anti-VEGF par voie intravitréenne, le traitement doit être interrompu et ne doit pas être repris avant la prochaine injection prévue 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 ;
- déchirure rétinienne ;
- hémorragie sous-rétinienne impliquant le centre de la fovéa ou lorsque la taille de l'hémorragie est supérieure ou égale à 50 % de la surface totale de la lésion ;
- chirurgie intraoculaire effectuée au cours des 28 jours précédents ou prévue au cours des 28 jours à venir.

Déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien

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

Décollement rhéomatogène de la rétine ou trous maculaires

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

Effets systémiques après utilisation intravitréenne

Des effets indésirables systémiques, incluant des hémorragies non-oculaires et des événements artériels thromboemboliques, ont été rapportés après l'injection intravitréenne d'inhibiteurs du VEGF et il existe un risque théorique que ces effets soient liés à l'inhibition du VEGF. Les données de sécurité de ce traitement sont limitées chez les patients présentant une DMLA et chez ceux présentant un OMD et ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral, d'accident ischémique transitoire ou d'infarctus du myocarde au cours des 3 derniers mois. Des précautions doivent être prises lors du traitement de ces patients.

Populations avec des données limitées

L'expérience du traitement par Beovu chez les patients diabétiques présentant une HbA1c supérieure à 10% ou une rétinopathie diabétique proliférante est limitée. De plus, il n'existe pas d'expérience de traitement par Beovu chez les patients diabétiques présentant une hypertension non contrôlée. Ce manque d'information doit être pris en compte par le médecin lors du traitement de ces patients.

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Teneur en polysorbate 80

Ce médicament contient 0,01 mg de polysorbate 80 par dose (0,05 ml). Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques. Les patients doivent être informés qu'ils doivent signaler à leur médecin s'ils ont déjà présenté des allergies connues.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par brolucizumab et pendant au moins un mois après la dernière injection en cas d'arrêt de traitement par brolucizumab.

Grossesse

Il existe peu de données sur l'utilisation du brolucizumab chez la femme enceinte. Une étude effectuée chez des singes cynomolgus gravides n'a pas montré d'effets nocifs en ce qui concerne la toxicité sur la reproduction. Les études effectuées chez l'animal restent insuffisantes en ce qui concerne la toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Bien que l'exposition systémique après une administration oculaire soit très faible en raison de son mécanisme d'action, il existe un risque potentiel pour le développement embryofœtal. Par conséquent, brolucizumab ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que le bénéfice attendu pour la mère ne l'emporte sur le risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

On ne sait pas si le brolucizumab est excrété dans le lait maternel. Dans une étude de toxicité sur la reproduction, brolucizumab n'a pas été détecté dans le lait maternel ni dans le sérum infantile de singes cynomolgus (voir rubrique 5.3). Cependant, un risque pour le nouveau-né ou l'enfant allaité ne peut être exclu. Brolucizumab n'est pas recommandé pendant l'allaitement et l'allaitement ne doit pas démarrer durant le mois suivant la dernière injection en cas d'arrêt de traitement par brolucizumab. Une décision doit être prise d'arrêter l'allaitement ou de s'abstenir du traitement par brolucizumab, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Aucune étude sur la reproduction ou la fertilité n'a été conduite. L'inhibition du VEGF semble affecter le développement folliculaire, la fonction du corps jaune et la fertilité. Compte tenu du mécanisme d'action des inhibiteurs du VEGF, il existe un risque potentiel pour la reproduction chez la femme.

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

Beovu a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines du fait de la possible survenue de troubles visuels temporaires après une injection intravitréenne et après l'examen oculaire associé. Les patients ne doivent pas conduire ni utiliser de machines tant qu'ils n'ont pas récupéré une fonction visuelle suffisante.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

DMLA néovasculaire

Pour la DMLA néovasculaire, la population pour l'analyse de la tolérance était constituée d'un total de 1 088 patients traités par brolucizumab dans deux études de phase III. Parmi eux, 730 patients ont été traités avec la dose recommandée de 6 mg.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été : baisse d'acuité visuelle (7,3%), cataracte (7,0%), hémorragie conjonctivale (6,3%) et corps flottants vitréens (5,1%).

Les effets indésirables les plus graves ont été : cécité (0,8%), endophtalmie (0,7%), occlusion artérielle rétinienne (0,8%) et décollement rétinien (0,7%).

OMD

Pour l'OMD, la population pour l'analyse de la tolérance était constituée d'un total de 558 patients traités par brolucizumab dans deux études de phase III. Parmi eux, 368 patients ont été traités avec la dose recommandée de 6 mg.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été la cataracte (9,0%), l'hémorragie conjonctivale (6,5%) et l'augmentation de la pression intraoculaire (5,4%).

Les effets indésirables les plus graves ont été la cataracte (9,0%), l'occlusion vasculaire rétinienne (1,1%), l'occlusion artérielle rétinienne (0,8%) et l'endophtalmie (0,5%).

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables observés après l'administration de Beovu dans les études cliniques sont résumés dans le tableau 1 ci-dessous.

Les effets indésirables (Tableau 1) sont listés selon les classes de systèmes d'organes MedDRA. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont classés par fréquence et

faisant figurer les réactions les plus fréquentes en premier. Les catégories de fréquence pour chaque effet indésirable utilisent 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 par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 Fréquence des effets indésirables dans les études cliniques

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Catégorie de fréquence*
Affections du système immunitaire	
Hypersensibilité (incluant urticaire, rash, prurit, érythème)	Fréquent
Affections oculaires	
Baisse d'acuité visuelle	Fréquent
Hémorragie rétinienne	Fréquent
Uvéite	Fréquent
Iridocyclite	Fréquent
Iritis	Fréquent
Occlusion vasculaire rétinienne	Fréquent
Hémorragie vitréenne	Fréquent
Décollement du vitré	Fréquent
Déchirure rétinienne	Fréquent
Cataracte	Fréquent
Hémorragie conjonctivale	Fréquent
Corps flottants vitréens	Fréquent
Douleur oculaire	Fréquent
Augmentation de la pression intraoculaire	Fréquent
Conjonctivite	Fréquent
Déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien	Fréquent
Vision trouble	Fréquent
Abrasion de la cornée	Fréquent
Kératite ponctuée	Fréquent
Cécité	Peu fréquent
Endophtalmie	Peu fréquent
Décollement de la rétine	Peu fréquent
Hyperhémie conjonctivale	Peu fréquent
Sécrétion lacrymale accrue	Peu fréquent
Sensation anormale dans l'œil	Peu fréquent
Décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien	Peu fréquent
Inflammation du vitré	Peu fréquent
Inflammation de la chambre antérieure	Peu fréquent
Effet Tyndall dans la chambre antérieure	Peu fréquent
Œdème de la cornée	Peu fréquent
Vascularite rétinienne	Peu fréquent
Sclérite**	Peu fréquent
*La catégorie de fréquence pour chaque effet indésirable est basée sur le taux d'incidence le plus conservateur des études pivots de Phase III combinées soit dans la DMLA néovasculaire soit dans l'OMD.	
**incluant l'épisclérite	

Description des effets indésirables sélectionnés

Immunogénicité

Il existe un risque de réponse immunitaire chez les patients traités par Beovu.

DMLA néovasculaire

Après un traitement par Beovu de 88 semaines, des anticorps anti-brolucizumab apparus en cours de traitement ont été détectés chez 23-25% des patients.

OMD

Après un traitement par Beovu de 96 semaines, des anticorps anti-brolucizumab apparus en cours de traitement ont été détectés chez 16-23% des patients.

Parmi les patients DMLA et OMD présentant ces anticorps, un nombre accru d'inflammations intraoculaires a été observé. Après investigation, les vascularites rétinienne et/ou les occlusions vasculaires rétinienne, typiquement en présence d'inflammation intraoculaire, se sont avérées être des événements indésirables à médiation immunitaire liés à l'exposition à Beovu (voir rubrique 4.4). Aucun impact sur l'efficacité clinique n'a été associé aux anticorps anti-brolucizumab.

Effets indésirables liés à la classe de produits

Il existe un risque théorique d'événements artériels thromboemboliques, incluant accident vasculaire cérébral et infarctus du myocarde, après l'utilisation intravitréenne d'inhibiteurs du VEGF. Des événements artériels thromboemboliques ont été observés avec une incidence faible dans les études cliniques avec brolucizumab chez les patients présentant une DMLA et chez les patients présentant un OMD. Il n'y a pas eu de différences notables entre les groupes traités par brolucizumab et le comparateur.

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

Le surdosage par injection d'un volume plus important que recommandé peut entraîner une augmentation de la pression intraoculaire. En cas de surdosage, la pression intraoculaire doit être surveillée et un traitement adéquat doit être initié, si cela est jugé nécessaire par le médecin.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Médicaments ophtalmologiques, médicaments contre la néovascularisation, Code ATC: S01LA06

Mécanisme d'action

Le brolucizumab est un fragment d'anticorps monoclonal humanisé à simple chaîne Fv (scFv) avec un poids moléculaire d'environ 26 kDa.

Une surexpression de la voie du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire humain de type A (VEGF-A) est associée à une angiogenèse oculaire et à un œdème rétinien pathologiques. Le brolucizumab se lie avec une haute affinité aux isoformes du VEGF-A (p.ex. VEGF₁₁₀, VEGF₁₂₁ et VEGF₁₆₅), empêchant dès lors la liaison du VEGF-A à ses récepteurs VEGFR-1 et VEGFR-2. En inhibant la liaison du VEGF-A à ses récepteurs, le brolucizumab supprime la prolifération des cellules endothéliales et, par conséquent, réduit la néovascularisation ainsi que la perméabilité vasculaire.

Effets pharmacodynamiques

DMLA néovasculaire

Dans les études HAWK et HARRIER, les critères anatomiques liés aux fuites de sang et de liquide caractérisant la néovascularisation choroïdienne (NVC) font partie de l'évaluation de l'activité de la maladie guidant les décisions de traitement. La réduction de l'épaisseur centrale de la rétine (ECR) et

la diminution de la présence de fluide intra-rétinien/sous-rétinien (FIR/FSR) ou de fluide sous l'épithélium pigmentaire rétinien (sous-EP) ont été observés chez les patients traités par Beovu dès 4 semaines après l'initiation du traitement et jusqu'à la semaine 48 et la semaine 96.

A la semaine 16, la réduction de l'ECR était statistiquement significative avec Beovu par rapport à aflibercept dans les deux études (HAWK : -161 vs. -134 microns; HARRIER : -174 vs. -134 microns). Cette diminution de l'ECR par rapport aux valeurs à l'inclusion était également statistiquement significative à la semaine 48 (HAWK : -173 vs. -144 microns; HARRIER : -194 vs. -144 microns), et maintenue jusqu'à la fin de chaque étude à la semaine 96 (HAWK : -175 vs. -149 microns; HARRIER : -198 vs. -155 microns).

A la semaine 16, la différence entre les pourcentages de patients présentant du fluide FIR et/ou FSR était statistiquement significative avec Beovu par rapport à aflibercept dans les deux études (HAWK : 34% vs. 52% ; HARRIER : 29% vs. 45%). Cette différence était également statistiquement significative à la semaine 48 (HAWK : 31% vs. 45% ; HARRIER : 26% vs. 44%), et maintenue jusqu'à la fin de chaque étude à la semaine 96 (HAWK : 24% vs. 37% ; HARRIER : 24% vs. 39%).

A la semaine 16, la différence entre les pourcentages de patients présentant du fluide sous-EP était statistiquement significative avec Beovu par rapport à aflibercept dans les deux études (HAWK : 19% vs. 27% ; HARRIER : 16% vs. 24%). Cette différence était également statistiquement significative à la semaine 48 (HAWK : 14% vs. 22% ; HARRIER : 13% vs. 22%), et maintenue jusqu'à la fin de chaque étude à la semaine 96 (HAWK : 11% vs. 15% ; HARRIER : 17% vs. 22%).

Dans ces études, pour les patients traités par Beovu, des réductions de la taille des lésions liées à une NVC ont été observées dès 12 semaines, puis aux semaines 48 et 96 après l'initiation du traitement.

OMD

Dans les études KESTREL et KITE, les critères anatomiques faisaient partie de l'évaluation de l'activité de la maladie guidant les décisions de traitement. La réduction de l'ECR et la diminution de la présence de fluides FIR/FSR ont été observées chez les patients traités par Beovu dès 4 semaines après l'initiation du traitement et jusqu'à la semaine 52. Ces réductions ont été maintenues jusqu'à la semaine 100.

Efficacité et sécurité cliniques

DMLA néovasculaire

L'efficacité et la sécurité de Beovu ont été évaluées dans deux études randomisées de Phase III, multicentriques, en double insu, contrôlées (HAWK et HARRIER), chez des patients atteints de DMLA néovasculaire (humide). Un total de 1 817 patients ont été traités dans ces études d'une durée de 2 ans (1 088 traités par Beovu et 729 traités par le comparateur aflibercept). Les patients étaient âgés de 50 à 97 ans, avec un âge moyen de 76 ans.

Dans les deux études, après les trois premières doses mensuelles (semaines 0, 4 et 8), les patients sous brolucizumab ont été traités toutes les 12 semaines, avec la possibilité d'ajuster l'intervalle de traitement toutes les 8 semaines selon l'activité de la maladie. L'activité de la maladie était évaluée par le médecin durant le premier intervalle de traitement de 12 semaines (aux semaines 16 et 20), puis à chaque visite de traitement, programmée toutes les 12 semaines. Les patients ayant présenté une activité de la maladie (par exemple une baisse d'acuité visuelle, une augmentation de l'ECR et/ou la présence de FIR/FSR ou de fluide sous-EP) à l'une de ces visites ont été ajustés à un intervalle de traitement de 8 semaines. Le comparateur aflibercept a été administré toutes les 8 semaines après les 3 premières doses mensuelles.

Résultats

Le critère principal d'efficacité des études était la variation de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) à 48 semaines par rapport à l'inclusion, mesurée par le score ETDRS (early treatment diabetic retinopathy study), avec pour objectif principal de démontrer la non-infériorité de Beovu par rapport à aflibercept. Dans les deux études, Beovu (administré toutes les 12 semaines ou toutes les

8 semaines) a démontré une non-infériorité en termes d'efficacité par rapport à l'aflibercept 2 mg (administré toutes les 8 semaines). Les gains d'acuité visuelle observés la première année se sont maintenus durant la deuxième année.

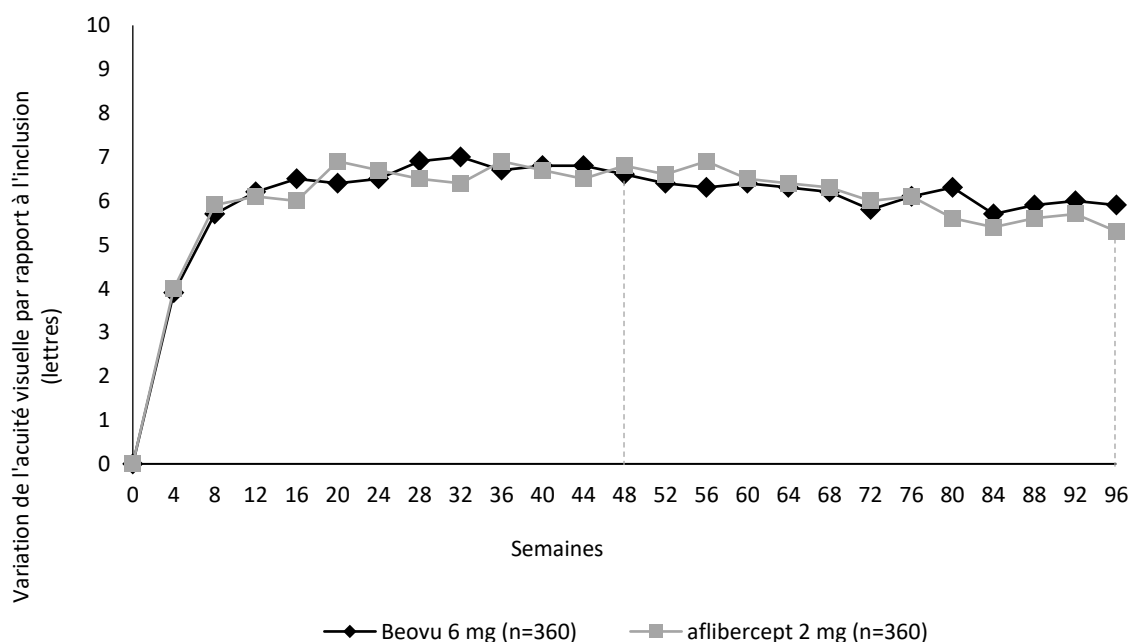
Les résultats détaillés des deux études sont décrits dans le Tableau 2 et dans la Figure 1 ci-dessous.

Tableau 2 Résultats d'acuité visuelle aux semaines 48 et 96 dans les études de Phase III HAWK et HARRIER

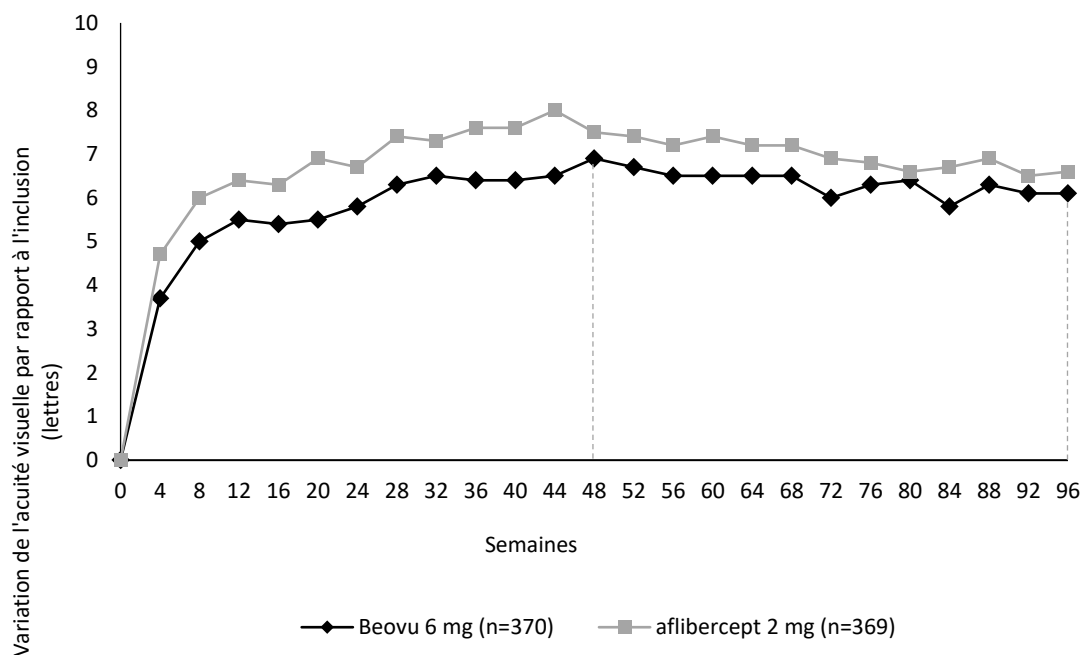
Critère d'efficacité	Semaine	HAWK			HARRIER		
		Beovu (n=360)	Aflibercept 2 mg (n=360)	Différence (IC 95%) brolucizumab – aflibercept	Beovu (n=370)	Aflibercept 2 mg (n=369)	Différence (IC 95%) brolucizumab – aflibercept
Variation moyenne de la MAVC par rapport à l'inclusion (mesurée par le score ETDRS)	48	6,6 (SE=0,71)	6,8 (SE=0,71)	-0,2 (-2,1 ; 1,8) p < 0,0001 ^{a)}	6,9 (SE=0,61)	7,6 (SE=0,61)	-0,7 (-2,4 ; 1,0) p < 0,0001 ^{a)}
	36 – 48 ^{b)}	6,7 (SE=0,68)	6,7 (SE=0,68)	0,0 (-1,9 ; 1,9) p < 0,0001 ^{a)}	6,5 (SE=0,58)	7,7 (SE=0,58)	-1,2 (-2,8 ; 0,4) p=0,0003 ^{a)}
	96	5,9 (SE=0,78)	5,3 (SE=0,78)	0,5 (-1,6 ; 2,7)	6,1 (SE=0,73)	6,6 (SE=0,73)	-0,4 (-2,5 ; 1,6)
Proportion de patients ayant gagné au moins 15 lettres (%)	48	33,6	25,4	8,2 (2,2 ; 15,0)	29,3	29,9	-0,6 (-7,1 ; 5,8)
	96	34,2	27,0	7,2 (1,4 ; 13,8)	29,1	31,5	-2,4 (-8,8 ; 4,1)
Proportion de patients ayant perdu de l'acuité visuelle (%) (≥ 15 lettres perdues)	48	6,4	5,5	0,9 (-2,7 ; 4,3)	3,8	4,8	-1,0 (-3,9 ; 2,2)
	96	8,1	7,4	0,7 (-3,6 ; 4,6)	7,1	7,5	-0,4 (-3,8 ; 3,3)
MAVC: meilleure acuité visuelle corrigée ; les données manquantes ont été imputées par la méthode de la dernière observation rapportée (LOCF) ETDRS: early treatment diabetic retinopathy study SE: écart type ^{a)} la p-value correspond à l'hypothèse de non-infériorité avec une marge de non-infériorité de 4,0 lettres. ^{b)} Critère secondaire clé, prenant en compte la différence du délai entre les traitements de Beovu et d'aflibercept.							

Figure 1 Variation moyenne de l'acuité visuelle à la semaine 96 par rapport à l'inclusion dans les études HAWK et HARRIER

HAWK



HARRIER



Dans les études HAWK et HARRIER, les gains d'acuité visuelle à la semaine 48 ont été atteints avec respectivement 56% et 51% des patients du bras Beovu traités toutes les 12 semaines. De même, les gains d'acuité visuelle à la semaine 96 ont été atteints avec respectivement 45% et 39% des patients du bras Beovu 6 mg traités toutes les 12 semaines. Parmi les patients pouvant être maintenus dans un régime d'administration toutes les 12 semaines à l'issue du premier cycle de traitement, respectivement 85% et 82% ont été maintenus dans un régime d'administration toutes les 12 semaines jusqu'à la semaine 48. Parmi ces patients traités toutes les 12 semaines à la semaine 48, respectivement 82% et 75% d'entre eux ont été maintenus dans un régime d'administration toutes les 12 semaines jusqu'à la semaine 96.

Les effets du traitement dans les sous-groupes évalués (tels que l'âge, le sexe, l'origine ethnique, l'acuité visuelle initiale, l'épaisseur centrale de la rétine initiale, le type de lésion, la taille initiale de la lésion, la présence initiale des différents fluides) dans chaque étude étaient généralement cohérents avec les résultats obtenus sur l'ensemble des patients de l'étude.

L'activité de la maladie était évaluée selon la variation de l'acuité visuelle et/ou les critères anatomiques, incluant l'ECR et/ou la présence de fluide FIR/FSR ou de fluide sous-EP. L'activité de la maladie était évaluée tout au long des études. Aux semaines 48 et 96, les critères anatomiques évalués dans l'activité de la maladie étaient améliorés avec Beovu par rapport à aflibercept (voir « Effets pharmacodynamiques »).

La différence entre les pourcentages de patients présentant une activité de la maladie à la semaine 16 était statistiquement significative avec Beovu par rapport à aflibercept (24% vs. 35% dans l'étude HAWK, $p=0,0013$; 23% vs. 32% dans l'étude HARRIER).

Dans les deux études, des améliorations cliniquement significatives par rapport aux valeurs à l'inclusion ont été observées avec Beovu sur le critère d'évaluation secondaire d'efficacité mesuré par le questionnaire sur la fonction visuelle du National Eye Institute (NEI VFQ-25). L'amplitude de ces améliorations était similaire à celle observée dans les études publiées, correspondant à un gain de 15 lettres de la MAVC. Les bénéfices rapportés par les patients se sont maintenus la deuxième année.

Aucune différence cliniquement significative n'a été trouvée à la semaine 48 entre Beovu et aflibercept sur les changements du score total du VFQ 25 du NEI par rapport aux valeurs à l'inclusion, ni sur les sous-groupes (vision générale, douleur oculaire, activités sollicitant la vision de près et la vision de loin, altération de la vie sociale, santé mentale, limitations dans leur quotidien, dépendance, conduite automobile, vision des couleurs et vision périphérique).

Les résultats observés dans les bras Beovu des études HAWK et HARRIER, dans lesquelles Beovu a été administré toutes les 4 semaines (mensuellement) pour les 3 premières doses (d'initiation) suivies par une dose d'entretien toutes les 12 ou 8 semaines, proviennent de l'étude de la simulation d'un modèle pharmacocinétique/pharmacodynamique de population dans laquelle Beovu a été administré toutes les 6 semaines pour les 2 ou 3 premières doses (d'initiation) suivies par une dose d'entretien toutes les 12 ou 8 semaines.

Un schéma posologique « treat-and-extend » pour la phase d'entretien a été étudié dans l'étude TALON, qui était de 64 semaines, à deux bras, randomisée, double-aveugle, multicentrique, étude de Phase IIIb évaluant l'efficacité et la sécurité de Beovu en comparaison à aflibercept 2 mg chez les patients atteints de DMLA néovasculaire.

737 patients ont été randomisés selon un ratio 1:1, afin de recevoir une injection de 6 mg de brolucizumab ou 2 mg d'aflibercept. Les patients des deux bras de traitement ont reçu une dose toutes les 4 semaines pour les 3 premières injections, puis une injection après 8 semaines. Par la suite, les intervalles de traitement étaient de : 8, 12, ou 16 semaines jusqu'à la semaine 60 ou 62.

Le changement moyen de la MAVC par rapport à la valeur de base à la semaine 64 était de +4,7 lettres ETDRS contre +4,9 lettres ETDRS pour Beovu et aflibercept 2 mg, respectivement.

Les résultats des intervalles de traitement à la semaine 64 sont présentés dans le Tableau 3.

Tableau 3 Dernier intervalle de traitement sans activité de la maladie : proportion de patients à la semaine 64

Intervalle (semaines)	Bras d'étude	
	Brolucizumab 6 mg n=366	Aflibercept 2 mg n=368
4	23,2 %	41,8 %
8	26,0 %	22,0 %
12	22,4 %	23,9 %
16	28,4 %	12,2 %

255 patients ayant terminé l'étude TALON ont été inclus dans l'étude d'extension TALON de 56 semaines en ouvert, à un bras et ont été traités avec un schéma posologique « treat-and-extend » de brolucizumab sans phase d'induction et avec un intervalle de traitement maximal de 20 semaines.

À la semaine 56, plus de 50 % des 237 patients ayant reçu au moins 2 injections avaient un intervalle de traitement de 16 semaines (24,9 %) ou de 20 semaines (28,7 %) et ne présentaient aucune activité de la maladie, tandis que l'acuité visuelle s'est maintenue tout au long de l'étude.

OMD

L'efficacité et la sécurité de Beovu ont été évaluées dans deux études randomisées de Phase III, multicentriques, en double insu, contrôlées (KESTREL et KITE), chez des patients atteints de baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique. Un total de 926 patients ont été traités dans ces études durant deux ans (558 traités par Beovu et 368 traités par aflibercept 2 mg). Les patients étaient âgés de 23 à 87 ans, avec un âge moyen de 63 ans.

Dans les deux études, après les cinq premières doses (semaines 0, 6, 12, 18 et 24), les patients sous brolucizumab ont été traités toutes les 12 semaines, avec la possibilité d'ajuster l'intervalle de traitement toutes les 8 semaines selon l'activité de la maladie. L'activité de la maladie était évaluée par le médecin durant le premier intervalle de traitement de 12 semaines (aux semaines 32 et 36), puis à chaque visite de traitement programmée. Les patients ayant présenté une activité de la maladie (par exemple une baisse d'acuité visuelle, une augmentation de l'ECR) à l'une de ces visites ont été ajustés à un intervalle de traitement de 8 semaines. Au cours de la deuxième année de l'étude KITE, l'intervalle de traitement chez les patients ne présentant pas d'activité de la maladie pouvait être étendu à 16 semaines. Le comparateur aflibercept a été administré toutes les 8 semaines après les 5 premières doses mensuelles.

Résultats

Le critère principal d'efficacité des études était la variation de la MAVC à 52 semaines par rapport à l'inclusion, mesurée par le score ETDRS, avec pour objectif principal de démontrer la non-infériorité de Beovu par rapport à aflibercept 2 mg. Dans les deux études, Beovu (administré toutes les 12 semaines ou toutes les 8 semaines) a démontré une non-infériorité en termes d'efficacité par rapport à aflibercept 2 mg (administré toutes les 8 semaines).

Les résultats de KESTREL et KITE ont également démontré la non-infériorité de Beovu par rapport à aflibercept 2 mg sur le principal critère secondaire (variation moyenne de la MAVC par rapport à l'inclusion au cours de la période de la semaine 40 à la semaine 52).

Les gains d'acuité visuelle observés la première année ont été maintenus la deuxième année.

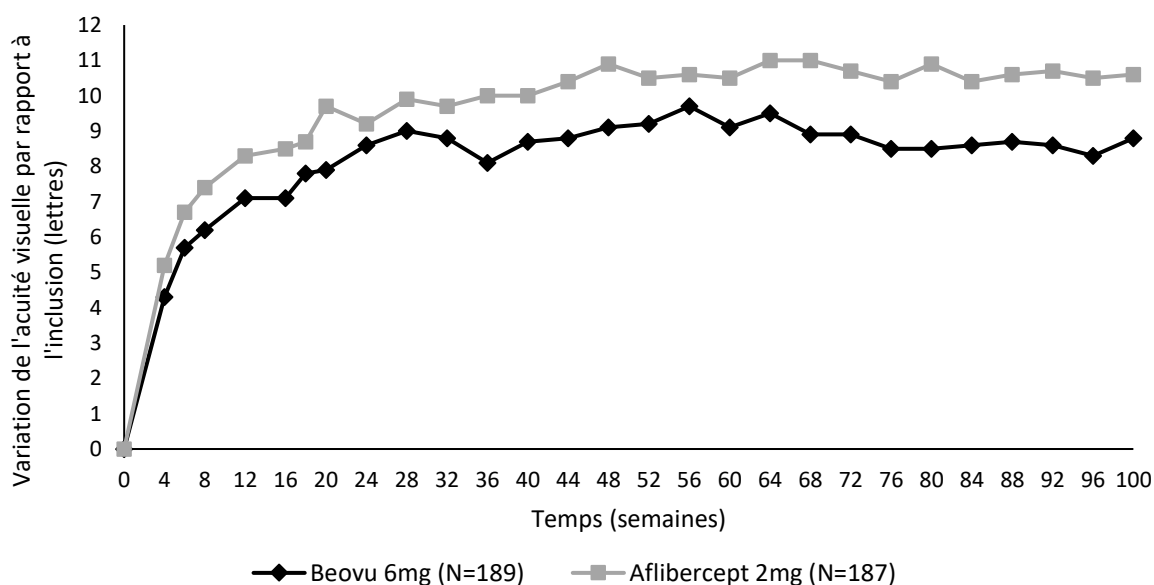
Les résultats détaillés des deux études sont décrits dans le Tableau 4 et dans la Figure 2 ci-dessous.

Tableau 4 Résultats d'acuité visuelle aux semaines 52 et 100 dans les études de Phase III KESTREL et KITE

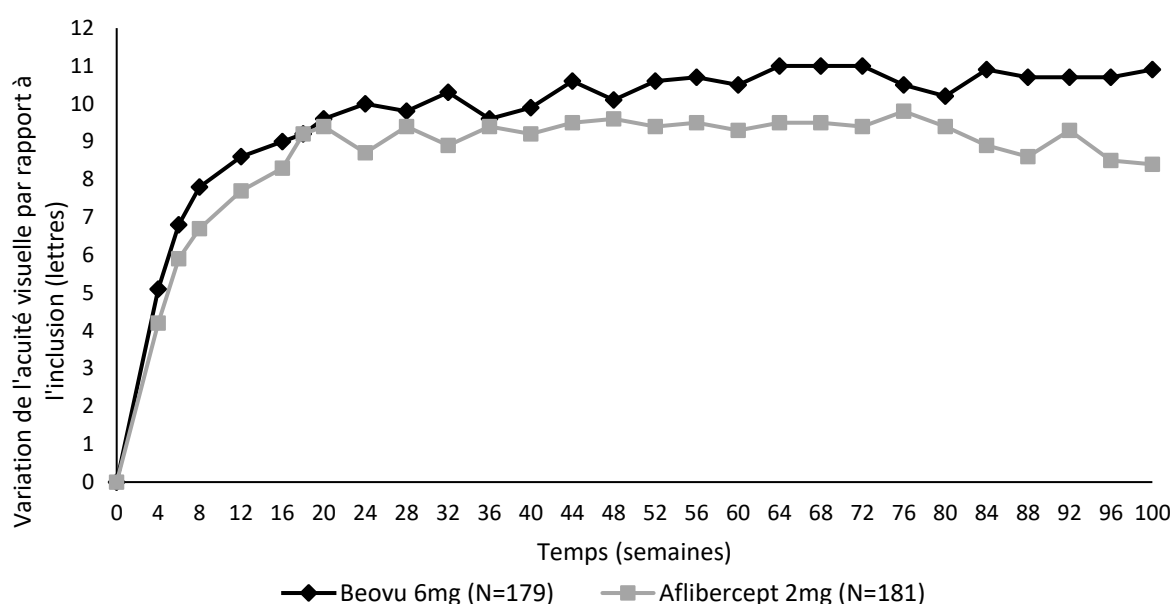
Critère d'efficacité	Semaine	KESTREL			KITE		
		Beovu (n=189)	Aflibercept 2 mg (n=187)	Différence (IC 95%) brolucizumab – aflibercept	Beovu (n=179)	Aflibercept 2 mg (n=181)	Différence (IC 95%) brolucizumab – aflibercept
Variation de la MAVC par rapport à l'inclusion (mesurée par le score ETDRS) – Moyenne des moindres carrés (SE)	52	9,2 (0,57)	10,5 (0,57)	-1,3 (-2,9 ; 0,3) p <0,001 ^a	10,6 (0,66)	9,4 (0,66)	1,2 (-0,6 ; 3,1) p <0,001 ^a
	40-52	9,0 (0,53)	10,5 (0,53)	-1,5 (-3,0 ; 0,0) p <0,001 ^a	10,3 (0,62)	9,4 (0,62)	0,9 (-0,9 ; 2,6) p <0,001 ^a
	100	8,8 (0,75)	10,6 (0,75)	-1,7 (-3,8 ; 0,4)	10,9 (0,85)	8,4 (0,85)	2,6 (0,2 ; 4,9)
Gain d'au moins 15 lettres de la MAVC par rapport à l'inclusion ou MAVC >84 lettres (%)	52	36,0	40,1	-4,1 (-13,3 ; 5,9)	46,8	37,2	9,6 (-0,4 ; 20,2)
	100	39,2	42,2	-3,0 (-12,5 ; 6,3)	50,4	36,9	13,6 (3,3 ; 23,5)
MAVC: meilleure acuité visuelle corrigée ; les évaluations de la MAVC après le démarrage d'un traitement alternatif de l'OMD dans l'œil à l'étude ont été censurées et remplacées par la dernière valeur avant le démarrage de ce traitement alternatif. ETDRS: early treatment diabetic retinopathy study SE: écart type ^{a)} la p-value correspond à l'hypothèse de non-infériorité avec une marge de non-infériorité de 4,0 lettres.							

Figure 2 Variation moyenne de l'acuité visuelle à la semaine 100 par rapport à l'inclusion dans les études KESTREL et KITE

KESTREL



KITE



Dans les études KESTREL et KITE, les gains d'acuité visuelle ont été atteints avec respectivement 55% et 50% des patients traités par Beovu toutes les 12 semaines à la semaine 52, et avec respectivement 44% et 37% des patients traités par Beovu toutes les 12 semaines ou toutes les 12 à 16 semaines à la semaine 100. Lors du premier intervalle de 12 semaines, parmi les patients pouvant être maintenus dans un régime d'administration toutes les 12 semaines, approximativement 70% ont été maintenus au moins à cet intervalle de 12 semaines à la semaine 100 dans les deux études. Dans l'étude KITE, 25% des patients étaient traités par Beovu toutes les 16 semaines à la semaine 100.

Les effets du traitement dans les sous-groupes évalués (tels que l'âge, le sexe, l'HbA1c initiale, l'acuité visuelle initiale, l'épaisseur centrale de la rétine initiale, le type de lésion d'OMD, la durée de l'OMD depuis le diagnostic, la présence de fluide rétinien) dans chaque étude étaient généralement cohérents avec les résultats obtenus sur l'ensemble des populations.

Dans les études KESTREL et KITE, l'activité de la maladie était évaluée tout au long des études selon la variation de l'acuité visuelle et/ou les critères anatomiques, incluant l'ECR et/ou la présence de fluides FIR/FSR. La réduction de l'ECR par rapport aux valeurs à l'inclusion a été maintenue jusqu'à la semaine 100. A la semaine 100, la proportion de patients avec la présence de fluides FIR/FSR était inférieure chez les patients traités par Beovu (42% KESTREL et 41% KITE) par rapport aux patients traités par aflibercept 2 mg (54% KESTREL et 57% KITE).

Le score de sévérité de la rétinopathie diabétique (DRSS) a été évalué dans les études KESTREL et KITE. A l'inclusion, 98,1% des patients KESTREL et KITE avaient des scores DRSS quantifiables. Sur la base de l'analyse groupée, Beovu a montré une non-infériorité par rapport à aflibercept 2 mg sur la proportion de sujets présentant une amélioration d'au moins 2 stades du score DRSS à la semaine 52 par rapport à l'inclusion, avec une marge de non-infériorité de 10%. Les proportions estimées étaient de 28,9% et 24,9% pour Beovu et aflibercept 2 mg respectivement, avec une différence entre les traitements de 4,0% (IC 95%: [-0,6 ; 8,6]). A la semaine 100, la proportion de patients présentant une amélioration ≥ 2 stades du score DRSS par rapport à l'inclusion était de 32,8% avec Beovu et 29,3% avec aflibercept 2 mg dans l'étude KESTREL et de 35,8% avec Beovu et 31,1% avec aflibercept 2 mg dans l'étude KITE.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Beovu dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans la

DMLA néovasculaire et l'OMD (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Beovu est administré directement dans le vitré pour exercer son action locale dans l'œil.

Absorption et distribution

Après une administration intravitréenne de 6 mg de brolucizumab par œil à des patients atteints de DMLA néovasculaire, la moyenne géométrique de la C_{max} de brolucizumab libre dans le plasma était de 49,0 ng/ml (intervalle : 8,97 à 548 ng/ml) et était atteinte en 1 jour.

Biotransformation et élimination

Brolucizumab est un fragment d'anticorps monoclonal et aucune étude sur le métabolisme n'a été conduite. De par sa nature de fragment d'anticorps à simple chaîne, le brolucizumab libre devrait être éliminé tant en se liant au VEGF endogène libre, que par élimination rénale passive et par catabolisme protéolytique.

Après les injections intravitréennes, le brolucizumab était éliminé avec une demi-vie systémique apparente de $4,3 \pm 1,9$ jours. Les concentrations étaient généralement proches ou inférieures à la limite de détection ($< 0,5$ ng/ml) environ 4 semaines après l'administration chez la plupart des patients ($< 0,5$ ng/ml). Brolucizumab ne s'est pas accumulé dans le sérum lors de l'administration intravitréenne toutes les 4 semaines.

Populations particulières

Personnes âgées

Dans une étude menée sur 22 patients âgés de 65 à 74 ans, 18 patients âgés de 75 à 84 ans et 3 patients âgés de plus de 85 ans, après injection intravitréenne, aucune différence significative de pharmacocinétique systémique n'a été observée.

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique systémique du brolucizumab a été évaluée chez les patients atteints de DMLA néovasculaire présentant une fonction rénale normale (≥ 90 ml/min [$n=21$]), et présentant une insuffisance rénale légère (60 à < 90 ml/min [$n=22$]) ou modérée (30 à < 60 ml/min [$n=7$]). Bien que la clairance systémique moyenne chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée était généralement numériquement inférieure à celle des patients présentant une fonction rénale normale, aucun impact significatif issu de l'insuffisance rénale légère à modérée n'a été observé sur l'exposition systémique générale de brolucizumab. Aucun patient présentant une insuffisance rénale sévère (< 30 ml/min) n'a été étudié.

Insuffisance hépatique

Aucune étude n'a été conduite pour évaluer le brolucizumab chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Il n'est pas attendu qu'une insuffisance hépatique légère à sévère ait un impact sur l'exposition systémique générale au brolucizumab, car le métabolisme a lieu par protéolyse et ne dépend pas de la fonction hépatique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Aucune étude n'a été conduite sur le potentiel de carcinogénicité ou de mutagénicité du brolucizumab.

Chez des singes cynomolgus gravides, brolucizumab a été administré une fois toutes les 4 semaines par injection intravitréenne à des doses entraînant des expositions systémiques maximales 6 fois plus élevées que celles observées chez l'homme à la dose maximale recommandée (sur la base de la C_{max} sérique). Aucun impact sur le développement embryofœtal, sur la gestation ou la mise bas, sur la

survie, la croissance ou le développement postnatal de la progéniture n'a été observé. Néanmoins, compte-tenu de son effet pharmacologique, brolocizumab doit être considéré comme potentiellement tératogène et embryo-fœtotoxique.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Citrate de sodium
Sucrose
Polysorbate 80
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

Seringue préremplie : 2 ans
Flacon : 2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Seringue préremplie

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

Ne pas congeler.

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

Avant l'utilisation, l'emballage scellé pourra être conservé à température ambiante (en dessous de 25°C) pendant une durée maximale de 24 heures.

Flacon

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

Ne pas congeler.

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

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Seringue préremplie

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

Boîte de 1 seringue préremplie.

Flacon

0,23 ml de solution stérile dans un flacon en verre de 2 ml muni d'un bouchon en caoutchouc scellé avec un capuchon en aluminium muni d'un disque amovible en plastique violet.

Boîte de 1 flacon et 1 aiguille-filtre émoussée (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, 5 µm).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Seringue préremplie

La seringue préremplie contient une dose de produit supérieure à la dose recommandée de 6 mg. La totalité du volume extractible de la seringue préremplie (0,165 ml) ne doit pas être utilisée. Le volume excédentaire doit être éliminé avant l'injection. L'injection du volume total de la seringue préremplie peut entraîner un surdosage. Pour éliminer les bulles d'air en même temps que l'excédent de médicament, pousser lentement le piston jusqu'à aligner le plateau situé en dessous de la partie bombée de la butée en caoutchouc avec le trait de dose noir de la seringue (équivalent à 0,05 ml, soit 6 mg de brolucizumab).

La solution doit être inspectée visuellement au moment de sa sortie du réfrigérateur et avant administration. Si des particules ou un trouble sont visibles, la seringue préremplie ne doit pas être utilisée et une procédure appropriée de remplacement doit être suivie.

La seringue préremplie est stérile et à usage unique seulement. Ne pas utiliser si l'emballage ou la seringue préremplie sont endommagés ou si la date de péremption est dépassée. Des instructions d'utilisation détaillées sont fournies dans la notice d'utilisation.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Flacon

Le flacon contient une dose de produit supérieure à la dose recommandée de 6 mg. La totalité du volume extractible du flacon (0,23 ml) ne doit pas être utilisée. Le volume excédentaire doit être éliminé avant l'injection. L'injection du volume total du flacon peut entraîner un surdosage. La dose à injecter doit être ajustée au repère 0,05 ml, soit 6 mg de brolucizumab.

La solution doit être inspectée visuellement au moment de sa sortie du réfrigérateur et avant administration. Si des particules ou un trouble sont visibles, le flacon ne doit pas être utilisé, et une procédure appropriée de remplacement doit être suivie.

Le contenu du flacon et l'aiguille-filtre sont stériles et à usage unique seulement. Ne pas utiliser si l'emballage, le flacon et/ou l'aiguille-filtre sont endommagés ou si la date de péremption est dépassée. Des instructions d'utilisation détaillées sont fournies dans la notice d'utilisation.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

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

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

EU/1/19/1417/001-002

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

Date de première autorisation: 13 février 2020

Date du dernier renouvellement: 19 septembre 2024

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

- A. FABRICANT(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 SUBSTANCE ACTIVE 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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Autriche

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Viège
Suisse

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

Solution injectable en seringue préremplie

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
90429 Nürnberg
Allemagne

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

Solution injectable

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
90429 Nürnberg
Allemagne

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

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

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

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

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

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

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

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

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

• Plan de gestion des risques (PGR)

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

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 dans chaque Etat Membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché fera valider avec l'Autorité Nationale Compétente le matériel éducationnel.

Après discussion et en accord avec l'Autorité Nationale Compétente de chaque Etat Membre dans lequel Beovu est commercialisé, le titulaire de l'AMM doit s'assurer que tous les ophtalmologistes susceptibles d'utiliser Beovu ont reçu un guide d'information patient sous formats écrit et audio, contenant les éléments clés suivants :

- Qu'est-ce que la dégénérescence maculaire liée à l'âge néovasculaire (humide) et l'œdème maculaire diabétique ;
- Qu'est-ce que Beovu, comment agit-il, comment est-il administré et qu'attendre du traitement
- Quelles sont les étapes suivant un traitement par Beovu ;

- Description des risques, incluant augmentation de la pression intraoculaire, inflammation intraoculaire, vascularite rétinienne et/ou occlusion vasculaire rétinienne, décollement de la rétine, déchirure rétinienne et endophtalmie, et leurs signes clés et symptômes ; signes et symptômes d'immunogénicité ;
- Recommandations sur le suivi et les examens requis : après injection intravitréenne : contrôle de l'augmentation de la pression intraoculaire et perfusion du nerf optique ;
- Quand et comment consulter d'urgence un professionnel de santé

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**CARTON – SERINGUE PRÉREMPLIE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Beovu 120 mg/ml solution injectable en seringue préremplie
brolucizumab

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

Chaque seringue préremplie de 0,165 ml de solution contient 19,8 mg de brolucizumab (120 mg/ml).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient : citrate de sodium, sucrose, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

1 seringue préremplie de 0,165 ml
Délivre une dose unique de 6 mg/0,05 ml.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intravitréenne
Réservé à l'usage unique.
Après ouverture de l'emballage scellé stérile, procéder dans des conditions d'asepsie.
Ajuster la dose au repère 0,05 ml.
Éliminer le volume excédentaire avant l'injection.

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

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

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

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver la seringue préremplie dans son emballage scellé et dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

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

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

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

EU/1/19/1417/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

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

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

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTIQUETTE DÉTACHABLE FIXÉE SUR LA FACE INTERNE DU CARTON – SERINGUE PRÉREMPLIE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Beovu

2. DATE DE PÉREMPTION

EXP

3. NUMÉRO DU LOT

Lot

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

EMBALLAGE THERMOFORME - SERINGUE PREEMPLIE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Beovu 120 mg/ml solution injectable en seringue preemplie
brolucizumab

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

Novartis Europharm Limited

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRE

0,165 ml

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

ÉTIQUETTE - SERINGUE PRÉREMPLIE

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

Beovu 120 mg/ml solution injectable
brolocizumab
Voie intravitréenne

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

19,8 mg/0,165 ml

6. AUTRE

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

Beovu 120 mg/ml solution injectable
brolucizumab

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

Chaque flacon de 0,23 ml de solution contient 27,6 mg de brolucizumab (120 mg/ml).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient : citrate de sodium, sucrose, polysorbate 80, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

1 flacon de 0,23 ml, 1 aiguille-filtre.
Délivre une dose unique de 6 mg/0,05 ml.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intravitréenne.
Réservé à l'usage unique.
Après ouverture du flacon, procéder sous conditions aseptiques.
Ajuster la dose à 0,05 ml.
Éliminer le volume excédentaire avant l'injection.

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

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

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

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

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

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

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

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

EU/1/19/1417/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

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

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

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

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

ÉTIQUETTE - FLACON

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

Beovu 120 mg/ml solution injectable
brolocizumab
Voie intravitréenne

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

27,6 mg/0,23 ml

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice: Information du patient

Beovu 120 mg/ml solution injectable en seringue préremplie brolucizumab

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.

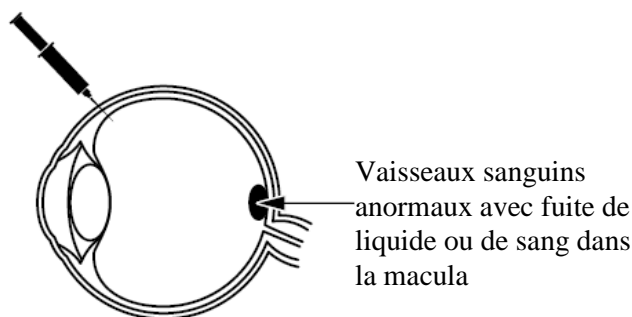
Que contient cette notice?:

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

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

Qu'est-ce que Beovu

Beovu contient une substance active appelée brolucizumab, qui appartient à un groupe de médicaments appelés médicaments contre la néovascularisation. Beovu est injecté dans votre œil par votre médecin pour traiter des pathologies oculaires pouvant impacter votre vision.



Dans quels cas Beovu est-il utilisé

Beovu est utilisé chez les adultes pour traiter des pathologies oculaires, qui apparaissent lorsque des vaisseaux sanguins anormaux se forment et se développent sous la macula. La macula, qui est dans la partie arrière de l'œil, permet une vision fine. Ces vaisseaux sanguins anormaux peuvent entraîner une fuite de liquide ou de sang dans l'œil et interférer avec la fonction de la macula et conduire à des maladies pouvant entraîner une diminution de la vision, telles que :

- la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) néovasculaire (humide)
- l'œdème maculaire diabétique (OMD)

Quel est le mécanisme d'action de Beovu

Beovu peut ralentir la progression de la maladie et ainsi maintenir, voire améliorer votre vision.

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

Beovu ne doit pas vous être administré :

- si vous êtes allergique au brolucizumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous avez une infection active ou suspectée dans ou autour de l'œil.
- si vous présentez des douleurs ou une rougeur de l'œil (inflammation oculaire).

Si l'une de ces situations vous concerne, parlez-en à votre médecin. Beovu ne doit pas vous être administré.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant que Beovu ne vous soit administré si l'une de ces situations vous concerne :

- si vous présentez un glaucome (une pathologie oculaire généralement causée par une pression élevée dans l'œil).
- si vous avez des antécédents de visions de flashes lumineux ou de corps flottants, et si vous voyez soudainement des corps flottants en plus grand nombre ou de plus grosse taille.
- si une opération chirurgicale a été ou doit être pratiquée sur votre œil dans les 4 semaines précédentes ou à venir.
- si vous avez déjà eu une maladie oculaire ou un traitement ophtalmique.
- si vous avez des antécédents de perte de vision soudaine due à une obstruction des vaisseaux sanguins à l'arrière de l'œil (occlusion vasculaire rétinienne) ou à une inflammation des vaisseaux sanguins à l'arrière de l'œil (vascularite rétinienne) au cours de l'année précédente.

Adressez-vous immédiatement à votre médecin si vous :

- développez une rougeur de l'œil, une douleur dans l'œil, une gêne accrue, une rougeur de l'œil s'aggravant, une vision diminuée ou floue, un nombre augmenté de petites taches dans votre champ visuel, une sensibilité accrue à la lumière.
- avez soudainement une perte de la vision, qui pourrait être le signe d'une occlusion vasculaire rétinienne.

Tout symptôme mentionné ci-dessus peut amener votre médecin à interrompre votre traitement par Beovu.

De plus, il est important pour vous de savoir que :

- la sécurité et l'efficacité de Beovu, lorsqu'il est administré dans les deux yeux en même temps, n'ont pas été étudiées et une telle utilisation peut entraîner une augmentation du risque d'effets indésirables.
- des injections de Beovu peuvent causer une augmentation de la pression de l'œil (pression intraoculaire) chez certains patients dans les 30 minutes suivant l'injection. Votre médecin surveillera cela après chaque injection.
- votre médecin vérifiera si vous présentez d'autres facteurs de risque qui peuvent augmenter le risque de déchirure ou de décollement de l'une des couches situées à l'arrière de l'œil (décollement ou déchirure de la rétine, et décollement ou déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien). Dans ce cas, Beovu devra être administré avec précaution.

L'utilisation systémique d'inhibiteurs du VEGF, substances similaires à celles contenues dans Beovu, est potentiellement associée à un risque de formation de caillots sanguins dans les vaisseaux sanguins (événements artériels thromboemboliques), qui peuvent entraîner une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral. Il existe un risque théorique de survenue de ces événements après injection de Beovu dans l'œil.

Enfants et adolescents

Beovu n'est pas utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Beovu

Informez votre médecin si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant que ce médicament vous soit administré.

L'allaitement n'est pas recommandé durant le traitement par Beovu et jusqu'à un mois après l'arrêt de traitement par Beovu, car on ne sait pas si Beovu passe dans le lait maternel.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à un mois après l'arrêt de traitement par Beovu. Si vous tombez enceinte ou pensez être enceinte durant le traitement, parlez-en immédiatement à votre médecin. Beovu ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que le bénéfice potentiel ne l'emporte sur le risque potentiel pour l'enfant à naître.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Après l'injection de Beovu, il est possible que vous présentiez des troubles temporaires de la vision (par exemple une vision floue). Ne conduisez pas et n'utilisez pas de machines tant que vos troubles visuels persistent.

Beovu contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Beovu contient des polysorbates

Ce médicament contient 0,01 mg de polysorbate 80 par dose (0,05 ml). Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques. Informez votre médecin si vous avez déjà présenté une allergie.

3. Comment Beovu est-il administré

A quelle dose et à quelle fréquence Beovu est-il administré

La dose recommandée est de 6 mg de brolucizumab.

DMLA néovasculaire (humide)

Initiation du traitement (aussi appelée phase d'induction du traitement)

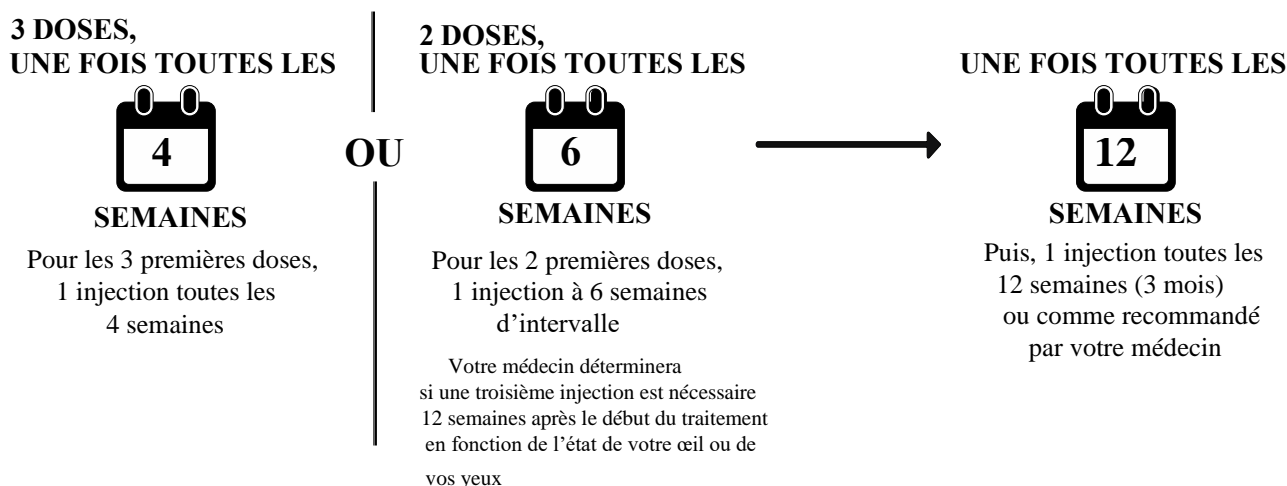
- Soit, vous allez être traité avec une injection tous les mois pendant les 3 premiers mois.
- Soit, vous pourrez être traité avec une injection à 6 semaines d'intervalle pour les deux premières doses. Votre médecin déterminera si une troisième injection est nécessaire 12 semaines après le début du traitement en fonction de l'état de votre œil ou de vos yeux.

Traitement d'entretien

- Après cela, vous pouvez recevoir une injection tous les 3 mois. Votre médecin déterminera votre intervalle de traitement selon l'état de votre œil ; certains patients auront besoin d'être traités tous les 2 mois. En fonction de l'état de votre œil, votre médecin peut étendre ou réduire l'intervalle de votre traitement de 1 mois maximum à la fois. Il existe des données limitées sur les intervalles de traitement supérieurs à 5 mois. L'intervalle de traitement entre deux doses de Beovu ne devra pas être de moins de 2 mois.

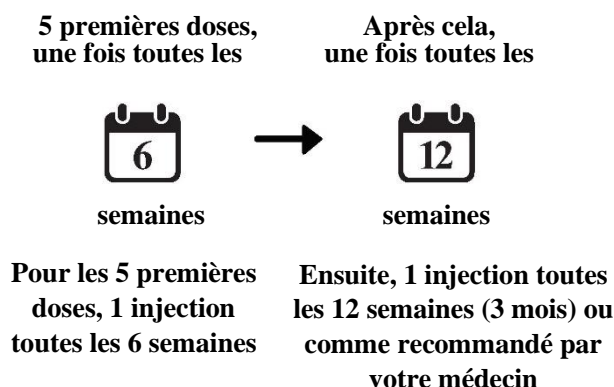
INITIATION DU TRAITEMENT (AUSSI APPELEE PHASE D'INDUCTION DU TRAITEMENT)

TRAITEMENT D'ENTRETIEN



OMD

- Vous allez être traité avec une injection toutes les 6 semaines pour les 5 premières injections.
- Après cela, vous pouvez recevoir une injection tous les 3 mois. Votre médecin ajustera l'intervalle de traitement selon l'état de votre œil. Certains patients pourront avoir besoin d'être traités tous les 2 mois. Certains patients pourront recevoir le traitement tous les 4 mois.



Mode d'administration

Beovu est administré par injection dans votre œil (utilisation intravitréenne) par un ophtalmologiste.

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

Combien de temps dure le traitement par Beovu

Beovu est utilisé pour traiter des maladies oculaires chroniques qui nécessitent un traitement à long terme, qui pourra durer plusieurs mois ou années. Votre médecin vérifiera que le traitement fonctionne pendant vos visites planifiées régulièrement. Votre médecin pourra aussi contrôler vos yeux entre les injections. Si vous avez des questions concernant la durée de votre traitement par Beovu, parlez-en à votre médecin.

Avant d'arrêter le traitement par Beovu

Parlez avec votre médecin avant d'arrêter votre traitement. L'arrêt du traitement peut augmenter le risque de perdre ou de diminuer votre vision.

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 avec l'injection de Beovu sont soit dus au médicament lui-même ou à la procédure d'injection et ils touchent principalement l'œil.

Certains effets indésirables peuvent être graves

Consultez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des effets indésirables suivants, car ils sont le signe de réactions allergiques, d'inflammations ou d'infections :

- une diminution soudaine ou un changement de votre vision
- une douleur, une sensation d'inconfort augmentée, une rougeur de l'œil aggravée

Si vous présentez un effet indésirable grave, **parlez-en immédiatement à votre médecin.**

Autres effets indésirables possibles

Les autres effets indésirables pouvant survenir après un traitement par Beovu sont décrits ci-dessous.

La majorité des effets indésirables sont d'intensité légère à modérée et disparaissent généralement dans la semaine suivant l'injection.

Si ces effets indésirables s'aggravent, parlez-en à votre médecin.

Fréquents : pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10

- inflammation de la couche intermédiaire de la structure de l'œil (uvéïte)
- décollement entre la substance gélatineuse à l'intérieur de l'œil et la rétine (décollement du vitré)
- déchirure de la rétine (la partie située à l'arrière de l'œil qui détecte la lumière) ou de l'une de ses couches (déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien)
- réduction de la netteté de la vision (acuité visuelle diminuée)
- saignement dans la rétine (hémorragie rétinienne)
- inflammation de l'iris, la partie colorée de l'œil (iritis)
- inflammation dans l'iris et son tissu adjacent dans l'œil (iridocyclite)

- perte soudaine de vision suite à l'obstruction des vaisseaux sanguins situés à l'arrière de l'œil (occlusion vasculaire rétinienne)
- saignement dans l'œil (hémorragie vitrénne)
- opacification du cristallin de l'œil (cataracte)
- saignement de petits vaisseaux sanguins situés dans la couche extérieure de l'œil (hémorragie conjonctivale)
- petites particules ou taches dans le champ visuel (corps flottants vitréens)
- douleur oculaire
- augmentation de la pression à l'intérieur de l'œil (augmentation de la pression intraoculaire)
- rougeur dans la partie blanche de l'œil (conjonctivite)
- vision floue ou trouble
- lésion de la cornée, la couche transparente du globe oculaire qui recouvre l'iris (abrasion de la cornée)
- atteinte de la couche transparente du globe oculaire qui recouvre l'iris (kératite ponctuée)
- réactions allergiques (hypersensibilité)

Peu fréquents : *pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100*

- inflammation sévère à l'intérieur de l'œil (endophtalmie)
- cécité
- perte soudaine de la vision suite au blocage d'une artère dans l'œil (occlusion artérielle rétinienne)
- décollement de la rétine
- rougeur de l'œil (hyperhémie conjonctivale)
- augmentation de la production de larmes (larmolement augmenté)
- sensation anormale dans l'œil
- décollement de l'une des couches de la rétine (décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien)
- inflammation de la substance gélatineuse à l'intérieur de l'œil (inflammation du vitré)
- inflammation du devant de l'œil (inflammation ou effet Tyndall dans la chambre antérieure)
- gonflement de la cornée, la couche transparente du globe oculaire (œdème de la cornée)
- inflammation des vaisseaux sanguins à l'arrière de l'œil (vascularite rétinienne)
- inflammation de la couche blanche externe de l'œil (sclérite)

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 Beovu

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 après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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

Ne pas congeler.

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

Avant l'utilisation, l'emballage non ouvert contenant la seringue préremplie pourra être conservé à température ambiante (en dessous de 25°C) pendant une durée maximale de 24 heures.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Beovu

- La substance active est brolucizumab. Un ml de solution injectable contient 120 mg de brolucizumab. Chaque seringue préremplie contient 19,8 mg de brolucizumab dans 0,165 ml de solution. Cette quantité est suffisante pour permettre de délivrer une dose unique de 0,05 ml de solution contenant 6 mg de brolucizumab.
- Les autres composants sont : citrate de sodium, sucrose, polysorbate 80, eau pour préparations injectables (voir rubrique 2).

Comment se présente Beovu et contenu de l'emballage extérieur

Beovu 120 mg/ml solution injectable en seringue préremplie (injection) est une solution aqueuse, limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune-brun.

Boîte de 1 seringue préremplie à usage unique seulement.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
90429 Nürnberg
Allemagne

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

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

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'information

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

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

Instructions d'utilisation de la seringue préremplie

Conservation et inspection



Conserver Beovu au réfrigérateur (2°C à 8°C). Ne pas congeler. Conserver la seringue préremplie dans son emballage fermé dans la boîte d'origine à l'abri de la lumière.



Avant l'utilisation, l'emballage non ouvert contenant la seringue préremplie de Beovu peut être conservé à température ambiante (en dessous de 25°C) pendant une durée maximale de 24 heures. Vérifier que le conditionnement contient une seringue préremplie stérile dans un emballage scellé. Après ouverture du blister, procéder sous conditions aseptiques.



Beovu est une solution aqueuse, limpide à légèrement opalescente, et incolore à légèrement jaune-brun.



La solution doit être inspectée visuellement au moment de sa sortie du réfrigérateur et avant administration. Si des particules ou un trouble sont visibles, la seringue préremplie ne doit pas être utilisée et une procédure appropriée de remplacement doit être suivie. La seringue préremplie est stérile et à usage unique seulement. Ne pas utiliser si l'emballage ou la seringue préremplie sont endommagés ou si la date de péremption est dépassée.

Comment préparer et administrer Beovu

La seringue préremplie contient une dose de produit supérieure à la dose recommandée de 6 mg. La totalité du volume extractible de la seringue préremplie (0,165 ml) ne doit pas être utilisée. Le volume excédentaire doit être éliminé avant l'injection. L'injection du volume total de la seringue préremplie peut entraîner un surdosage.

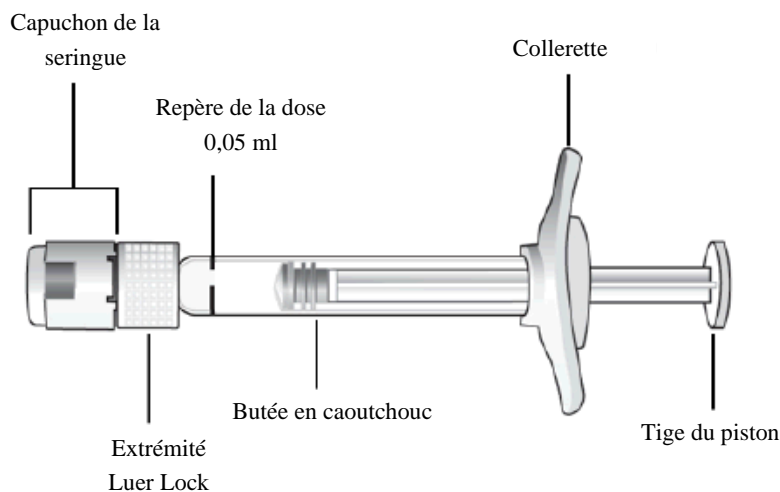
La procédure d'injection intravitréenne doit être réalisée en conditions d'asepsie, incluant la désinfection chirurgicale des mains, le port de gants stériles, l'utilisation d'un champ stérile et d'un spéculum à paupières stérile (ou équivalent) et l'équipement permettant d'effectuer une paracentèse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

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.

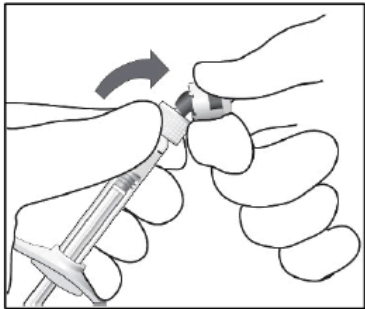
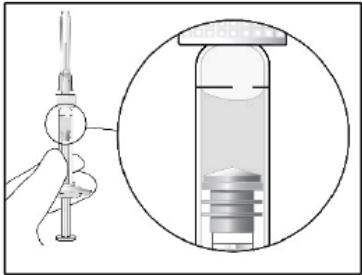
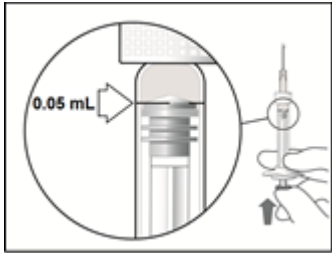
Pour l'injection intravitréenne, utiliser une aiguille d'injection stérile de 30G x ½". L'aiguille d'injection n'est pas incluse dans la boîte de Beovu.

S'assurer que l'injection est réalisée immédiatement après préparation de la dose (étape 5).

Note : La dose doit être ajustée à 0,05 ml.



Procédure d'injection

1.	Décoller le film protecteur de l'emballage contenant la seringue et, de manière aseptique, retirer la seringue.
2.	Casser (ne pas tourner ou tordre) le capuchon de la seringue.
	
3.	Fixer de manière aseptique et solidement une aiguille pour injection de 30G x 1/2" sur la seringue.
4.	Pour vérifier l'absence de bulles d'air, tenir la seringue en pointant l'aiguille vers le haut. Si des bulles d'air sont présentes, tapoter doucement la seringue avec votre doigt jusqu'à ce que les bulles remontent à la surface. Retirer délicatement le capuchon de l'aiguille en le tirant dans l'axe de l'aiguille.
	
5.	Tenir la seringue à la hauteur des yeux et pousser délicatement le piston jusqu'à aligner le plateau situé en dessous de la partie bombée de la butée en caoutchouc avec le trait de dose de 0,05 ml. Ceci permettra d'expulser l'air et l'excédent de solution et d'ajuster la dose au repère 0,05 ml. La seringue est prête pour l'injection.
	
6.	Injecter lentement jusqu'à ce que la butée en caoutchouc touche le fond de la seringue et délivre un volume de 0,05 ml. Contrôler la délivrance de la dose entière en vérifiant que la butée en caoutchouc a bien atteint le fond du cylindre de la seringue.

Note : Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Questions fréquemment posées et réponses

Question : Que faire si je ne peux pas retirer toutes les bulles d'air du liquide ?

Réponse : Il est important que le liquide ne contienne pas d'air. Cependant, les minuscules bulles d'air collées au bouchon ne se détachent généralement pas du bouchon durant l'injection et, par conséquent, n'affectent pas la dose injectée.

Notice: Information du patient

Beovu 120 mg/ml solution injectable brolucizumab

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

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

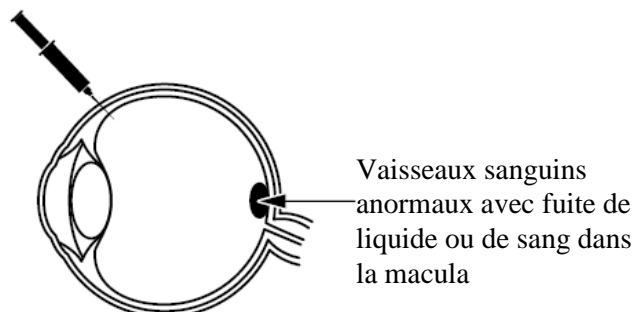
Que contient cette notice?:

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

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

Qu'est-ce que Beovu

Beovu contient une substance active appelée brolucizumab, qui appartient à un groupe de médicaments appelés médicaments contre la néovascularisation. Beovu est injecté dans votre œil par votre médecin pour traiter des pathologies oculaires pouvant impacter votre vision.



Dans quels cas Beovu est-il utilisé

Beovu est utilisé chez les adultes pour traiter des pathologies oculaires, qui apparaissent lorsque des vaisseaux sanguins anormaux se forment et se développent sous la macula. La macula, qui est dans la partie arrière de l'œil, permet une vision fine. Ces vaisseaux sanguins anormaux peuvent entraîner une fuite de liquide ou de sang dans l'œil et interférer avec la fonction de la macula et conduire à des maladies pouvant entraîner une diminution de la vision, telles que :

- la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) néovasculaire (humide)
- l'œdème maculaire diabétique (OMD)

Quel est le mécanisme d'action de Beovu

Beovu peut ralentir la progression de la maladie et ainsi maintenir, voire améliorer votre vision.

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

Beovu ne doit pas vous être administré :

- si vous êtes allergique au brolucizumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous avez une infection active ou suspectée dans ou autour de l'œil.
- si vous présentez des douleurs ou une rougeur de l'œil (inflammation oculaire).

Si l'une de ces situations vous concerne, parlez-en à votre médecin. Beovu ne doit pas vous être administré.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant que Beovu ne vous soit administré si l'une de ces situations vous concerne :

- si vous présentez un glaucome (une pathologie oculaire généralement causée par une pression élevée dans l'œil).
- si vous avez des antécédents de visions de flashes lumineux ou de corps flottants, et si vous voyez soudainement des corps flottants en plus grand nombre ou de plus grosse taille.
- si une opération chirurgicale a été ou doit être pratiquée sur votre œil dans les 4 semaines précédentes ou à venir.
- si vous avez déjà eu une maladie oculaire ou un traitement ophtalmique.
- si vous avez des antécédents de perte de vision soudaine due à une obstruction des vaisseaux sanguins à l'arrière de l'œil (occlusion vasculaire rétinienne) ou à une inflammation des vaisseaux sanguins à l'arrière de l'œil (vascularite rétinienne) au cours de l'année précédente.

Adressez-vous immédiatement à votre médecin si vous :

- développez une rougeur de l'œil, une douleur dans l'œil, une gêne accrue, une rougeur de l'œil s'aggravant, une vision diminuée ou floue, un nombre augmenté de petites taches dans votre champ visuel, une sensibilité accrue à la lumière.
- avez soudainement une perte de la vision, qui pourrait être le signe d'une occlusion vasculaire rétinienne.

Tout symptôme mentionné ci-dessus peut amener votre médecin à interrompre votre traitement par Beovu.

De plus, il est important pour vous de savoir que :

- la sécurité et l'efficacité de Beovu, lorsqu'il est administré dans les deux yeux en même temps, n'ont pas été étudiées et une telle utilisation peut entraîner une augmentation du risque d'effets indésirables.
- des injections de Beovu peuvent causer une augmentation de la pression de l'œil (pression intraoculaire) chez certains patients dans les 30 minutes suivant l'injection. Votre médecin surveillera cela après chaque injection.
- votre médecin vérifiera si vous présentez d'autres facteurs de risque qui peuvent augmenter le risque de déchirure ou de décollement de l'une des couches situées à l'arrière de l'œil (décollement ou déchirure de la rétine, et décollement ou déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien). Dans ce cas, Beovu devra être administré avec précaution.

L'utilisation systémique d'inhibiteurs du VEGF, substances similaires à celles contenues dans Beovu, est potentiellement associée à un risque de formation de caillots sanguins dans les vaisseaux sanguins (événements artériels thromboemboliques), qui peuvent entraîner une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral. Il existe un risque théorique de survenue de ces événements après injection de Beovu dans l'œil.

Enfants et adolescents

Beovu n'est pas utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Beovu

Informez votre médecin si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant que ce médicament vous soit administré.

L'allaitement n'est pas recommandé durant le traitement par Beovu et jusqu'à un mois après l'arrêt de traitement par Beovu, car on ne sait pas si Beovu passe dans le lait maternel.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à un mois après l'arrêt de traitement par Beovu. Si vous tombez enceinte ou pensez être enceinte durant le traitement, parlez-en immédiatement à votre médecin. Beovu ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que le bénéfice potentiel ne l'emporte sur le risque potentiel pour l'enfant à naître.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Après l'injection de Beovu, il est possible que vous présentiez des troubles temporaires de la vision (par exemple une vision floue). Ne conduisez pas et n'utilisez pas de machines tant que vos troubles visuels persistent.

Beovu contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Beovu contient des polysorbates

Ce médicament contient 0,01 mg de polysorbate 80 par dose (0,05 ml). Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques. Informez votre médecin si vous avez déjà présenté une allergie.

3. Comment Beovu est-il administré

A quelle dose et à quelle fréquence Beovu est-il administré

La dose recommandée est de 6 mg de brolucizumab.

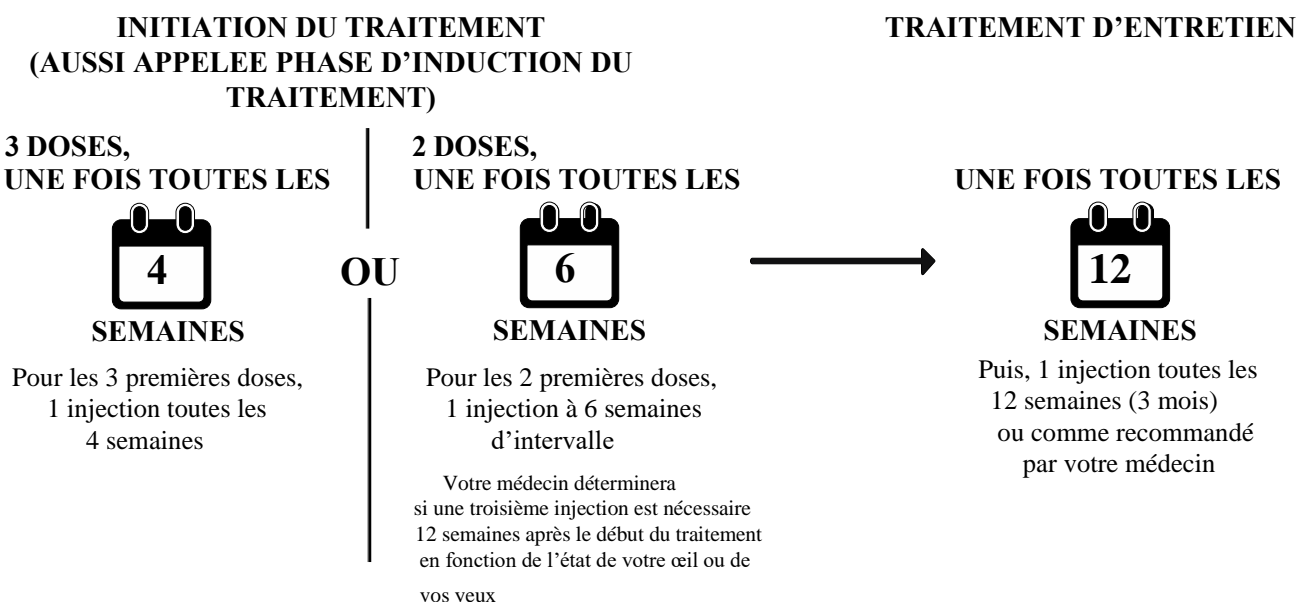
DMLA néovasculaire (humide)

Initiation du traitement (aussi appelée phase d'induction du traitement)

- Soit, vous allez être traité avec une injection tous les mois pendant les 3 premiers mois.
- Soit, vous pourrez être traité avec une injection à 6 semaines d'intervalle pour les deux premières doses. Votre médecin déterminera si une troisième injection est nécessaire 12 semaines après le début du traitement en fonction de l'état de votre oeil ou de vos yeux.

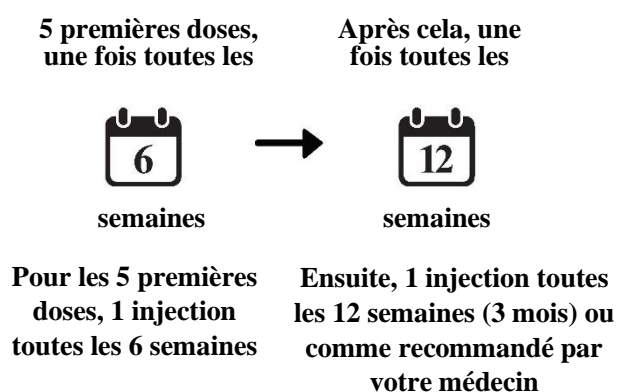
Traitement d'entretien

- Après cela, vous pouvez recevoir une injection tous les 3 mois. Votre médecin déterminera votre intervalle de traitement selon l'état de votre oeil ; certains patients auront besoin d'être traités tous les 2 mois. En fonction de l'état de votre oeil, votre médecin peut étendre ou réduire l'intervalle de votre traitement de 1 mois maximum à la fois. Il existe des données limitées sur les intervalles de traitement supérieurs à 5 mois. L'intervalle de traitement entre deux doses de Beovu ne devra pas être de moins de 2 mois.



OMD

- Vous allez être traité avec une injection toutes les 6 semaines pour les 5 premières injections.
- Après cela, vous pouvez recevoir une injection tous les 3 mois. Votre médecin ajustera l'intervalle de traitement selon l'état de votre oeil. Certains patients pourront avoir besoin d'être traités tous les 2 mois. Certains patients pourront recevoir le traitement tous les 4 mois.



Mode d'administration

Beovu est administré par injection dans votre œil (utilisation intravitréenne) par un ophtalmologiste.

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

Combien de temps dure le traitement par Beovu

Beovu est utilisé pour traiter des maladies oculaires chroniques qui nécessitent un traitement à long terme, qui pourra durer plusieurs mois ou années. Votre médecin vérifiera que le traitement fonctionne pendant vos visites planifiées régulièrement. Votre médecin pourra aussi contrôler vos yeux entre les injections. Si vous avez des questions concernant la durée de votre traitement par Beovu, parlez-en à votre médecin.

Avant d'arrêter le traitement par Beovu

Parlez avec votre médecin avant d'arrêter votre traitement. L'arrêt du traitement peut augmenter le risque de perdre ou de diminuer votre vision.

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 avec l'injection de Beovu sont soit dus au médicament lui-même ou à la procédure d'injection et ils touchent principalement l'œil.

Certains effets indésirables peuvent être graves

Consultez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des effets indésirables suivants, car ils sont le signe de réactions allergiques, d'inflammations ou d'infections :

- une diminution soudaine ou un changement de votre vision
- une douleur, une sensation d'inconfort augmentée, une rougeur de l'œil aggravée

Si vous présentez un effet indésirable grave, **parlez-en immédiatement à votre médecin.**

Autres effets indésirables possibles

Les autres effets indésirables pouvant survenir après un traitement par Beovu sont décrits ci-dessous.

La majorité des effets indésirables sont d'intensité légère à modérée et disparaissent généralement dans la semaine suivant l'injection.

Si ces effets indésirables s'aggravent, parlez-en à votre médecin.

Fréquents : pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10

- inflammation de la couche intermédiaire de la structure de l'œil (uvéite)
- décollement entre la substance gélatineuse à l'intérieur de l'œil et la rétine (décollement du vitré)
- déchirure de la rétine (la partie située à l'arrière de l'œil qui détecte la lumière) ou de l'une de ses couches (déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien)
- réduction de la netteté de la vision (acuité visuelle diminuée)
- saignement dans la rétine (hémorragie rétinienne)
- inflammation de l'iris, la partie colorée de l'œil (iritis)
- inflammation dans l'iris et son tissu adjacent dans l'œil (iridocyclite)

- perte soudaine de vision suite à l'obstruction des vaisseaux sanguins situés à l'arrière de l'œil (occlusion vasculaire rétinienne)
- saignement dans l'œil (hémorragie vitréenne)
- opacification du cristallin de l'œil (cataracte)
- saignement de petits vaisseaux sanguins situés dans la couche extérieure de l'œil (hémorragie conjonctivale)
- petites particules ou taches dans le champ visuel (corps flottants vitréens)
- douleur oculaire
- augmentation de la pression à l'intérieur de l'œil (augmentation de la pression intraoculaire)
- rougeur dans la partie blanche de l'œil (conjonctivite)
- vision floue ou trouble
- lésion de la cornée, la couche transparente du globe oculaire qui recouvre l'iris (abrasion de la cornée)
- atteinte de la couche transparente du globe oculaire qui recouvre l'iris (kératite ponctuée)
- réactions allergiques (hypersensibilité)

Peu fréquents : *pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100*

- inflammation sévère à l'intérieur de l'œil (endophtalmie)
- cécité
- perte soudaine de la vision suite au blocage d'une artère dans l'œil (occlusion artérielle rétinienne)
- décollement de la rétine
- rougeur de l'œil (hyperhémie conjonctivale)
- augmentation de la production de larmes (larmolement augmenté)
- sensation anormale dans l'œil
- décollement de l'une des couches de la rétine (décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien)
- inflammation de la substance gélatineuse à l'intérieur de l'œil (inflammation du vitré)
- inflammation du devant de l'œil (inflammation ou effet Tyndall dans la chambre antérieure)
- gonflement de la cornée, la couche transparente du globe oculaire (œdème de la cornée)
- inflammation des vaisseaux sanguins à l'arrière de l'œil (vascularite rétinienne)
- inflammation de la couche blanche externe de l'œil (sclérite)

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 Beovu

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 après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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

Ne pas congeler.

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

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

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Beovu

- La substance active est brolucizumab. Un ml de solution injectable contient 120 mg de brolucizumab. Chaque flacon contient 27,6 mg de brolucizumab dans 0,23 ml de solution. Cette quantité est suffisante pour permettre de délivrer une dose unique de 0,05 ml de solution contenant 6 mg de brolucizumab.
- Les autres composants sont : citrate de sodium, sucrose, polysorbate 80, eau pour préparations injectables (voir rubrique 2).

Comment se présente Beovu et contenu de l'emballage extérieur

Beovu 120 mg/ml solution injectable (injection) est une solution aqueuse, limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune-brun.

Boîte de 1 flacon et 1 aiguille-filtre émoussée (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, 5 µm) à usage unique seulement.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
90429 Nürnberg
Allemagne

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

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

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

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

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'information

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

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

Instructions d'utilisation du flacon

Conservation et inspection



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



Avant l'utilisation, le flacon de Beovu non ouvert peut être conservé à température ambiante (en dessous de 25°C) pendant une durée maximale de 24 heures. Après ouverture du flacon, procéder sous conditions aseptiques.



Beovu est une solution aqueuse, limpide à légèrement opalescente et incolore à légèrement jaune-brun.



La solution doit être inspectée visuellement au moment de sa sortie du réfrigérateur et avant administration. Si des particules ou un trouble sont visibles, le flacon ne doit pas être utilisé et une procédure appropriée de remplacement doit être suivie.

Le contenu du flacon et l'aiguille-filtre sont stériles et à usage unique seulement. Ne pas utiliser si l'emballage, le flacon ou l'aiguille-filtre sont endommagés ou si la date de péremption est dépassée.

Comment préparer et administrer Beovu

Le flacon contient une dose de produit supérieure à la dose recommandée de 6 mg. La totalité du volume extractible du flacon (0,23 ml) ne doit pas être utilisée. Le volume excédentaire doit être éliminé avant l'injection. L'injection du volume total du flacon peut entraîner un surdosage.

La procédure d'injection intravitréenne 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 l'équipement permettant d'effectuer une paracentèse stérile (si nécessaire).

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.

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

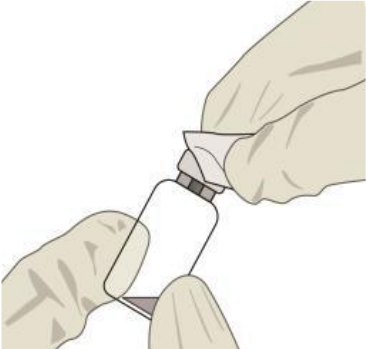
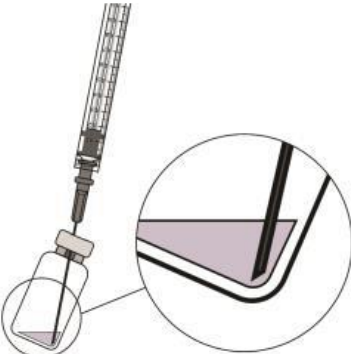

- Une aiguille pour injection stérile de 30G x ½".
- Une seringue stérile de 1 ml ayant une graduation à 0,05 ml.
- Une aiguille-filtre stérile de 5 µm (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm).

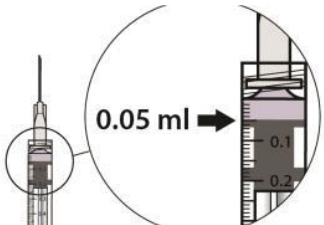
L'aiguille pour injection et la seringue ne sont pas inclus dans la boîte de Beovu.

S'assurer que l'injection est réalisée immédiatement après préparation de la dose (étape 8).

Note : La dose doit être ajustée à 0,05 ml.

Procédure d'injection

<p>1.</p> 	<p>Retirer le capuchon du flacon et nettoyer la partie extérieure du bouchon (par exemple avec un tampon imbibé d'alcool à 70%).</p>
<p>2.</p>	<p>Fixer l'aiguille-filtre sur une seringue de 1 ml en utilisant une technique aseptique.</p>
<p>3.</p>	<p>Enfoncer l'aiguille-filtre au centre du bouchon, jusqu'à ce que l'aiguille touche le fond du flacon</p>
<p>4.</p> 	<p>Pour prélever le liquide, tenir le flacon en position légèrement inclinée et prélever lentement le liquide du flacon et de l'aiguille-filtre. Veiller à tirer suffisamment sur la tige du piston en vidant le flacon pour vider complètement l'aiguille-filtre.</p>
<p>5.</p>	<p>Détacher l'aiguille-filtre de la seringue de manière aseptique et la jeter. L'aiguille-filtre ne doit pas être utilisée pour l'injection intravitréenne.</p>
<p>6.</p>	<p>Fixer fermement et de manière aseptique une aiguille pour injection de 30G x ½" sur la seringue.</p>
<p>7.</p> 	<p>Pour vérifier l'absence de bulles d'air, tenir la seringue en pointant l'aiguille vers le haut. Si des bulles d'air sont présentes, tapoter doucement la seringue avec votre doigt jusqu'à ce que les bulles remontent à la surface.</p>

<p>8.</p> 	<p>Tenir la seringue au niveau des yeux et pousser le piston avec précaution pour expulser l'air de la seringue en même temps que l'excédent de solution et ajuster la dose au repère 0,05 ml. La seringue est prête pour l'injection.</p>
<p>9.</p>	<p>Injecter lentement jusqu'à ce que la butée en caoutchouc touche le fond de la seringue et délivre un volume de 0,05 ml. Contrôler la délivrance de la dose entière en vérifiant que la butée en caoutchouc a bien atteint le fond du cylindre de la seringue.</p>

Note: Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Questions fréquemment posées et réponses

Question : Que faire si j'ai des difficultés à retirer suffisamment de liquide du flacon ?

Réponse : Ne pas secouer le flacon avant de retirer le liquide, mais laisser le liquide se déposer au fond du flacon. S'assurer que le flacon est dans une position verticale, légèrement inclinée. **Retirez lentement** le piston et attendre que le liquide apparaisse dans le cylindre de la seringue. Continuer à retirer lentement le liquide pour vider complètement le flacon et l'aiguille-filtre.

Question : Que faire si je ne peux pas retirer toutes les bulles d'air du liquide ?

Réponse : Il est important que le liquide ne contienne pas d'air. Cependant, les minuscules bulles d'air collées au bouchon ne se détachent généralement pas du bouchon durant l'injection et, par conséquent, n'affectent pas la dose injectée.