

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}**VISUDYNE***

Vertéporfine pour injection 15 mg / ampoule

Pour usage intraveineux

**Agent photosensibilisant pour la thérapie photodynamique de la
néovascularisation choroïdienne**

QLT Inc.
887, Great Northern Way
Vancouver (Colombie-Britannique)
Canada V5T 4T5

Distributeur :
Novartis Pharma Canada Inc.
2233 Argentia Road, East Tower, Suite 200
Mississauga, Canada
L5N 2X7

Date de rédaction :
31 mai 2000

Date de révision :
April 30, 2008

Numéro de contrôle de la présentation : 120652

VISUDYNE est une marque déposée

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	2
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	2
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	2
CONTRE-INDICATIONS	2
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	3
EFFETS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	15
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	16
Détermination de la dimension de la zone de traitement	17
Administration de la lumière	18
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	19
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	20
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	20
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	20
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	22
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	22
ESSAIS CLINIQUES	23
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	30
RÉFÉRENCES	35
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	37

VISUDYNE*

VERTÉPORFINE POUR INJECTION

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Perfusion intraveineuse	Poudre lyophilisée pour injection contenant 15 mg de vertéporfine par ampoule.	Palmitate d'ascorbyl, butylhydroxytoluène, phosphatidyl glycérol d'oeuf, dimyristoyl phosphatidyl choline, lactose. Cette liste est complète.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Le traitement à la VISUDYNE* est indiqué dans les cas d'une forme surtout classique de néovascularisation choroïdienne subfovéale chez les patients atteints :

- de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA);
- de myopie pathologique;
- d'histoplasmose oculaire présumée.

Pédiatrie : Aucune donnée n'est disponible.

Gériatrie : Environ 90 % des patients traités par VISUDYNE* dans le cadre d'études cliniques d'efficacité avaient plus de 65 ans. Plus les patients étaient âgés, plus on constatait une réduction des effets du traitement.

CONTRE-INDICATIONS

- Les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier ou des composants du récipient. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION et CONDITIONNEMENT de cette monographie.
- Les patients atteints de porphyrie.
- Les déficients hépatiques graves.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

VISUDYNE* (verteporfine) est un médicament à utiliser dans le cadre du traitement à la VISUDYNE*. Le traitement à la VISUDYNE* se déroule en deux étapes nécessitant d'abord l'injection de vertéporfine puis l'administration d'une lumière rouge non thermique.

PRÉCAUTIONS : L'application d'un traitement à la VISUDYNE* est réservée aux médecins qui ont une formation en matière de traitement de la néovascularisation choroïdienne subfovéale surtout classique par une thérapie photodynamique qui utilise la vertéporfine pour injection et les appareils laser spécifiés. Par suite de l'injection de VISUDYNE*, la photosensibilité résiduelle d'une durée de 48 heures ou plus pourrait entraîner la formation d'érythème ou de vésication lorsque la peau est exposée à la lumière du soleil ou à une forte lumière à l'intérieur.

L'usage de lasers incompatibles ne produisant pas les caractéristiques lumineuses exigées pour la photoactivation de VISUDYNE* pourrait entraîner un traitement incomplet dû à une photoactivation partielle de VISUDYNE*, un surtraitement dû à une suractivation de VISUDYNE* ou encore porter atteinte au tissu normal environnant.

Il faut avoir accès à des établissements et à du personnel capables de traiter toute complication découlant de l'intervention et d'assurer le traitement d'urgence de réactions allergiques à l'agent (consulter les renseignements sous «Cardiovasculaire» et «Immunitaire»).

Généralités

À la suite d'une injection de VISUDYNE*, les patients doivent éviter d'exposer leur peau et leurs yeux à l'ensoleillement direct et à une lumière intérieure vive pendant 2 jours. Si une chirurgie d'urgence est nécessaire dans les 48 heures suivant le traitement, protéger de la lumière intense le plus de tissu interne possible.

L'extravasation de VISUDYNE*, surtout si la zone affectée est exposée à la lumière, peut entraîner des symptômes graves de douleur, d'inflammation, d'enflure ou de décoloration au site d'injection.

En cas d'extravasation, arrêter la perfusion immédiatement. Il faut protéger soigneusement la zone d'extravasation contre la lumière directe jusqu'à ce que l'enflure et la décoloration se soient résorbées afin de prévenir une brûlure localisée, laquelle pourrait être grave. On devrait appliquer des compresses froides au site d'injection. Un traitement aux analgésiques peut être nécessaire pour soulager la douleur.

Il faut prendre les précautions d'usage au cours de la perfusion de VISUDYNE* afin d'éviter une extravasation. Les précautions d'usage comprennent ce qui suit, sans toutefois s'y limiter :

- une ligne de perfusion (IV) sans obstruction doit être prête avant de commencer la perfusion de VISUDYNE* et être surveillée de près;
- comme les parois veineuses peuvent être fragiles chez certains patients âgés, il est fortement recommandé de choisir la plus grosse veine du bras, de préférence l'antébrachiale, pour l'injection;
- éviter les petites veines sur le dos de la main.

Carcinogénèse et mutagenèse

Aucune étude n'a été effectuée pour évaluer le potentiel carcinogène de la vertéporfine.

La vertéporfine ne s'est pas révélée mutagène, en l'absence ou en présence de lumière, dans le cadre de recherches sur la mutagénicité microbienne, d'une synthèse d'ADN non programmée, de mutation ponctuelle chez les mammifères, d'aberration chromosomique et de la bioanalyse du micronoyau chez la souris.

En tant que catégorie, on a signalé que la thérapie photodynamique (TPD) endommage l'ADN, notamment des bris de brins d'ADN, des sites instables aux alcalis, la dégradation de l'ADN et des réticulations d'ADN et de protéines, pouvant résulter en aberrations chromosomiques, en échanges de chromatides soeurs et en mutations. De plus, on a établi la preuve que d'autres agents de thérapie photodynamique augmentent l'incidence d'échange de chromatides soeurs dans les cellules d'ovaire du hamster chinois (CHO) irradiées à l'aide de lumière visible et dans les fibroblastes du poumon du hamster chinois irradiés de lumière proche de l'ultraviolet, accroissent les mutations et la réticulation d'ADN et de protéines des cellules L5178 de souris et augmentent les bris de brins d'ADN dans les tumeurs épithéliales cervicales malignes chez l'humain, mais non dans les cellules normales. On n'a pas évalué la vertéporfine dans ces derniers systèmes. On ne connaît pas le potentiel de dommages à l'ADN que les agents de TPD représentent en matière de risque chez l'humain.

Aucun effet n'a été observé sur la reproduction des rats ou des rates à la suite de l'administration par voie intraveineuse de vertéporfine pour injection à des doses allant jusqu'à 10 mg/kg/jour (soit des doses 60 et 40 fois supérieures à l'exposition humaine de 6 mg/m² en fonction de la surface sous la courbe extrapolée à l'infini des rats et des rates, respectivement). Les mâles ont reçu les doses 28 jours avant la période d'accouplement et au cours de cette période, jusqu'à la nécropsie (environ 60 jours). Les femelles ont reçu les doses pendant 14 jours avant la période d'accouplement et au cours de cette période, jusqu'au 7^e jour de la période de gestation.

Cardiovasculaire

On a signalé des cas de douleur thoracique, de réactions vaso-vagales et d'hypersensibilité pouvant, dans de rares cas, être graves. Les réactions vaso-vagales et d'hypersensibilité ont été associées à des symptômes généraux, notamment la syncope, la sudation, les étourdissements, les éruptions cutanées, la dyspnée, les bouffées vasomotrices et des

changements de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque. Ces réactions peuvent être associées à l'activation du complément (consulter les renseignements sous «**Immunitaire**»).

Hépatique/biliaire/pancréatique

La prudence est de rigueur en matière d'application d'un traitement à la VISUDYNE* chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique modérée ou d'obstruction biliaire, en l'absence de résultats cliniques visant l'administration de vertéporfine à ces patients.

Immunitaire

VISUDYNE* administrée à plus de 5 fois la concentration plasmatique maximale prévue chez des patients traités a entraîné un faible niveau d'activation du complément du sang humain *in vitro*. VISUDYNE* a entraîné une augmentation concentration-dépendante d'activation du complément du sang humain *in vitro*. À une concentration de 10 µg/mL (environ 5 fois la concentration plasmatique prévue chez des patients humains), on a observé une activation légère ou modérée du complément. À une concentration de 100 µg/mL, l'activation du complément était significative. On a observé des signes (douleur thoracique, syncope, dyspnée et bouffées vasomotrices, consulter les renseignements sous «**Cardiovasculaire**») correspondant à l'activation du complément chez plus de 1 % des patients ayant reçu VISUDYNE*. On recommande de surveiller les patients pendant la perfusion de VISUDYNE* et de les garder sous observation pendant au moins 30 minutes après la perfusion.

Angiographie à la fluorescéine : Il faut observer les précautions d'usage visant l'angiographie à la fluorescéine. En raison de certains états médicaux (comme une grossesse ou une allergie à la fluorescéine), l'ophtalmologiste peut juger une injection de fluorescéine peu avisée dans certains cas particuliers. Des réactions graves provoquant une crise cardiaque, un accident vasculaire cérébral ou la mort peuvent se produire chez 1 patient sur 225 000 environ. Les réactions sont généralement légères; il s'agit de nausées et de vomissements temporaires chez quelques patients et d'éruptions cutanées, d'urticaire ou de respiration sifflante dans environ 1 % des cas.

Ophtalmologique

Ne pas administrer un autre traitement aux patients accusant une baisse marquée de l'acuité visuelle, équivalant à 4 lignes ou plus, au cours de la semaine suivant le traitement, du moins jusqu'à ce que leur acuité visuelle soit complètement rétablie aux niveaux antérieurs au traitement et que les avantages et risques potentiels de traitements subséquents soient soigneusement pesés par le médecin traitant.

À la suite d'une thérapie par VISUDYNE*, les patients peuvent subir des troubles passagers de la vue, dont une vision anormale, une baisse de vision ou des lacunes du champ visuel pouvant nuire à leur capacité de conduire ou d'opérer de la machinerie. On recommande d'indiquer aux patients de s'abstenir de conduire ou d'opérer de la machinerie tant que ces symptômes persistent.

Les patients présentent une photosensibilité temporaire au cours des 2 jours suivant la perfusion. Durant cette période, ils devront protéger leurs yeux de l'ensoleillement direct ou d'une lumière intérieure vive. Consulter les renseignements sous «**Peau**».

Considérations périopératoires

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on envisage d'administrer un traitement par VISUDYNE* sous anesthésie générale. On ne dispose d'aucune donnée clinique associée à l'administration de VISUDYNE* à des patients anesthésiés. La vertéporfine administrée par injection bolus à une dose plus de 10 fois supérieure à des cochons anesthésiés a provoqué des effets hémodynamiques graves, y compris la mort, le résultat probable d'une activation du complément. Ces effets, réduits ou abolis par un prétraitement antihistaminique, n'ont pas été observés chez les cochons conscients non anesthésiés ou chez les autres espèces, en état de conscience ou soumis à une anesthésie générale. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on envisage d'administrer un traitement par VISUDYNE* sous anesthésie générale.

Fonction sexuelle/reproduction

Aucun effet n'a été observé sur la reproduction des rats ou des rates à la suite de l'administration par voie intraveineuse de vertéporfine pour injection à des doses allant jusqu'à 10 mg/kg/jour (des doses environ 60 et 40 fois supérieures à l'exposition humaine de 6 mg/m² en fonction de la surface sous la courbe extrapolée à l'infini [SSC_{inf}] des rats et des rates, respectivement). Les mâles ont reçu les doses 28 jours avant la période d'accouplement et au cours de cette période, jusqu'à la nécropsie (environ 60 jours). Les femelles ont reçu les doses pendant 14 jours avant la période d'accouplement et au cours de cette période, jusqu'au 7^e jour de la période de gestation.

Peau

Après l'administration de VISUDYNE*, les patients présentent une photosensibilité temporaire au cours des 2 jours suivant la perfusion. Durant cette période, ils devront protéger leur peau, leurs yeux et autres organes de l'ensoleillement direct ou d'une lumière intérieure vive. Ceci comprend, entre autres, les salons de bronzage, un éclairage halogène vif et l'éclairage ultra-puissant des salles d'opérations chirurgicales ou des cabinets dentaires. Il faut éviter toute exposition prolongée à la lumière émise par les dispositifs médicaux lumineux, notamment celle des sphygmo-oxymètres, pendant les 48 premières heures suivant l'administration de VISUDYNE*.

Les patients qui doivent sortir à la lumière du jour au cours des 2 jours suivant un traitement devront porter des vêtements protecteurs et des lunettes de soleil sombres pour se protéger entièrement la peau et les yeux. Les écrans solaires UV n'offrent pas une protection efficace contre les réactions de photosensibilité, car la lumière visible peut provoquer une photoactivation de résidus médicamenteux dans la peau.

Les patients ne doivent pas rester dans le noir. Il faut les encourager à exposer leur peau à la lumière ambiante intérieure, car celle-ci aidera à désactiver le médicament dans la peau par un procédé appelé photo-décoloration.

Populations particulières

Femmes enceintes : Il n'existe pas d'études adéquates et bien contrôlées chez les femmes enceintes. Il ne faut utiliser VISUDYNE* durant la grossesse que si le bienfait dépasse le risque potentiel pour le fœtus.

Effets tératogènes : Les fœtus de rates auxquelles on a administré 10 mg/kg/jour ou plus de vertéporfine pour injection par voie intraveineuse (environ 40 fois la dose humaine de 6 mg/m² en fonction de la SSC_{inf} chez la rate) présentaient des incidences supérieures d'anophtalmie/microphtalmie. Les fœtus de rates auxquelles on a administré 25 mg/kg/jour (environ 125 fois la dose humaine de 6 mg/m² en fonction de la SSC_{inf} chez la rate) présentaient des incidences supérieures de côtes ondulées et de modifications fœtales.

Chez les lapines gestantes, des baisses de gain pondéral et de la consommation alimentaire ont été observées chez les animaux auxquels 10 mg/kg/jour de vertéporfine pour injection ont été administrés par voie intraveineuse durant l'organogenèse. La dose sans effet nocif observé était de 3 mg/kg/jour pour la toxicité maternelle (environ 7 fois la dose humaine de 6 mg/m² en fonction de la surface corporelle). Aucune tératogénicité n'a été observée chez les lapines, même à des doses allant jusqu'à 10 mg/kg/jour.

Femmes qui allaitent : On a observé de la vertéporfine et son métabolite diacide dans le lait maternel d'une femme après une perfusion de 6 mg/m². Les niveaux de lait maternel avec vertéporfine atteignaient jusqu'à 66 % des niveaux plasmatiques correspondants et ont descendu sous le seuil de la quantification (2 ng/mL) dans les 24 heures qui ont suivi. Le métabolite diacide a affiché des concentrations de pointe inférieures, mais il a persisté pendant au moins 48 heures. Comme les effets de la vertéporfine et de son métabolite chez les nouveau-nés sont inconnus, on devrait interrompre l'allaitement ou retarder le traitement en tenant compte des risques d'un traitement différé pour la mère. Les mères devraient s'abstenir d'allaiter pendant 96 heures auprès un traitement par VISUDYNE*.

Pédiatrie : L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les enfants.

Gériatrie : Environ 90 % des patients traités par VISUDYNE* dans le cadre d'études cliniques d'efficacité avaient plus de 65 ans. Plus les patients étaient âgés, plus on constatait une réduction des effets du traitement.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables du médicament qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des

essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables du médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Lors d'essais cliniques aléatoires de néovascularisation choroïdienne, surtout chez les patients atteints de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), les effets indésirables le plus souvent signalés dans le cadre du traitement à la VISUDYNE* (vertéporfine pour injection) sont des réactions au site d'injection (dont la douleur, un oedème, l'inflammation, l'extravasation, les éruptions cutanées et, plus rarement, une hémorragie et une décoloration) et les troubles de la vue (vision floue, éclairs lumineux, baisse de l'acuité visuelle et lacunes du champ visuel, notamment des halos gris ou noirs, un scotome et des points noirs). Ces réactions se produisent chez 10 à 30 % des patients atteints de DMLA.

Une baisse grave de l'acuité visuelle, équivalant à 4 lignes ou plus, dans les 7 jours suivant la thérapie a été signalée selon une incidence d'environ 1 à 5 % chez les patients atteints de DMLA. Un recouvrement au moins partiel de la vision, défini par plus d'une ligne d'amélioration à la suite de la thérapie, a été observé chez la plupart des patients (environ 75 %).

Des réactions de photosensibilité sous forme de coups de soleil se sont habituellement produites après une exposition au soleil au cours des 2 premiers jours suivant le traitement, généralement dans les 24 heures suivant la perfusion de VISUDYNE*. L'incidence plus forte de douleur dorsale parmi le groupe traité par VISUDYNE* s'est produite surtout en cours de perfusion et elle n'a été associée à aucun signe évident d'hémolyse ou de réaction allergique et la douleur s'est habituellement dissipée à la fin de la perfusion.

Des réactions vaso-vagales et d'hypersensibilité peuvent se produire et, en de rares cas, peuvent être graves. Consulter les renseignements sous «**Mises en garde et précautions**», «**Cardiovasculaire**», et «**Immunitaire**».

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques

Le tableau 1 décrit les effets indésirables apparus sous traitement (effets indésirables du médicament) qui se sont manifestés à une fréquence de 1 % ou plus chez les groupes participant à l'essai clé de 24 mois à l'appui des trois indications (consulter la section ESSAIS CLINIQUES).

TABEAU 1. Sommaire des effets indésirables apparus sous traitement à un taux d'incidence de ≥ 1 % (NVC surtout classique due à la DMLA provenant des essais TAP, NVC due à la MP provenant de l'essai VIP portant sur la MP et NVC due à une HOP provenant de l'essai VOH)

SYSTÈME OU APPAREIL DE L'ORGANISME : Terme privilégié	% de patients				
	BPD OCR 002 A+B (DMLA)		BPD OCR 003 (MP)		BPD OCR 004 (HOP)
	VISUDYNE*	Placebo	VISUDYNE*	Placebo	VISUDYNE*
	(N = 159)	(N = 83)	(N = 81)	(N = 39)	(N = 26)

RG04009(3)
FRENCH VISUDYNE* (verteporfin for injection)
 Canadian Product Monograph

TOUT ÉVÉNEMENT ASSOCIÉ	49,1 %	37,3 %	30,9 %	33,3 %	34,6 %
ORGANISME COMPLET :					
Réaction allergique			1,2 %		
Asthénie	2,5 %		4,9 %		
Odeur corporelle			1,2 %		
Fièvre	1,3 %				
Céphalée	5,7 %	10,8 %	4,9 %	7,7 %	3,8 %
Douleur dorsale associée à la perfusion	3,1 %		1,2 %		
Décoloration au site d'injection	1,3 %		1,2 %		
Œdème au site d'injection	8,2 %		2,5 %		3,8 %
Extravasation au site d'injection	8,2 %	4,8 %	2,5 %	2,6 %	11,5 %
Hémorragie au site d'injection	2,5 %		1,2 %		
Hypersensibilité au site d'injection	1,3 %				
Inflammation au site d'injection	3,8 %		2,5 %		7,7 %
Douleur au site d'injection	9,4 %		6,2 %	2,6 %	11,5 %
Réaction au site d'injection					3,8 %
Douleur	3,1%				3,8 %
Réaction de photosensibilité	2,5%		3,7 %		
SYSTÈME CARDIO-VASCULAIRE :					
Hypertension	1,9 %		1,2 %		
Syncope					3,8 %
SYSTÈME DIGESTIF :					
Constipation	1,9 %				
Nausée	1,9 %	2,4 %	1,2 %		
SYSTÈME SANGUIN ET LYMPHATIQUE :					
Anémie	1,3 %	1,2 %			
Éosinophilie	1,3 %				
TROUBLES MÉTABOLIQUES ET NUTRITIONNELS :					
Hausse de la créatine	1,3 %	1,2 %			
Glycosurie	1,9 %				
Hypercholestéramie	1,9 %				
Cétose	1,3 %	2,4 %			
SYSTÈME MUSCULO-SQUELETTIQUE :					
Arthralgie					3,8 %
SYSTÈME NERVEUX :					
Vertige	1,3 %	1,2 %			
Hypo-esthésie	1,9 %				
SYSTÈME RESPIRATOIRE :					
Dyspnée	1,3 %		1,2 %		
PEAU ET ANNEXES CUTANÉES :					
Prurit			2,5 %	2,6 %	3,8 %
Éruption	1,3 %				

FABEAU 1. Sommaire des effets indésirables apparus sous traitement à un taux d'incidence de $\geq 1\%$ (NVC surtout classique due à la DMLA provenant des essais TAP, NVC due à la MP provenant de l'essai VIP portant sur la MP et NVC due à une HOP provenant de l'essai VOH)

SYSTÈME OU APPAREIL DE L'ORGANISME : Terme privilégié	% de patients				
	BPD OCR 002 A+B (DMLA)		BPD OCR 003 (MP)		BPD OCR 004 (HOP)
	VISUDYNE* (N = 159)	Placebo (N = 83)	VISUDYNE* (N = 81)	Placebo (N = 39)	VISUDYNE* (N = 26)
Troubles cutanés			1,2 %		
Urticaire			1,2 %		
SENS SPÉCIAUX : ^a					
Troubles oculaires			1,2 %		
Photophobie			2,5 %		
Vision anormale			1,2 %		
Baisse de vision			1,2 %		
SITE DE TRAITEMENT – OEIL : ^b					
Cataracte	1,3 %				
Conjonctivite	2,5 %	3,6 %	2,5 %		
Sécheresse oculaire			1,2 %		
Troubles oculaires			1,2 %		
Douleur oculaire	3,8 %	2,4 %			
Œdème facial			1,2 %	2,6 %	
Photophobie	1,3 %	1,2 %	2,5 %		
Trouble de la rétine					3,8 %
Vision anormale	3,1 %	3,6 %	3,7 %		7,7 %
Baisse de vision	5,0 %	1,2 %	11,1 %	10,3 %	3,8 %
Anomalie du champ visuel	4,4 %	1,2 %	3,7 %	5,1 %	3,8 %

^a Les sens spéciaux comprennent les réactions observées dans l'oeil non traité («l'autre oeil»).

^b Le site de traitement – oeil comprend les événements observés au site de l'oeil traité.

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques peu courants (< 1 %)

La présente section décrit les effets indésirables associés au traitement survenus à une fréquence inférieure à un pour cent, chez les sujets atteints de NVC surtout classique participant à l'essai clé de 24 mois. Aucun effet indésirable peu courant (<1 %) n'est survenu chez les patients atteints de myopie pathologique et d'histioplasmose oculaire. Les effets indésirables suivis d'un astérisque (*) se sont également manifestés chez les patients ayant reçu un placebo.

Les effets indésirables systémiques survenu chez un seul patient (<1 %) parmi ceux atteints de DMLA et traités par VISUDYNE* ont été les suivants : douleur abdominale*, blessure accidentelle, douleur thoracique, frissons, frissons et fièvre, syndrome de la grippe*, test de laboratoire anormal*, tachycardie, diarrhée*, dyspepsie*, carcinome gastro-intestinal,

hépatomégalie, hémorragie d'ulcère d'estomac, trouble de la langue, hypothyroïdisme, basophilie, dyscrasie sanguine, leucocytose, leucopénie, lymphocytose, diabète sucré, goutte, hyperglycémie*, hypoglycémie, hypokaliémie*, arthralgie*, dépression*, hypertension, névralgie, vertige, toux accrue*, pharyngite*, eczéma, décoloration de la peau, dysurie, métrorragie et miction fréquente.

Les effets indésirables survenus à une incidence de <1 % au site de traitement oculaire ont été les suivants : progression de la DMLA*, sécheresse oculaire*, troubles lacrymaux, hémorragie sous-rétinienne et trouble du corps vitré.

Les effets indésirables survenus à une incidence de <1 % dans l'autre oeil ont été les suivants : cataracte, troubles lacrymaux, photophobie* et baisse de vision.

Les effets suivants ont également été signalés dans le cadre d'autres études cliniques : décollement de la rétine (non rhégmato-gène), non-irrigation de la rétine ou de la choroïde, baisse grave de la vision, avec ou sans hémorragie sous-rétinienne ou du corps vitré, et baisse grave de la vision avec hémorragie de la rétine

Effets indésirables déterminés au cours des essais cliniques

Le tableau 2 décrit tous les effets indésirables, associés ou non au traitement, survenus à une fréquence de un pour cent ou plus parmi les sujets regroupés participant à l'essai clé de 24 mois.

TABLEAU 2. Sommaire des effets indésirables non associés au traitement survenus à un taux d'incidence de ≥ 1 % (NVC surtout classique due à la DMLA provenant des essais TAP, NVC due à la MP provenant de l'essai VIP portant sur la MP et NVC due à une HOP provenant de l'essai VOH)

SYSTÈME OU APPAREIL DE L'ORGANISME : Terme privilégié	VISUDYNE* (N = 266)	Placebo (N = 122)
TOUT ÉVÉNEMENT NON ASSOCIÉ	84,2 %	81,1 %
ORGANISME DANS SON ENSEMBLE :		
Infection	12,8 %	9,0 %
Syndrome de la grippe	10,2 %	2,5 %
Douleur	8,6 %	6,6 %
Blessure accidentelle	7,5 %	10,7 %
Céphalée	5,6 %	11,5 %
Douleur dorsale	4,9 %	6,6 %
Douleur thoracique	3,8 %	2,5 %
Douleur abdominale	3,4 %	4,1 %
Asthénie	3,0 %	2,5 %
Réaction allergique	2,6 %	4,1 %
Fièvre	2,6 %	1,6 %
Infection virale	1,5 %	0,8 %
Kyste	1,1 %	
Hernie	1,1 %	1,6 %
SYSTÈME CARDIO-VASCULAIRE :		
Hypertension	7,1 %	8,2 %
Troubles cardio-vasculaires	2,6 %	0,8 %

TABLEAU 2. Sommaire des effets indésirables non associés au traitement survenus à un taux d'incidence de ≥ 1 % (NVC surtout classique due à la DMLA provenant des essais TAP, NVC due à la MP provenant de l'essai VIP portant sur la MP et NVC due à une HOP provenant de l'essai VOH)

SYSTÈME OU APPAREIL DE L'ORGANISME : Terme privilégié	VISUDYNE* (N = 266)	Placebo (N = 122)
Syncope	2,3 %	
Infarctus du myocarde	1,9 %	1,6 %
Angine de poitrine	1,5 %	1,6 %
Arythmie	1,5 %	0,8 %
Artériosclérose	1,5 %	1,6 %
Coronaropathie	1,5 %	1,6 %
Trouble vasculaire périphérique	1,5 %	0,8 %
Embolie pulmonaire	1,1 %	
SYSTÈME DIGESTIF :		
Nausée	3,8 %	5,7 %
Trouble gastro-intestinal	2,6 %	3,3 %
Diarrhée	2,3 %	3,3 %
Cholécystite	1,9 %	0,8 %
Carcinome gastro-intestinal	1,5 %	
Cholélithiase	1,1 %	
Constipation	1,1 %	
Gastro-entérite	1,1 %	1,6 %
Trouble dentaire	1,1 %	0,8 %
SYSTÈME ENDOCRINIEN :		
Hypothyroïdisme	1,9 %	0,8 %
Hyperthyroïdisme	1,1 %	0,8 %
TROUBLES MÉTABOLIQUES ET NUTRITIONNELS :		
Hypercholestéramie	6,4 %	7,4 %
Hausse de la créatine	3,4 %	1,6 %
Œdème périphérique	3,4 %	4,1 %
Glycosurie	2,6 %	1,6 %
Albuminurie	2,3 %	1,6 %
Cétose	1,9 %	4,1 %
Hausse de SGOT	1,5 %	
Hausse de phosphatase alcaline	1,1 %	2,5 %
Hyperkaliémie	1,1 %	0,8 %
SYSTÈME MUSCULO-SQUELETTIQUE :		
Arthrite	4,5 %	4,9 %
Arthralgie	3,0 %	6,6 %
Myalgie	1,9 %	3,3 %
Arthrose	1,1 %	1,6 %
Trouble osseux	1,1 %	2,5 %
SYSTÈME NERVEUX :		
Dépression	4,9 %	3,3 %
Étourdissements	4,5 %	3,3 %
Insomnie	2,6 %	0,8 %
Anxiété	2,3 %	0,8 %
Trouble du sommeil	2,3 %	
Vertige	1,5 %	1,6 %
Accident vasculaire cérébral	1,1 %	0,8 %

TABLEAU 2. Sommaire des effets indésirables non associés au traitement survenus à un taux d'incidence de ≥ 1 % (NVC surtout classique due à la DMLA provenant des essais TAP, NVC due à la MP provenant de l'essai VIP portant sur la MP et NVC due à une HOP provenant de l'essai VOH)

SYSTÈME OU APPAREIL DE L'ORGANISME : Terme privilégié	VISUDYNE* (N = 266)	Placebo (N = 122)
SYSTÈME RESPIRATOIRE :		
Bronchite	6,8 %	3,3 %
Sinusite	4,9 %	4,9 %
Pharyngite	4,5 %	3,3 %
Toux accrue	4,1 %	1,6 %
Rhinite	3,4 %	2,5 %
Dyspnée	1,9 %	2,5 %
Trouble pulmonaire	1,9 %	1,6 %
Pneumonie	1,9 %	1,6 %
Emphysème	1,1 %	1,6 %
PEAU ET ANNEXES CUTANÉES :		
Éruption	3,8 %	0,8 %
Ulcère cutané	1,5 %	1,6 %
Trouble cutané	1,1 %	0,8 %
Sudation	1,1 %	
SENS SPÉCIAUX : ^a		
Conjonctivite	6,4 %	4,1 %
Cataracte	5,6 %	4,9 %
Baisse de vision	4,1 %	0,8 %
Progression de la DMLA	3,4 %	7,4 %
Vision anormale	3,0 %	3,3 %
Lésion cornéenne	2,3 %	0,8 %
Trouble oculaire	2,3 %	2,5 %
Douleur oculaire	2,3 %	
Glaucome	2,3 %	4,1 %
Sécheresse oculaire	1,9 %	0,8 %
Démangeaison oculaire	1,9 %	0,8 %
Blépharite	1,5 %	1,6 %
Otite moyenne	1,5 %	1,6 %
Opacité cornéenne	1,1 %	
Diplopie	1,1 %	
Trouble du corps vitré	1,1 %	0,8 %

TABLEAU 2. Sommaire des effets indésirables non associés au traitement survenus à un taux d'incidence de ≥ 1 % (NVC surtout classique due à la DMLA provenant des essais TAP, NVC due à la MP provenant de l'essai VIP portant sur la MP et NVC due à une HOP provenant de l'essai VOH)

SYSTÈME OU APPAREIL DE L'ORGANISME : Terme privilégié	VISUDYNE* (N = 266)	Placebo (N = 122)
SITE DE TRAITEMENT – OEIL :^b		
Cataracte	12,0 %	9,0 %
Vision anormale	8,6 %	7,4 %
Baisse de vision	5,6 %	4,9 %
Conjonctivite	5,3 %	4,1 %
Lésion cornéenne	3,4 %	0,8 %
Anomalie du champ visuel	3,0 %	1,6 %
Démangeaison oculaire	2,6 %	0,8 %
Douleur oculaire	2,3 %	1,6 %
Glaucome	2,3 %	3,3 %
Blépharite	1,9 %	1,6 %
Sécheresse oculaire	1,9 %	0,8 %
Trouble du corps vitré	1,9 %	1,6 %
Trouble oculaire	1,5 %	0,8 %
Progression de la DMLA	1,1 %	
Kératite	1,1 %	
Troubles lacrymaux	1,1 %	2,5 %
SYSTÈME GÉNITO-URINAIRE :		
Cystite	3,8 %	1,6 %
Trouble prostatique	3,8 %	0,8 %
Carcinome prostatique	1,1 %	
Hausse de l'antigène prostatique spécifique	1,1 %	
Infection des voies urinaires	1,1 %	6,6 %
Hémorragie vaginale	1,1 %	0,8 %

^a Les sens spéciaux comprennent les réactions observées dans l'oeil non traité («l'autre oeil»).

^b Le site de traitement – oeil comprend les événements observés au site de l'oeil traité.

D'après l'expérience acquise auprès des patients ayant été traités à la VISUDYNE* lors de l'essai ouvert au-delà de la phase de 24 mois contrôlée par placebo (prolongation jusqu'à 60 mois de l'essai TAP, consulter la section ESSAIS CLINIQUES), on n'a constaté aucune autre source d'inquiétude sur le plan de l'innocuité.

D'après l'expérience acquise auprès des patients ayant été traités à la VISUDYNE* lors de l'essai ouvert au-delà de la phase de 24 mois contrôlée par placebo portant sur la myopie pathologique (prolongation jusqu'à 60 mois de l'essai VIP dans le cadre de laquelle 54 des 67 patients ont terminé l'essai, consulter la section ESSAIS CLINIQUES) ou portant sur l'histoplasmose oculaire présumée (prolongation jusqu'à 48 mois de l'essai VOH dans le cadre de laquelle 15 des 17 patients ont terminé l'essai, consulter la section ESSAIS CLINIQUES), on n'a constaté aucune autre source d'inquiétude sur le plan de l'innocuité.

Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

Les autres effets indésirables du médicament signalés comprennent les douleurs thoraciques et dorsales (pouvant irradier vers d'autres parties du corps, notamment sans toutefois s'y limiter, le pelvis, la ceinture thoracique ou la cage thoracique) ainsi que d'autres douleurs musculo-squelettiques pendant la perfusion. Des réactions vaso-vagales et d'hypersensibilité se sont produites, mais elles ont rarement été graves. Les symptômes généraux peuvent comprendre : la céphalée, une sensation de malaise, la syncope, la sudation, les étourdissements, une éruption cutanée, l'urticaire, le prurit, la dyspnée, les bouffées vasomotrices ainsi que des changements de la tension artérielle ou de la fréquence cardiaque.

De rares cas de déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien ont été signalés.

De rares cas de déchirure de la rétine, dont une déchirure complète, ont été signalés.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Aucune étude d'interactions médicamenteuses n'a été effectuée chez les humains traités par VISUDYNE* (vertéporfine pour injection).

La vertéporfine est rapidement éliminée par le foie surtout sous forme non modifiée. Le métabolisme est limité et s'effectue par les estérases hépatiques et plasmatiques. Le cytochrome microsomal P-450 ne semble jouer aucun rôle dans le métabolisme de la vertéporfine.

Interactions médicament-médicament

D'après le mécanisme d'action de la vertéporfine, l'emploi concomitant de nombreux médicaments pourrait influencer l'effet du traitement à la VISUDYNE*. Quelques exemples sont : les antagonistes calciques, la polymyxine B ou la radiothérapie, lesquels pourraient aussi accroître le taux d'absorption de VISUDYNE* par l'endothélium vasculaire. D'autres agents photosensibilisants (p. ex. tétracyclines, sulfamides, phénothiazines, agents hypoglycémisants sulfonylurés, diurétiques thiazidiques et griséofulvine) pourraient augmenter le potentiel de réactions de photosensibilité cutanée.

On s'attend à ce que les composés qui arrêtent les espèces actives d'oxygène ou qui accaparent les radicaux, tels que le diméthylsulfoxyde, le bêta-carotène, l'éthanol, le formate et le mannitol, diminuent l'activité de VISUDYNE*. Les médicaments qui réduisent la coagulation, la vasoconstriction ou l'agrégation plaquettaire, tels que les inhibiteurs de la thromboxane A₂, pourraient également diminuer l'efficacité du traitement à la VISUDYNE*.

Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

Interactions médicament-herbe médicinale

Aucune interaction avec des produits à base d'herbes médicinales n'a été établie.

Effets du médicament sur les essais de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux essais de laboratoire n'a été établie.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- Le traitement à la VISUDYNE* se déroule en deux étapes nécessitant l'administration d'un médicament et de lumière.
- La première étape consiste en une perfusion intraveineuse de VISUDYNE* (verteporfine pour injection).
- La seconde est l'activation de VISUDYNE* par une lumière non thermique émise par une diode laser.
- Les médecins devraient évaluer les patients tous les 3 mois. En cas de fuite du système néovasculaire choroïdien détectée à l'angiographie à la fluorescéine, la thérapie devrait être répétée.
- Le nombre moyen de traitements requis diminue au fil du temps (consulter «**Pharmacologie clinique**», «**Dégénérescence maculaire liée à l'âge**», «**Myopie pathologique**» et «**Histoplasmose oculaire présumée**»).

Traitement bilatéral concurrent

Les essais contrôlés n'ont permis que le traitement d'un oeil par patient. Chez les patients qui présentent des lésions traitables dans les deux yeux, les médecins devraient évaluer les bienfaits et les risques potentiels associés au traitement des deux yeux à la fois. Si le patient présente un profil d'innocuité acceptable à la suite d'une thérapie par VISUDYNE* antérieure dans un oeil, on pourra traiter les deux yeux concurremment après une seule administration de VISUDYNE*. Traiter d'abord la lésion la plus marquée, 15 minutes après le début de la perfusion. Dès la fin de l'application lumineuse sur le premier oeil, les réglages du laser devront être modifiés pour tenir compte des paramètres de traitement de l'autre oeil, selon la même dose et la même intensité de lumière que pour le premier, en veillant à ne pas commencer plus de 20 minutes après le début de la perfusion.

Chez les patients qui présentent des lésions traitables dans les deux yeux à leur première visite et qui n'ont pas reçu de thérapie par VISUDYNE* antérieure, il est plus prudent de traiter un seul oeil (celui qui présente la lésion la plus marquée) lors du premier traitement. Si aucun problème important d'innocuité n'est identifié une semaine après ce traitement, le second oeil peut être traité selon le même schéma thérapeutique, après une deuxième perfusion de VISUDYNE*. Environ 3 mois plus tard, on pourra évaluer les deux yeux et

commencer un traitement concurrent, suivant une nouvelle perfusion de VISUDYNE*, si les deux lésions présentent encore des signes de fuite.

Détermination de la dimension de la lésion

La dimension linéaire maximum (DLM) de la lésion est estimée par angiographie à la fluorescéine et rétinographie couleur. Il faut inclure dans cette mesure toutes les NVC classiques ou occultes, le sang et/ou une fluorescence bloquée et tout décollement séreux de l'épithélium pigmentaire rétinien. On recommande des appareils photographiques pour l'exploration des fonds munis d'une échelle de 2,4-2,6X. La DLM de la lésion sur l'angiogramme à la fluorescéine doit être corrigée pour le grossissement de ce genre d'appareil pour obtenir la DLM de la lésion sur la rétine.

Détermination de la dimension de la zone de traitement

Une dimension de zone de traitement appropriée avec une marge de 500 micromètres autour de la totalité de la lésion est assurée en ajoutant 1 000 micromètres à la DLM de la lésion. Une dimension maximale de 6 400 micromètres a servi lors des essais cliniques.

Le bord nasal de la zone de traitement doit être éloigné d'au moins 200 micromètres du bord temporal du disque optique, même s'il en résulte un manque de photoactivation de la NVC à moins de 200 micromètres du nerf optique. Pour le traitement d'une lésion plus grande que la zone maximale de traitement, il faut appliquer la lumière sur la plus grande zone possible de la lésion active.

Posologie recommandée

La dose de VISUDYNE* est de 6 mg/m² de surface corporelle, diluée dans 30 ml de solution pour perfusion et administrée par perfusion intraveineuse pendant 10 minutes.

Administration

Administration du médicament

La VISUDYNE* doit être reconstituée selon les directives indiquées sous «**Reconstitution**».

Le volume de VISUDYNE* reconstituée requis pour obtenir la dose désirée de 6 mg/m² de surface corporelle est retiré de l'ampoule et dilué dans du dextrose à 5 % injectable, de façon à obtenir un volume total de perfusion de 30 mL. Le volume de perfusion total est administré par voie intraveineuse pendant 10 minutes à un taux de 3 mL/minute, à l'aide d'une pompe à seringue et d'un cathéter à filtre. Les études cliniques ont été menées à l'aide d'un filtre standard de perfusion de 1,2 micromètre.

Il faut veiller à prévenir l'extravasation au site d'injection. En cas d'extravasation, protéger le site de la lumière (consulter les sections «**Mises en garde et précautions**», «**Généralités**»).

Administration de la lumière

Commencer l'administration de la lumière laser sur une longueur d'onde de 689 nm 15 minutes après le début de la perfusion de 10 minutes de VISUDYNE*.

La photoactivation de VISUDYNE* est contrôlée par la dose totale de lumière émise. Pour le traitement d'une néovascularisation choroïdienne, la dose de lumière recommandée est de 50 J/cm² de lésion néovasculaire, émise à une intensité de 600 mW/cm² pendant 83 secondes.

La dose de lumière, son intensité, le facteur de grossissement du verre ophtalmique et le réglage de l'objectif zoom sont des paramètres importants en matière d'émission appropriée de la lumière à la zone de traitement prédéterminée. Suivre le mode d'emploi des systèmes laser pour le mode de réglage et l'opération de l'appareil.

Le système laser doit être acceptable pour la diffusion d'une puissance de sortie stable sur une longueur d'onde de 689 ± 3 nm. La lumière est transmise à la rétine sous forme d'un simple point circulaire à l'aide d'une fibre optique, d'une lampe à fente et d'un verre ophtalmique de grossissement convenable.

Les systèmes laser suivants ont subi une épreuve de compatibilité avec VISUDYNE*. Ils conviennent à l'émission d'une puissance de sortie stable sur une longueur d'onde de 689 ± 3 nm :

- Console laser Lumenis Opal Photoactivator et adaptateur modifié LaserLink, distribué par Coherent-AMT, 15-550, Trillium Drive, Kitchener (Ontario) Canada N2R 1K3;
- Laser Zeiss VISULAS 690s et adaptateur VISULINK PDT, distribué par Carl Zeiss Canada Ltd., 45, Valleybrook Drive, Toronto (Ontario) M3B 2S6.

Reconstitution :

Produits parentéraux :

Volume de l'ampoule	Volume de diluant nécessaire par ampoule	Volume approximatif du mélange obtenu	Concentration nominale par mL
15 mg	Eau stérile pour injection, 7,0 mL	7,5 mL	2 mg/mL

Une fois reconstituée, VISUDYNE* doit être conservée à une température de 20 à 25 °C, à l'abri de la lumière, et être utilisée dans un délai de 4 heures. Faire un examen visuel de la VISUDYNE* reconstituée pour vérifier la présence de particules et de décoloration avant son administration. La solution de VISUDYNE* reconstituée est vert foncé opaque. Jeter toute portion non utilisée.

Incompatibilités

Reconstituer VISUDYNE* uniquement avec de l'eau stérile pour injection. Ne pas mélanger VISUDYNE* à d'autres médicaments dans une même solution. VISUDYNE* peut se précipiter dans des solutions salines. Ne pas utiliser de solutions salines normales ou d'autres solutions parentérales.

Dilution pour perfusion intraveineuse

La VISUDYNE* reconstituée, diluée dans une solution de dextrose à 5 % injectable, doit être utilisée immédiatement de préférence, sinon dans un délai de 4 heures. Comme pour tous les médicaments administrés par voie parentérale, les mélanges de solutions intraveineuses doivent être examinés pour en vérifier la clarté, la présence de particules, de précipités, de décoloration et de fuite avant l'administration, lorsque le type de solution et le contenant le permettent. Il faut éviter d'utiliser des solutions troubles ou indiquant la présence de particules, de précipités, de décoloration et de fuite.

SURDOSAGE

Une surdose de médicament ou de lumière dans l'oeil traité peut entraîner une non-irrigation des vaisseaux normaux de la rétine susceptible de causer une réduction grave et possiblement permanente de la vision. Une surdose du médicament entraîne également une prolongation de la période au cours de laquelle le patient demeure photosensible à une lumière vive. En pareils cas, il est recommandé de continuer d'observer les précautions relatives à la photosensibilité pour une période proportionnelle à la surdose.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Pharmacodynamique

La vertéporfine est principalement transportée dans le plasma par les lipoprotéines. Lorsque la vertéporfine est activée par la lumière en présence d'oxygène, de l'oxygène singulet hautement réactif transitoire et des radicaux d'oxygène réactifs sont générés. L'activation lumineuse de la vertéporfine provoque des lésions localisées à l'endothélium néovasculaire entraînant l'occlusion des vaisseaux. On sait qu'un endothélium atteint libère des facteurs procoagulants et vasoactifs par voies de lipoxycgénase (leucotriène) et de cyclo-oxygénase (eicosanoïdes comme la thromboxane), ce qui produit une agrégation plaquettaire, une formation de caillots fibrineux et une vasoconstriction. La vertéporfine semble s'accumuler de préférence dans les nouveaux vaisseaux sanguins, notamment les nouveaux vaisseaux choroïdiens. Toutefois, les modèles animaux indiquent que le médicament est également présent dans la rétine. Il pourrait donc y avoir des lésions collatérales aux structures rétinienne à la suite de la photoactivation y compris l'épithélium pigmentaire rétinien et la couche nucléaire extérieure de la rétine. L'occlusion temporaire de la néovascularisation choroïdienne (NVC) survenant à la suite du traitement à la VISUDYNE* a été confirmée chez l'être humain à l'aide de l'angiographie à la fluorescéine.

Pharmacocinétique

Après une perfusion intraveineuse, la vertéporfine affiche une élimination bi-exponentielle et une demi-vie d'élimination finale de 5 à 6 heures. L'étendue de l'exposition et la concentration plasmatique maximale sont proportionnelles à la dose entre 6 et 20 mg/m².

Métabolisme : La vertéporfine est métabolisée en faible partie par les estérases hépatiques et plasmatiques en métabolite diacide. Les systèmes d'enzymes hépatiques dépendants du NADPH (y compris les isozymes du cytochrome P-450) ne semblent pas intervenir beaucoup dans le métabolisme de la vertéporfine.

Excrétion : L'élimination se fait essentiellement par voie fécale, moins de 0,01 % de la dose étant récupéré dans l'urine.

Populations particulières et états pathologiques

Sexe : Les paramètres pharmacocinétiques ne sont pas affectés de façon significative par le sexe de la personne à la dose prévue.

Insuffisance hépatique : Dans le cadre d'une étude regroupant des patients atteints d'une légère insuffisance hépatique (définie en termes de deux analyses anormales des fonctions hépatiques au moment de l'inscription), la SSC et la C_{max} n'ont pas affiché de différences significatives par rapport aux résultats du groupe témoin, mais la demi-vie était supérieure d'environ 20 %.

Insuffisance rénale : On ne dispose d'aucune donnée. L'élimination se fait essentiellement par voie fécale, moins de 0,01 % de la dose étant récupéré dans l'urine.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver VISUDYNE* à une température de 20 à 25 °C (de 68 à 77 °F).

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Renversements et mise au rebut

En cas de renversements de VISUDYNE*, essuyer à l'aide d'un chiffon humide. Éviter tout contact avec la peau et les yeux en raison du potentiel de réactions de photosensibilité subséquentes à une exposition à la lumière. On recommande de porter des gants de caoutchouc et des lunettes de protection. Éliminer tout le matériel selon les normes d'usage.

Exposition accidentelle

Comme VISUDYNE* peut provoquer des réactions de photosensibilité, il est important d'éviter tout contact avec la peau et les yeux au cours de sa préparation et de son administration. Toute personne qui y est exposée doit se protéger d'une lumière vive (se reporter à «Mises en garde»).

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

RG04009(3)

FRENCH VISUDYNE* (verteporfin for injection)

Canadian Product Monograph

VISUDYNE* (vertéporfine) est offerte en ampoule de verre jetable, à capuchon d'aluminium, scellée par un bouchon de bromobutyle gris. L'ampoule contient un pain lyophilisé de 15 mg de vertéporfine. Le produit est réservé aux injections intraveineuses.

Chaque mL de VISUDYNE* reconstituée contient :

SUBSTANCE ACTIVE : Vertéporfine, 2 mg

EXCIPIENTS : palmitate d'ascorbyl, butylhydroxytoluène, phosphatidyl glycérol d'oeuf, dimyristoyl phosphatidyl choline, lactose

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

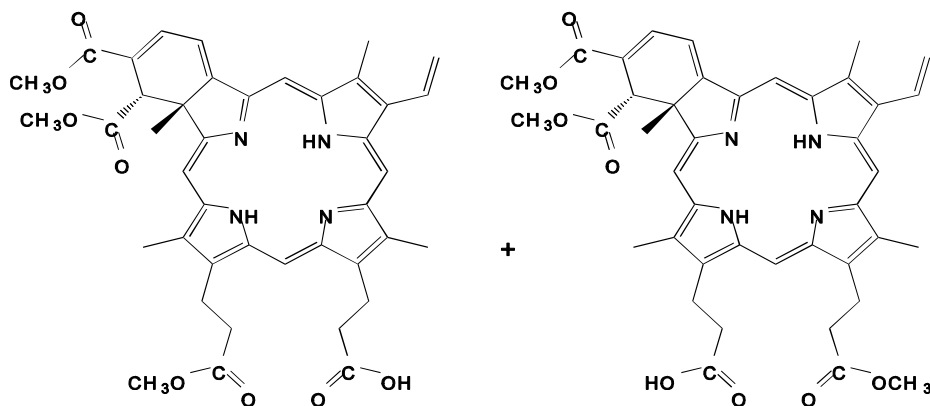
Nom propre : Vertéporfine

Nom chimique : Les noms chimiques des régio-isomères de la vertéporfine sont :

23*H*,25*H*-Benzo[*b*]porphine-9, acide 13-dipropanoïque, 18-éthényle-4,4*a*-dihydro-3,4-bis(méthoxycarbonyl)-4*a*,8,14,19-tétraméthyl-monométhyl ester, *trans*-

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₄₁H₄₂N₄O₈, 718,8

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : La vertéporfine est un solide vert foncé pouvant tirer sur le noir. Elle est soluble dans l'alcool benzylique, le dichlorométhane, le diméthylacétamide, le diméthylsulfoxyde, le PEG-300S, le PEG-400 et le tétrahydrofurane.

ESSAIS CLINIQUES

Études cliniques

Dégénérescence maculaire liée à l'âge

Deux études adéquates, bien contrôlées et randomisées, à double insu, contrôlées contre placebo (BPD OCR 002 [TAP A + B]) ont été menées en Amérique du Nord et en Europe sur des patients affichant une NVC subfovéale classique subséquente à la dégénérescence maculaire liée à l'âge. Un total de 609 patients (VISUDYNE* [vertéporfine pour injection] 402, placebo 207) ont participé à ces deux études. Le traitement administré a consisté en une perfusion intraveineuse de 10 minutes de VISUDYNE* (6 mg/m²) ou de placebo (dextrose à 5 %) suivie de l'application d'une lumière 15 minutes après le début de la perfusion. Une dose de lumière de 50 J/cm² a été appliquée à un taux de fluence de 600 mW/cm² pendant 83 secondes. Dans le cadre de ces études, un nouveau traitement était admis tous les 3 mois si les angiogrammes à la fluorescéine affichaient une récurrence ou une persistance de fuite. Le paramètre d'efficacité primaire était le pourcentage de patients ayant perdu moins de 15 lettres (3 lignes) d'acuité visuelle à partir des données établies au bout d'un an. La durabilité de l'effet a été déterminée au bout de 2 ans.

Les différences établies entre les groupes traités lors de l'analyse des résultats d'acuité visuelle au bout d'un an et de 2 ans penchaient en faveur de VISUDYNE*. L'étendue des avantages n'avait pas changé lors du contrôle effectué après 2 ans. Le tableau 3 montre les résultats observés relativement à la variable d'efficacité primaire.

TABLEAU 3. NVC subfovéale classique : pourcentage de répondants des deux études combinées, ITT avec LOCF

Moment	Nombre (%) de patients			Valeur P
	VISUDYNE* N = 402	Placebo N = 207	Différence (VISUDYNE* - placebo)	
Mois 12	246 (61,2)	96 (46,4)	(14,8)	<0,001
Mois 24	213 (53,0)	78 (37,7)	(15,3)	<0,001

Répondants : définis comme les patients ayant perdu moins de 15 lettres (3 lignes) d'acuité visuelle à partir des données de départ.

ITT : population en intention de traiter (*Intent To Treat* – ITT), ce qui englobait les données pour tous les patients randomisés.

LOCF : les valeurs manquantes relatives à l'efficacité ont été imputées selon la méthode de la dernière observation reportée (*Last Observation Carried Forward* – LOCF).

Contrôle placebo (traitement fictif) : injection IV de dextrose à 5 % dans de l'eau, suivie de l'application d'une lumière identique à celle utilisée pour la thérapie par VISUDYNE*.

94 % et 87 % des patients ont terminé la première et la deuxième années de l'étude, respectivement.

Les sous-groupes composés de patients plus âgés (75 ans et plus), de patients aux iris foncés, de patients affichant des lésions occultes et de ceux atteints d'une NVC à moins de 50 % classique étaient moins susceptibles de bénéficier de la thérapie par VISUDYNE*.

Les patients du sous-groupe affichant des lésions NVC surtout classiques étaient plus susceptibles de bénéficier davantage du traitement (N = 242; VISUDYNE* 159, placebo 83). Les lésions NVC de type surtout classique ont été définies comme celles dont la composante classique formait 50 % ou plus de la zone de la lésion totale, laquelle pouvait comprendre des NVC occultes, du sang et d'autres éléments bloquant la fluorescence. Le tableau 4 montre les résultats observés relativement à la variable d'efficacité primaire du sous-groupe de patients affichant une NVC surtout classique.

TABLEAU 4. Sous-groupe de NVC subfovéale surtout classique : pourcentage de répondants des deux études combinées, ITT avec LOCF

Moment	Nombre (%) de patients			Valeur P
	VISUDYNE* N = 159	Placebo N = 83	Différence (VISUDYNE* - placebo)	
Mois 12	107 (67,3)	33 (39,8)	(27,5)	<0,001
Mois 24	94 (59,1)	26 (31,3)	(27,8)	<0,001

Répondants : définis comme les patients ayant perdu moins de 15 lettres (3 lignes) d'acuité visuelle à partir des données de départ.

ITT : population en intention de traiter (*Intent To Treat* – ITT), ce qui englobait les données pour tous les patients randomisés.

LOCF : les valeurs manquantes relatives à l'efficacité ont été imputées selon la méthode de la dernière observation reportée (*Last Observation Carried Forward* – LOCF).

Contrôle placebo (traitement fictif) : injection IV de dextrose à 5 % dans de l'eau, suivie de l'application d'une lumière identique à celle utilisée pour la thérapie par VISUDYNE*.

Les patients ayant des lésions de NVC surtout classiques ne contenant pas de NVC occulte sont ceux qui ont bénéficié le plus du traitement (N = 134; VISUDYNE* 90, placebo 44). Au bout d'un an, ces patients ont affiché une différence de 49 % par rapport aux autres groupes de traitement lors de l'évaluation selon la définition de perte de <3 lignes (77 % c. 27 %).

Une perte de vision grave (≥ 6 lignes d'acuité visuelle d'après les données de départ) a été observée chez 12 % seulement des patients traités par VISUDYNE* comparativement à 33 % chez ceux qui ont reçu un placebo, au bout de 12 mois, et chez 15 % des patients traités par VISUDYNE* comparativement à 36 % chez ceux qui ont reçu un placebo, au bout de 24 mois.

Au bout d'un an, 38 % des patients de cette population traités par VISUDYNE*, par rapport à 20 % de ceux ayant reçu un placebo, affichaient des signes de vision stable (<1 ligne perdue) ou améliorée.

Les lésions des patients du groupe traité à la VISUDYNE* étaient moins susceptibles d'afficher une évolution de NVC classique au-delà des zones de référence (57 % c. 82 %) et d'être d'une taille de >6 surfaces du disque (40 % c. 74 %).

Dans le cadre de la prolongation ouverte à long terme de l'étude TAP, tous les patients s'étant présentés à la visite de suivi au bout de 24 mois, ou à une visite subséquente, ont été admissibles au traitement de l'oeil visé s'ils affichaient une fuite évidente de fluorescéine de la NVC sans effet oculaire indésirable grave ou s'ils pouvaient éprouver un bienfait possible du traitement à la vertéporfine en l'absence de fuite, sauf si celle-ci était attribuable à une maladie de phase terminale (selon l'évaluation de l'expert clinique).

On a inscrit 320 des 402 patients traités à la vertéporfine à cette prolongation; 124 avaient des lésions surtout classiques et 198 ont terminé l'étude. Un suivi a été effectué à intervalles de 3 mois jusqu'à concurrence de 48 mois, dont une visite finale au bout de 60 mois. Le traitement a été répété lorsqu'on observait une fuite de fluorescéine de la NVC.

Le tableau 5 présente un résumé des résultats sur le plan de l'acuité visuelle (AV) chez les patients traités à la vertéporfine à la fin de la partie contrôlée (24 mois) de l'étude TAP A+B et à la fin de la prolongation ouverte à long terme de cette étude (60 mois).

TABLEAU 5. Résultats de l'étude TAP A+B sur la vision : après 24 mois (ITT avec LOCF) par rapport à 60 mois

Variable de vision	Patients traités à la vertéporfine							
	Toutes les lésions				Lésions surtout classiques			
	Mois 24 (N = 402)		Mois 60 (N = 193)*		Mois 24 (N = 159)		Mois 60 (N = 77)	
	n	%	n	%	n	%	N	%
Perte de <15 lettres (3 lignes)	213	(53)	105	(54)	94	(59)	50	(65)
Perte de <30 lettres (6 lignes)	329	(82)	159	(82)	135	(85)	70	(91)

ITT : population en intention de traiter (*Intent To Treat* – ITT), ce qui englobait les données pour tous les patients randomisés.

LOCF : les valeurs manquantes relatives à l'efficacité ont été imputées selon la méthode de la dernière observation reportée (*Last Observation Carried Forward* – LOCF).

*On a évalué l'acuité visuelle de 193 patients au bout de 60 mois.

Les résultats sur le plan de la vision au bout de 60 mois chez les sujets traités à la vertéporfine (toutes les lésions et celles surtout classiques) ont été semblables ou légèrement meilleurs que ceux qui avaient été obtenus à la fin de la phase contrôlée de l'étude (24 mois).

La figure 1 présente la proportion de répondants au traitement (patients ayant perdu moins de 3 lignes d'acuité visuelle à partir des données de départ) au cours de la prolongation pour tous les patients avec NVC surtout classique et traités à long terme à la vertéporfine (intervalles de confiance [IC] de 95 %).

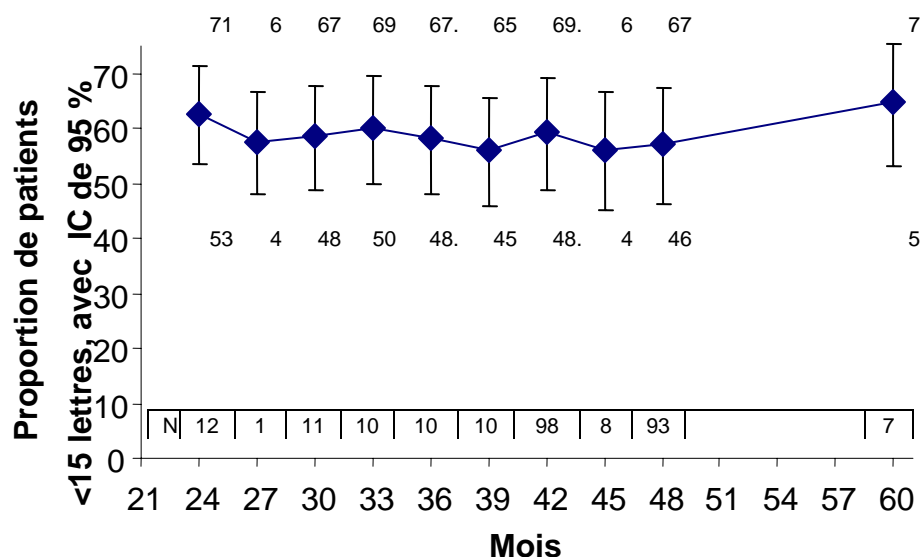


Figure 1. Proportion de patients ayant perdu <15 lettres d’AV pendant la prolongation de TAP A+B (24-60 mois) par rapport aux données de départ (mois 0) : patients avec NVC surtout classique et traités à long terme à la vertéporfine

Le taux de répondants de 15 lettres a été stable entre le 24^e et le 60^e mois. Le taux le plus faible, 51 % (au 39^e mois), comportait un IC de 95 % qui se superposait à tous les autres points de données. Compte tenu de la nature de la prolongation de l’étude TAP, les données suggèrent que les résultats obtenus au bout de 24 mois sur le plan de la vision peuvent se maintenir pendant une période allant jusqu’à 5 ans.

Chez les patients traités à long terme à la vertéporfine, le nombre moyen de traitements annuels de l’oeil visé a constamment diminué sur une période de 5 ans (tableau 6). Ces données combinées aux résultats sur le plan de l’acuité visuelle sont indicatives d’une série définie et finie de traitements.

TABLEAU 6. TAP A+B : Nombre moyen de traitements à la vertéporfine pour l’oeil visé

Période de l’étude	Types de lésions	
	Toutes les lésions N = 320	Lésions surtout classiques N = 124
Première année	3,5	3,5
Deuxième année	2,4	2,3
1 ^{re} année de la prolongation	1,3	1,1
2 ^e année de la prolongation	0,4	0,4
3 ^e année de la prolongation	0,1	0,1

Myopie pathologique

Une étude aléatoire à double insu, contrôlée contre placebo, adéquate et bien contrôlée (BPD OCR 003 [VIP-PM]), a été menée en Amérique du Nord et en Europe auprès de patients

présentant une NVC subfovéale secondaire à une myopie pathologique. En tout, 120 patients (dont 81 traités par VISUDYNE* et 39 ayant reçu un placebo) y ont participé. La posologie de traitement et les reprises de traitement ont été identiques à celles des études portant sur la DMLA. Le paramètre d'efficacité primaire était le pourcentage de patients ayant perdu moins de 15 lettres (3 lignes) d'acuité visuelle à partir des données établies au bout d'un an. Les différences établies entre les groupes traités au bout d'un an penchaient en faveur de VISUDYNE* en ce qui a trait aux résultats relatifs à l'acuité visuelle, mais non au bout de 2 ans. Le tableau 7 montre les résultats observés relativement à la variable d'efficacité primaire.

TABLEAU 7. Myopie pathologique : Pourcentage de répondants, ITT avec LOCF

Moment	Nombre (%) de patients		Différence (VISUDYNE* - placebo)	Valeur P
	VISUDYNE* N = 81	Placebo N = 39		
Mois 12	70 (86,4)	26 (66,7)	(19,8)	0,011
Mois 24	64 (79,0)	28 (71,8)	(7,2)	0,381

Répondants : définis comme les patients ayant perdu moins de 15 lettres (3 lignes) d'acuité visuelle à partir des données de départ.

LOCF : les valeurs manquantes relatives à l'efficacité ont été imputées selon la méthode de la dernière observation reportée (*Last Observation Carried Forward* – LOCF).

ITT : population en intention de traiter (*Intent To Treat* – ITT), ce qui englobait les données pour tous les patients randomisés.

Contrôle placebo (traitement fictif): injection IV de dextrose à 5 % dans de l'eau, suivie de l'application d'une lumière identique à celle utilisée pour la thérapie par VISUDYNE*.

96 % et 94 % des patients ont terminé une année et deux années de l'étude, respectivement.

Lors de la prolongation à long terme de l'étude VIP-PM, tous les patients s'étant présentés à la visite de suivi au bout de 24 mois ont été admissibles au traitement de l'oeil visé si, de l'avis de l'expert clinique, il existait un bienfait possible, même en l'absence de fuite de NVC lors de cette visite.

Le traitement pouvait être répété tous les 3 mois, entre la visite de suivi de 24 mois et celle au bout de 48 mois pour les patients admissibles. La visite finale était prévue au bout de 60 mois. Le traitement a été repris en présence de fuite de fluorescéine de la NVC.

Des 81 patients traités à la vertéporfine qui avaient pris part à l'étude contrôlée, 67 ont été inscrits à la prolongation; 52 ont terminé l'étude.

Le tableau 8 présente les résultats sur le plan de l'acuité visuelle à la fin de la partie contrôlée de l'étude (mois 24) et à la fin de sa prolongation (mois 60).

TABLEAU 8. Résultats sur le plan de la vision pour les cas de myopie pathologique (VIP PM) : Mois 24, ITT avec LOCF, par rapport au mois 60

Variable de vision	Patients traités à la vertéporfine			
	Mois 24 (N = 81)		Mois 60 (N = 52)*	
	n	%	n	%
Perte de <15 lettres (3 lignes)	64	(79)	40	(77)

ITT : population en intention de traiter (*Intent To Treat* – ITT), ce qui englobait les données pour tous les patients randomisés.
 LOCF : les valeurs manquantes relatives à l’efficacité ont été imputées selon la méthode de la dernière observation reportée (*Last Observation Carried Forward* – LOCF).
 * On a pu observer l’acuité visuelle de 52 patients au bout de 60 mois

Les résultats sur le plan de la vision ont été semblables à la fin de la prolongation de l’étude (mois 60) à ceux de la partie contrôlée (mois 24) pour tous les patients traités à long terme à la vertéporfine.

La figure 2 présente la proportion de patients ayant perdu moins de 15 lettres d’acuité visuelle (AV) par rapport aux données de départ (mois 0) pendant la prolongation de l’étude.

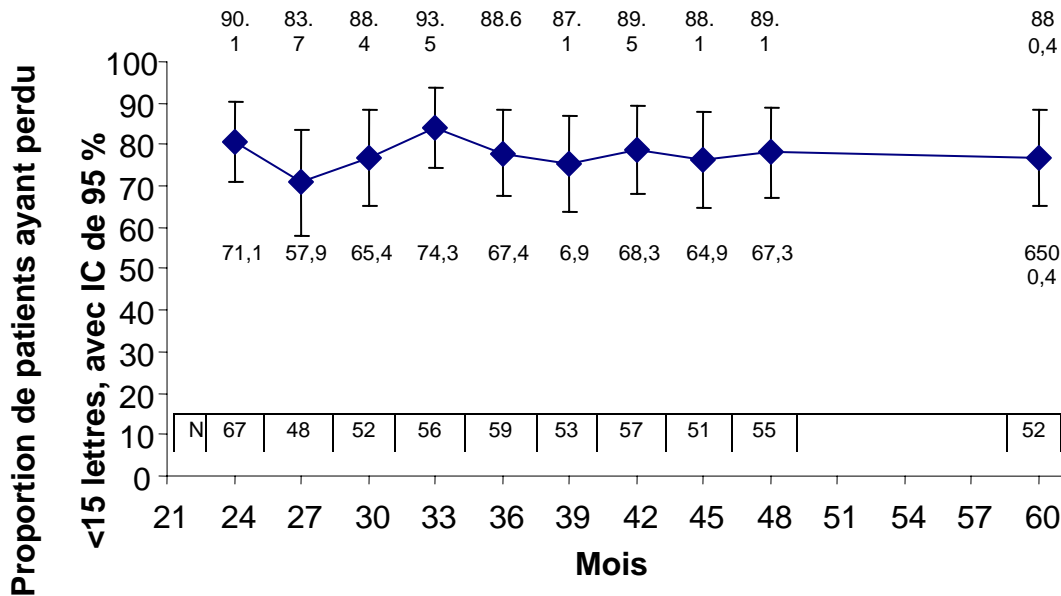


Figure 2. Proportion de patients ayant perdu <15 lettres d’AV pendant la prolongation de l’étude VIP-PM (mois 24-60) par rapport aux données de départ (mois 0)

La proportion de patients traités à long terme à la vertéporfine et ayant perdu moins de 15 lettres d’acuité visuelle était de 81 % au mois 24 par rapport aux données de départ. Cette proportion a varié modérément (de 71 % à 84 %) au cours de la prolongation avec intervalles d’IC de 95 % se chevauchant. Compte tenu de la nature de la prolongation de l’étude VIP-PM, les données suggèrent que les résultats obtenus au 24^e mois pourraient se maintenir pendant une période allant jusqu’à 5 ans. Le nombre moyen de traitements annuels de l’œil visé chez les patients ayant reçu à long terme de la vertéporfine a constamment diminué au

cours de la période de 5 ans (tableau 9). Ces données combinées aux résultats sur le plan de l'acuité visuelle sont indicatives d'une série définie et finie de traitements.

TABLEAU 9. VIP-PM: Nombre moyen de traitements à la vertéporfine dans l'oeil visé (N = 67)

Période de l'étude	Nbre moyen de traitements
Première année	3,5
Deuxième année	1,8
1 ^{re} année de la prolongation	0,4
2 ^e année de la prolongation	0,2
3 ^e année de la prolongation	<0,1

Histoplasmose oculaire présumée

Une étude ouverte (BPD OCR 004 [VOH]) a été menée en Amérique du Nord et en Europe regroupant des patients ayant une NVC subfovéale consécutive à une histoplasmose oculaire présumée. En tout, 26 patients ont participé à l'étude et ont été traités par VISUDYNE*. La plupart des participants présentaient des lésions NVC surtout classiques (73 % des patients), dont la taille était de ≤ 3 surfaces du disque (85 % des patients). La posologie thérapeutique et les répétitions du traitement ont été les mêmes que celles utilisées dans le cadre des études portant sur la DMLA.

Le tableau 10 indique les résultats obtenus sur le plan de l'acuité visuelle.

TABLEAU 10. Histoplasmose oculaire présumée : Résultats des variables de la fonction visuelle

	VISUDYNE*	
	Mois 12 N = 25	Mois 24 N = 22
Pourcentage de patients ayant recouvré 7 lettres d'acuité visuelle ou plus par rapport aux données de départ	56 %	45 %
Pourcentage de patients ayant perdu moins de 8 lettres d'acuité visuelle par rapport aux données de départ	84 %	82 %
Pourcentage de patients ayant perdu moins de 15 lettres d'acuité visuelle par rapport aux données de départ	92 %	91 %

96 % et 85 % des patients ont terminé une année et deux années de l'étude, respectivement.

Les résultats des patients traités par VISUDYNE* se comparent favorablement aux données de contrôle historiques qui démontrent une réduction du nombre d'épisodes de perte grave de l'acuité visuelle (perte de > 6 lignes).

La prolongation de l'étude VOH a compris 17 des 26 participants de l'étude ouverte VOH de 24 mois; 15 d'entre eux se sont rendus jusqu'au 48^e mois. Le traitement des patients pouvait être répété tous les 3 mois entre le 24^e mois et la visite finale au bout de 48 mois.

Sur la période de 24 mois, les patients ont affiché des gains cliniquement significatifs sur le plan de l'acuité visuelle (AV) après avoir été traités à la vertéporfine. Le tableau 11 présente les résultats obtenus sur le plan de l'acuité visuelle à la fin de l'étude initiale (24 mois) et à la fin de sa prolongation (48 mois).

TABLEAU 11. Résultats de l'histoplasiose oculaire sur le plan de la vision : mois 24, ITT avec LOCF, par rapport au mois 48

Variable de vision	Patients traités à la vertéporfine			
	Mois 24 (N = 22) ^a		Mois 48 (N = 15) ^b	
	n	%	n	%
Gain de ≥7 lettres	10	(46)	9	(60)
Perte de <8 lettres	18	(82)	14	(93)
Perte de <15 lettres	20	(91)	14	(93)

ITT : population en intention de traiter (*Intent To Treat* – ITT), ce qui englobait les données pour tous les patients randomisés.
LOCF : les valeurs manquantes relatives à l'efficacité ont été imputées selon la méthode de la dernière observation reportée (*Last Observation Carried Forward* – LOCF).
^a Nombre de patients du groupe ITT au mois 24 = 22
^b On a pu observer l'acuité visuelle de 15 patients au mois 48

Au bout de 48 mois, les proportions de répondants et les hausses de l'acuité visuelle par rapport aux données de départ ont été plus élevées que celles établies au 24^e mois. Toujours au bout de 48 mois, presque tous les patients avaient perdu moins de 8 lettres d'acuité visuelle par rapport à leurs données de départ (14 des 15 patients évalués) et nombre d'entre eux affichaient un gain de 7 lettres ou plus (9 des 15 patients évalués). Ces données démontrent que les bienfaits du traitement à la vertéporfine des patients atteints d'HOP sont toujours manifestes au bout de 48 mois.

D'après les 17 patients traités à la vertéporfine qui ont terminé la prolongation de l'étude VOH, le nombre moyen de traitements annuels s'est établi à 2,9 au cours de l'année suivant le diagnostic, à 1,2 au cours de la deuxième année, à 0,2 pendant la troisième et à 0,1 pour la quatrième année.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacocinétique

La vertéporfine est une formule lipidique qui est absorbée rapidement par les lipoprotéines en circulation et elle se lie à l'albumine de façon limitée (de 5 à 7 % environ).

Une étude sur la distribution dans les tissus a été effectuée chez les souris. Les plus hautes concentrations de radioactivité ont été observées dans la vésicule biliaire et le foie. Des concentrations relativement faibles ont été trouvées dans la peau. Des études menées sur des lapins indiquent que les plus hautes concentrations de vertéporfine dans les yeux se trouvent dans la rétine et la choroïde 30 minutes après l'injection intraveineuse. Des études sur le passage placentaire chez les rates ont révélé un passage limité au fœtus.

Un seul métabolite, le produit de l'hydrolyse diacide des deux régio-isomères de la vertéporfine, peut être détecté dans le plasma des souris, des rats et des cochons. La concentration de diacide présente dans la circulation est limitée, ne dépassant jamais 10 % de vertéporfine. Le métabolisme du diacide est produit par les estérases du plasma et du foie tandis que les enzymes associées au NADPH n'interviennent pas de façon mesurable.

Chez le rat et le chien, la vertéporfine affiche une exposition proportionnelle à la dose et ne s'accumule pas en présence d'une multidose quotidienne. La clairance des deux régio-isomères est rapide et la demi-vie de doses allant jusqu'à 2 mg/kg chez le rat, le chien et le singe ne dépasse pas 5 heures.

Chez le rat, la principale voie d'excrétion était dans les excréments (environ 90 %), un faible taux étant excrété dans l'urine (moins de 1 %).

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Dans le cadre d'études de toxicité aiguë sur le rat et le chien, l'administration de vertéporfine pour injection intraveineuse était suivie par le traitement de l'épiderme des membres arrière par une lumière rouge filtrée. Les effets en l'absence de lumière ont également été analysés. La toxicité aiguë était associée à l'activation de la lumière, engendrant des lésions locales profondes reliées à la dose de médicament et de lumière. On n'a observé aucune toxicité systémique dans le cadre de ces études sur des animaux ayant reçu la formule lipidique, associée ou non à la vertéporfine. La dose de vertéporfine chez le rat allait jusqu'à 100 mg/kg et jusqu'à 20 mg/kg chez le chien.

Toxicité multidose

Dans le cadre d'études multidoses, on a analysé la toxicité sur des rats et des chiens non exposés à la lumière. Les rats auxquels on a administré par voie intraveineuse une dose de 25 ou 50 mg/kg/jour de vertéporfine pour injection, tous les jours pendant 2 semaines, ont affiché une faible hémolyse extra-vasculaire. Des réactions hématopoïétiques ont été observées dans la moelle osseuse, la rate et le foie. Des effets similaires ont été observés chez des animaux auxquels on a administré la formule lipidique sans vertéporfine. Il n'y a eu aucun effet associé au traitement à des doses de 2 ou 10 mg/kg/jour. Dans le cadre d'une étude de 28 jours sur les rats, la vertéporfine a été associée à des pertes passagères de poids et à une faible anémie reliée à la dose, ainsi qu'à des changements dans le système hématopoïétique, à des doses de 2, 10 ou 25 mg/kg/jour. Une irritation vasculaire au site

d'injection a été observée à ces doses. Chez les chiens qui ont reçu 10 mg/kg/jour tous les jours pendant 2 semaines, on a observé des changements microscopiques dans le foie, la rate et la moelle osseuse, corrélés avec une baisse des paramètres d'érythrocyte. Aucun effet associé au traitement n'a été observé à une dose de 5 mg/kg/jour, répétée tous les jours. Cette dose est 33 fois supérieure à celle utilisée comme dose simple pour le traitement de la DMLA.

Toxicité spéciale

Toxicité cutanée

On a étudié la vertéporfine chez les souris dont le corps entier a été exposé à la lumière solaire simulée afin d'évaluer la durée de la photosensibilité cutanée. Chez les souris, aucune photoréactivité cutanée n'a été observée suivant l'administration d'une dose de 2 mg/kg et d'une exposition à la lumière 3, 24 ou 48 heures par la suite. De graves changements cutanés sous forme d'escarres de grandes dimensions ont été observés chez les souris exposées à la lumière 3 heures après l'administration d'une dose de 10 mg/kg.

Toxicité oculaire

L'effet de la vertéporfine pour injection et de l'administration directe de lumière dans l'oeil de lapins et de singes normaux a été évalué dans le cadre d'expérimentations à doses simples et multiples variables. Les niveaux de toxicité oculaire, notamment sur la rétine/choroïde, étaient reliés à la dose de médicament, à la dose de lumière et au temps écoulé entre l'administration du médicament et celle de la lumière. Selon les données, les doses de médicament et de lumière comparables à celles utilisées lors des recherches cliniques sont bien tolérées, compte tenu d'une exposition à la lumière 15 minutes après le début d'une perfusion médicamenteuse de 10 minutes.

Une étude sur la sensibilité oculaire à la lumière ambiante a été menée sur des chiens normaux pour établir les effets d'une exposition à une forte lumière solaire 24 heures après l'administration intraveineuse de vertéporfine. Bien qu'on ait observé une toxicité cutanée significative, aucune toxicité oculaire (évaluée par histopathologie) n'a été observée à la concentration la plus élevée de médicament testée, soit environ 130 fois la dose utilisée dans le traitement de la DMLA.

Hépatotoxicité

Des effets faibles ou modérés sur le foie ont été observés lors d'études *in vivo*, à des doses élevées de vertéporfine. On considère qu'ils sont le résultat d'une hémolyse. L'hépatotoxicité sur les coupes de foie humain a été étudiée *in vitro* et les paramètres de viabilité cellulaire n'ont montré aucun changement au cours d'une période d'incubation des tissus ayant reçu des doses de vertéporfine pertinentes sur le plan clinique.

Compatibilité avec le sang *in vitro*

La compatibilité de la vertéporfine avec le sang humain a été évaluée. Aucune évidence d'hémolyse ou de floculation protéinique n'a été observée à des doses 167 fois supérieures à celle de 0,15 mg/kg (6 mg/m²) utilisée chez l'homme pour le traitement de la DMLA.

Immunotoxicité

On n'a pas constaté d'effet immunogène de la vertéporfine sur les mécanismes humoral (anticorps) ou cellulaire (lymphocytes T) du système immunitaire. Aucune antigénicité, établie par l'anaphylaxie passive cutanée et l'anaphylaxie active systémique, n'a été observée chez les cobayes.

Irritation potentielle

La vertéporfine n'est pas un irritant oculaire ou cutané en l'absence de lumière. Une irritation vasculaire au site d'injection a été observée après des administrations intraveineuses quotidiennes sur 28 jours chez des rats, à des doses de 2 mg/kg/jour ou plus.

Études sur la reproduction

Fertilité/début de développement

Dans le cadre d'une étude sur la fertilité et le début du développement embryonnaire, on n'a pas observé de changement sur le plan de la reproduction chez les rats et les rates ni de changement dans les évaluations de reproduction chez les rats. La dose sans effet observé pour la toxicité parentale était de 1 mg/kg/jour pour les deux sexes. La dose sans effet observé sur le potentiel de reproduction, chez les deux sexes, et sur le développement précoce, a été établie à au moins 10 mg/kg/jour, la dose testée la plus élevée, représentant une dose répétée quotidiennement 67 fois supérieure à celle utilisée comme dose unique pour le traitement de la DMLA.

Développement de l'embryon/du fœtus

Dans le cadre d'études sur la toxicité au cours du développement chez les rats et les lapins, la vertéporfine a été administrée par voie intraveineuse au cours d'une période importante d'organogenèse (10 ou 13 jours consécutifs) à des doses toxiques pour la mère, allant jusqu'à 10 mg/kg/jour (environ 40 fois la dose humaine, de 6 mg/m² en fonction de la SSC_{inf} chez la rate). On n'a observé aucun effet indésirable sur la viabilité de l'embryon/du fœtus, son poids ou sa morphologie. Les fœtus de rates auxquelles on a administré 25 mg/kg/jour (environ 125 fois la dose humaine de 6 mg/m² en fonction de la SSC_{inf} chez la rate) pendant 10 jours consécutifs présentaient des incidences supérieures d'anophtalmie/microphtalmie et de côtes ondulées. La dose sans effet observé de toxicité sur la mère et le développement a été de 2 mg/kg/jour chez les rates. Chez les lapines, les doses sans effet observé ont été de 3 mg/kg/jour et de 10 mg/kg/jour respectivement, pour la toxicité maternelle et la toxicité relative au développement. Aucune tératogénicité n'a été observée même à des doses toxiques pour la mère. Une étude sur le passage placentaire chez les rates a révélé un passage limité de vertéporfine au fœtus (coefficient de la SSC de 0,007:1 pour le fœtus et la mère respectivement).

Développement prénatal et postnatal

Dans le cadre d'une étude prénatale et postnatale chez la rate, on n'a observé aucun effet de la vertéporfine sur le rendement reproducteur durant la gestation, la parturition ou la lactation. Aucun effet n'a été observé sur la survie, le développement physique, le comportement et le rendement reproducteur dans la génération F₁ ni sur la durée et le développement dans la génération F₂. On a observé une toxicité maternelle de la génération F₀ à des doses de 1, 3 et 10 mg/kg/jour sous forme de modifications des paramètres des globules rouges. La dose sans effet observé de toxicité sur le développement des générations F₁ et F₂ était de 10 mg/kg/jour.

Mutagénicité

Le potentiel mutagène de la vertéporfine en l'absence et en présence de lumière a été étudié dans le cadre de cinq études *in vitro* et d'une étude *in vivo*. Des résultats négatifs ont été obtenus dans toutes ces études. Des tests de mutation microbienne ont été menés avec et sans activation métabolique (S9) à des concentrations allant jusqu'à 1 540 mcg/plaque. Les tests de mutation ponctuelle de mammifères ont été menés sur les cellules d'ovaires de hamsters chinois (CHO) avec et sans S9, à des concentrations de 0,1 mcg/mL et une lumière allant jusqu'à 630 J/m². Des essais similaires ont été menés sans lumière à des concentrations allant jusqu'à 100 mcg/mL, sans S9 et à des concentrations allant jusqu'à 200 mcg/mL, avec S9. Une étude cytogénétique *in vitro* sur l'aberration chromosomique dans les CHO a été menée sans S9, à une concentration de 0,09 mcg/mL et une lumière allant jusqu'à 360 J/m², et avec S9 à une concentration de 3,7 mcg/mL et une lumière allant jusqu'à 300 J/m². Une synthèse d'ADN non programmée a été effectuée sur des cellules hépatiques de rats, en utilisant une concentration de 0,01 mcg/mL et une lumière allant jusqu'à 5 000 J/m². Un test *in vivo* a été mené sur le micronoyau de souris à l'aide de 10 mg/kg et d'une lumière à 48 J/cm².

RÉFÉRENCES

1. Photodynamic Therapy of Subfoveal Neovascularization in Pathologic Myopia with Verteporfin: 1-year Results of a Randomized Clinical Trial c VIP Report No. 1. Verteporfin in Photodynamic Therapy (VIP) Study Group. *Ophthalmol* 2001;108(5):841-852.
2. Miller JW, Schmidt-Erfurth U, Sickenberg et al. Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization caused by age related macular degeneration. Results of a single treatment in a phase 1 and 2 study. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1161-1173.
3. Schmidt-Erfurth U, Miller JW, Sickenberg et al. Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization caused by age related macular degeneration. Results of retreatments in a phase 1 and 2 study. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1177-1187.
4. Treatment of Age-related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin. One year results of two randomized clinical trials - TAP Report 1. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1329-1345.
5. Kramer M, Miller J, Michaud N, Moulton R, Hasan T, Flotte T et al. Liposomal Benzoporphyrin Derivative Verteporfin Photodynamic Therapy: Selective Treatment of Choroidal Neovascularization in Monkeys. *Ophthalmol* 1996;103(3):427-438.
6. Miller J, Walsh A, Kramer M, Hasan T, Michaud N, Flotte T et al. Photodynamic Therapy of Experimental Choroidal Neovascularization Using Lipoprotein-delivered Benzoporphyrin. *Arch Ophthalmol* 1995;113(6):810-818.
7. Schmidt-Erfurth U, Hasan T, Schomacker K, Flotte T, Birngruber R. In Vivo Uptake of Liposomal Benzoporphyrin Derivative and Photothrombosis in Experimental Corneal Neovascularization. *Lasers Surg Med* 1995;17(2):178-188.
8. Kramer M, Miller JW, Michaud N, Moulton R, Hasan T, Flotte TJ et al. Photodynamic Therapy (PDT) of Experimental Choroidal Neovascularization (CNV) using Liposomal Benzoporphyrin Derivative Monoacid Ring A (BPD-MA): Refinement of Dosimetry. *Inv Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:1503.
9. Lin SC, Lin CP, Feld JR, Duker JS, Puliafito CA. The photodynamic occlusion of choroidal vessels using benzoporphyrin derivative. *Current Eye Research* 1994;13(7):513-522.
10. Schmidt-Erfurth U, Hasan T, Gragoudas E, Birngruber R. Selective Occlusion of Subretinal Neovascularization with Photodynamic Therapy. *Ophthalmologie* 1994;91(6):789-795.

11. Schmidt-Erfurth U, Hasan T, Gragoudas E, Michaud N, Flotte TJ, Birngruber R. Vascular Targeting in Photodynamic Occlusion of Subretinal Vessels. *Ophthalmol* 1994;101:1953-1961.
12. Allison BA, Pritchard PH, Richter AM, Levy JG. The Plasma Distribution of Benzoporphyrin Derivative and the Effects of Plasma Lipoproteins on its Biodistribution. *Photochem Photobiol* 1990;52(3):501-507.
13. Richter A, Cerruti-Sola S, Sternberg E, Dolphin D, Levy J. Biodistribution of tritiated benzoporphyrin derivative (³H-BPD-MA), a new potent photosensitizer, in normal and tumor-bearing mice. *J. Photochem Photobiol B* 1990;5:231-244.
14. Kaiser PK. Treatment of Age-related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: 5-year results of two randomized clinical trials with an open-label extension TAP Report No. 8. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006 Mar 15; [publication électronique avant impression]

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

**IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE
ATTENTIVEMENT**

VISUDYNE*
Vertéporfine pour injection

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une «monographie de produit» et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de la VISUDYNE*. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

VISUDYNE* est un médicament activé par la lumière utilisé dans le cadre de la thérapie photodynamique.

VISUDYNE* sert à traiter la forme exsudative de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), la myopie pathologique (une forme grave de myopie) et l'histoplasmose oculaire présumée (une infection fongique de l'oeil). Ces maladies entraînent une perte de vision en raison des dommages qu'elles causent à la macula, la partie de la rétine responsable de la vision. Ces dommages sont causés par une croissance de vaisseaux sanguins anormaux appelée néovascularisation choroïdienne (NVC). De ces vaisseaux, du sang et des liquides fuient (d'où la mention «exsudative»), ce qui forme des cicatrices. Une NVC peut présenter plusieurs types de fuites, dont celle classique (fuite rapide) et occulte (fuite plus lente). VISUDYNE* sert à traiter la forme surtout classique de NVC.

Les effets de ce médicament :

Le traitement par VISUDYNE* peut :

- ralentir la perte de vision;
- ralentir ou freiner la croissance de la zone atteinte de NVC;
- réduire ou stopper la fuite.

On injecte VISUDYNE* dans une veine, normalement dans le bras, et la substance se rend jusqu'aux vaisseaux sanguins anormaux dans l'oeil. Après quelques minutes, le médecin expose la zone affectée à un laser pour activer VISUDYNE*. Ceci amorce le processus chimique qui détruit les vaisseaux anormaux qui croissent dans la macula.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Vous ne pouvez pas recevoir de VISUDYNE* si vous :

- souffrez de porphyrie, un trouble métabolique qui perturbe la production d'hèmes des molécules-précurseurs appelées porphyrines et les fait s'accumuler anormalement dans les tissus et le sang. (L'hème est un élément de l'hémoglobine, la protéine des globules rouges qui transporte l'oxygène);
- êtes hypersensible (allergique) à la vertéporfine ou à l'un des autres composants de VISUDYNE* (consultez «Les ingrédients non médicinaux importants sont »),
- souffrez de troubles hépatiques graves.

L'ingrédient médicinal est :

L'ingrédient actif de VISUDYNE* est la vertéporfine.

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Palmitate d'ascorbyl, butylhydroxytoluène, phosphatidyl glycérol d'oeuf, dimyristoyl phosphatidyl choline, lactose.

Les formes posologiques sont :

VISUDYNE* est fournie dans une ampoule de verre dotée d'un bouchon gris et d'un capuchon rabattable d'aluminium. L'ampoule contient un pain lyophilisé de 15 mg de vertéporfine. Pour son utilisation, le produit est transformé en une solution que seul un professionnel de la santé peut injecter par voie intraveineuse.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Avant d'utiliser VISUDYNE*, indiquez à votre médecin si :

- vous êtes enceinte ou planifiez le devenir. On a observé des malformations du fœtus chez une espèce (le rat) dans le cadre d'études sur des animaux lors de l'administration de VISUDYNE* pendant la grossesse. Votre médecin décidera en votre compagnie si vous devriez recevoir le produit ou non;
- vous allaitez ou comptez allaiter. VISUDYNE* se transmet dans le lait maternel humain. Vous devriez discuter en compagnie de votre médecin si vous devriez cesser d'allaiter ou reporter le traitement à une date ultérieure. Vous ne devez pas allaiter pendant au moins 96 heures après l'administration de VISUDYNE*;
- vous souffrez de problèmes de foie ou de la vésicule biliaire;
- vous prenez d'autres médicaments (consultez la section «Interactions médicamenteuses»).

Les patients qui reçoivent VISUDYNE* deviennent temporairement sensibles à la lumière pendant 2 jours.

Vous devez donc :

- protéger votre peau et vos yeux des rayons directs du soleil et de toute lumière intérieure vive, dont les salons de bronzage, l'éclairage halogène vif, l'éclairage haute intensité utilisé dans les salles d'opération et les cabinets de dentiste ainsi que les dispositifs médicaux qui émettent de la lumière;
- porter des vêtements protecteurs et des lunettes de soleil foncées lorsque vous sortez dehors. Les écrans solaires ne protègent PAS efficacement contre la sensibilité à la lumière;
- porter un bracelet temporaire pour vous rappeler et rappeler aux autres que vous êtes sensible à la lumière.

Cependant, vous ne devez pas rester dans l'obscurité; vous devez exposer votre peau à la lumière intérieure normale pour favoriser la décomposition du médicament dans la peau.

À la suite d'une thérapie par VISUDYNE*, votre vision peut être perturbée à court terme. Vous devez éviter de conduire ou d'opérer de la machinerie jusqu'à ce que cette perturbation se dissipe.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Certains médicaments augmentent la sensibilité à la lumière et peuvent accroître le risque de réactions cutanées ou affecter l'activité de VISUDYNE*. Il s'agit notamment de certains antibiotiques (tétracyclines, sulfonamides, polymyxine B) et antifongiques (griséofulvines), des médicaments oraux pour le diabète (hypoglycémifiants sulfonylurés) et ceux pour les troubles mentaux (phénothiazines).

Parmi les autres médicaments pouvant interagir avec VISUDYNE*, mentionnons ceux pour le cœur et les problèmes de circulation (inhibiteurs calciques, anticoagulants, diurétiques) et le diméthylsulfoxyde.

Assurez-vous d'indiquer à votre médecin tous les médicaments que vous prenez avant de le début du traitement à la VISUDYNE*.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle pour adulte :

Votre médecin va calculer la dose appropriée en fonction de la surface de votre corps. VISUDYNE* doit être administrée uniquement par un professionnel de la santé

spécialisé en ophtalmologie.

Surdose : Si vous sentez qu'on vous a donné trop de médicament, consultez votre médecin. Si celui-ci vous dit que vous avez reçu une surdose, vous devrez protéger votre peau et vos yeux plus longtemps que la normale. Suivez les directives de votre médecin.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Les changements de vision (dont une vision floue, une baisse de l'acuité visuelle, des éclairs lumineux et une lacune du champ de vision) ont été les effets secondaires le plus souvent signalés. Si l'une de ces réactions se manifestent ou si des 'corps flottants' ou des changements persistants apparaissent, contactez votre médecin (consultez le tableau). Ces signes peuvent être l'indice d'un état grave.

Une douleur musculo-squelettique temporaire survient couramment, surtout pendant ou après la perfusion, souvent sous forme de douleur thoracique ou dorsale pouvant irradier vers d'autres parties du corps, dont le pelvis, la ceinture thoracique ou les côtes.

Parmi les autres effets secondaires courants, mentionnons la sensation de faiblesse, la nausée, la constipation, l'hypertension, la hausse de cholestérol sanguin ou de glycémie urinaire, une sensation de sécheresse, de démangeaison ou de douleur dans les yeux, la photophobie, la perte de sensibilité à la douleur ou du toucher.

Des réactions au site d'injection peuvent se produire (p. ex. une douleur, l'enflure ou la décoloration) et être graves (consulter la section suivante).

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Si vous ressentez des effets imprévus pendant votre traitement à la VISUDYNE, contactez votre médecin ou les services de santé d'urgence.*

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Effets secondaires	Manifestation	Quoi faire
--------------------	---------------	------------

Effets secondaires	Manifestation	Quoi faire
Perte grave de vision	Lors des essais cliniques, de 1 à 5 % des patients ont subi de telles pertes au cours des 7 premiers jours suivant le traitement. Certains de ces patients ont recouvré en partie leur vision.	Contactez immédiatement votre médecin en cas de perte de vision.
Changements dans le champ visuel	Perte de vision (souvent soudaine), apparition d'éclairs lumineux, de corps flottants.	Contactez votre médecin.
Réactions d'hypersensibilité (allergiques)	Vous avez des sueurs, des démangeaisons, vous avez chaud ou des bouffées de chaleur, vous vous sentez étourdi, vous êtes essoufflé, avez mal à la tête ou avez l'impression que vous allez perdre connaissance pendant qu'on vous administre VISUDYNE* ou après.	Obtenez immédiatement des soins médicaux. Contactez votre médecin.
Réactions au site d'injection	Une sensation d'inconfort, la douleur, une enflure, le saignement, une fuite ou la décoloration peuvent survenir au site d'injection. L'exposition à la lumière peut causer une réaction douloureuse ou endommager les tissus.	Couvrez le site tant qu'il est décoloré. Vous pouvez prendre des analgésiques oraux. ASSUREZ-VOUS de contacter votre médecin.

SIGNALISATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Pour surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada, par le biais du Programme Canada Vigilance, recueille des renseignements sur les effets inattendus et graves des médicaments. Si vous croyez que vous avez une réaction inattendue ou grave à ce médicament, vous pouvez en faire mention à Canada Vigilance :

Téléphone sans frais : 1-866-234-2345
Télécopieur sans frais : 1-866-678-6789
En ligne : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index_f.html
Par courriel : CanadaVigilance@hc-sc.gc.ca

Par courrier courant :
Bureau national de Canada Vigilance
Bureau de l'information sur l'innocuité et l'efficacité des produits de santé commercialisés
Direction des produits de santé et des aliments
Santé Canada
Pré Tunney, IA : 0701C
Ottawa (ON) K1A 0K9

REMARQUE : Avant de communiquer avec Canada Vigilance, vous devriez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

http://www.qltinc.com/Qtinc/_downloads/commercial/CanadaProductMonograph.pdf ou

<http://www.novartis.ca>

ou en communiquant avec le promoteur.

QLT Inc.

887, Great Northern Way
Vancouver (Colombie-Britannique)
Canada V5T 4T5
604.707.7001
800.663.5486

Distributeur :

Novartis Pharma Canada Inc.
2233 Argentia Road, East Tower, Suite 200
Mississauga, Canada
L5N 2X7
905.813.6550
1.866.393.6337

QLT Inc. a rédigé ce dépliant.

VISUDYNE est une marque déposée

Dernière révision : 30 avril 2008.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez VISUDYNE* à une température entre 20 et 25 °C (68-77 °F).