

PrVISUDYNE®

VERTEPORFIN FOR INJECTION, MANUFACTURER'S STANDARD 15 MG / VIAL

PART I: HEALTH PROFESSIONAL INFORMATION

SUMMARY PRODUCT INFORMATION

Route of Administration	Dosage Form / Strength	All Nonmedicinal Ingredients
Intravenous Infusion	Lyophilized powder for injection containing 15 mg verteporfin per vial.	Ascorbyl Palmitate, Butylated Hydroxytoluene, Egg Phosphatidylglycerol, Dimyristoyl Phosphatidylglycerol and Lactose.

INDICATIONS AND CLINICAL USE

VISUDYNE (verteporfin for injection) as part of photodynamic therapy (i.e., VISUDYNE Therapy) is indicated for the treatment of predominantly classic subfoveal choroidal neovascularization in patients with:

- age-related macular degeneration (AMD),
- pathologic myopia, and
- presumed ocular histoplasmosis.

Pediatrics
VISUDYNE is not recommended for use in children or adolescents. The efficacy and safety of VISUDYNE has not been established in the pediatric population.

Geriatrics
Approximately 90% of the patients treated with VISUDYNE in the clinical efficacy trials were over the age of 65. A reduced treatment effect was seen with increasing age.

CONTRAINDICATIONS

- Patients who are hypersensitive to this drug or to any ingredient in the formulation or component of the container (see **DOSAGE AND ADMINISTRATION** and **DOSAGE FORMS, COMPOSITION AND PACKAGING**).
- Porphyria.
- Severe hepatic impairment.

WARNINGS AND PRECAUTIONS

VISUDYNE is a drug to be used in VISUDYNE Therapy. VISUDYNE Therapy is a two-stage process requiring administration of both VISUDYNE and nonthermal red light.

CAUTION: VISUDYNE Therapy should only be used by physicians trained in the treatment of predominantly classic subfoveal choroidal neovascularization using photodynamic therapy with verteporfin for injection and specified lasers. Following VISUDYNE injection, residual photosensitivity for 48 hours or more may result in erythema and blistering of the skin when exposed to sunlight or bright indoor light.

Use of incompatible lasers that do not provide the required characteristics of light for the photoactivation of VISUDYNE could result in incomplete treatment due to underdosing of VISUDYNE, overtreatment due to overactivation of VISUDYNE, or damage to surrounding normal tissue.

Appropriate facilities and personnel must be available to treat any complications of the procedure, as well as for the emergency treatment of allergic reactions to the agent itself (see **Cardiovascular** and **Immune**).

General

Following injection with VISUDYNE, care should be taken to avoid exposure of skin or eyes to direct sunlight or bright indoor light for 2 days. If emergency surgery is necessary within 48 hours after treatment, as much of the internal tissue as possible should be protected from intense light (see **Skin**).

Extravasation of VISUDYNE, especially if the affected area is exposed to light, can cause severe pain, inflammation, swelling or discoloration at the injection site. Localized (skin) necrosis at the injection site following extravasation has also been reported.

If extravasation does occur, the infusion should be stopped immediately. The extravasated area must be thoroughly protected from direct light until the swelling and discoloration have faded in order to prevent the occurrence of a local burn which could be severe. Cold compresses should be applied to the injection site. The relief of pain may require analgesic treatment.

Standard precautions should be taken during infusion of VISUDYNE to avoid extravasation.

- Examples of standard precautions include, but are not limited to the following:
 - a free-flowing intravenous (IV) line should be established before starting VISUDYNE infusion and the line should be carefully monitored,
 - due to the possible fragility of vein walls of some elderly patients, it is strongly recommended that the largest arm vein possible, preferably antecubital, be used for injection,
 - small veins in the back of the hand should be avoided.

Cases of anaphylactic reactions have been observed in patients receiving VISUDYNE. If an anaphylactic or other serious allergic reaction occurs during or following infusion, administration of VISUDYNE should be discontinued immediately and appropriate therapy be initiated (see **Immune**).

Carcinogenesis and Mutagenesis

No studies have been conducted to evaluate the carcinogenic potential of verteporfin.

Verteporfin was not mutagenic, in the absence or presence of light, when studied in microbial mutagenicity, unscheduled DNA synthesis, mammalian point mutation, chromosome aberration, and mouse micronucleus assays.

Photodynamic therapy (PDT) as a class has been reported to result in DNA damage including DNA strand breaks, alkali-labile sites, DNA degradation, and DNA-protein cross links which may result in chromosomal aberrations, sister chromatid exchanges (SCE), and mutations. In addition, other photodynamic therapeutic agents have been shown to increase the incidence of SCE in Chinese hamster ovary (CHO) cells irradiated with visible light and in Chinese hamster lung fibroblasts irradiated with near UV light, increase mutations and DNA-protein cross-linking in mouse L5178Y cells, and increase DNA-strand breaks in malignant human epidermal carcinoma cells. Verteporfin was not evaluated in these latter systems. It is not known how the potential for DNA damage with PDT agents translates into human risk.

No effect on male or female reproduction has been observed in rats following intramuscular administration of verteporfin for injection up to 10 mg/kg/day (approximately 60- and 40-fold human exposure at 6 mg/m² based on AUC₀₋₂₄ in male and female rats, respectively). Males were dosed 28 days prior to and during mating until Gestation Day 7 (approximately 60 days). Females were dosed for 14 days prior to and during mating until Gestation Day 7.

Cardiovascular

Chest pain, vaso-vagal reactions and hypersensitivity reactions related to VISUDYNE infusion, have been reported. Also vaso-vagal and hypersensitivity reactions are associated with general symptoms such as syncope, sweating, dizziness, rash, dyspnoea, flushing, and changes in blood pressure and heart rate. In rare occasions these reactions may be severe, and potentially include seizure. This may be related to complement activation (see **Immune**).

Hepatic / Biliary / Pancreatic
VISUDYNE Therapy should be considered carefully in patients with moderate hepatic impairment or biliary obstruction since there is no clinical experience with verteporfin in such patients. Since verteporfin is excreted primarily via the biliary (hepatic) route, increased verteporfin exposure is possible (see **ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY, Special Populations and Conditions**).

Immune

Immune
At 5 times the expected maximum plasma concentration in treated patients caused a low level of complement activation in human blood in vitro. VISUDYNE resulted in a concentration-dependent increase in complement activation in human blood in vitro. At 10 mcg/mL (approximately 5 times the expected plasma concentration in human patients), there was mild to moderate complement activation. At 100 mcg/mL, there was significant complement activation. Signs consistent with complement activation (e.g., chest pain, syncope, flushing and flushing) (see **Cardiovascular**) have been observed in <1% of patients administered VISUDYNE. Although, no clinically relevant complement activation was reported in clinical trials but the risk of anaphylactic reactions due to complement activation cannot be excluded. Patients should be supervised during VISUDYNE infusion and observed for at least 30 minutes after infusion.

Fluorescein Angiography

Standard precautions for fluorescein angiography should be observed. Certain medical conditions (e.g., pregnancy or allergy to fluorescein) may make the injection of fluorescein dye for a particular patient inadvisable in the opinion of the ophthalmologist. Approximately 1/225,000 patients may experience a severe reaction resulting in a heart attack, stroke, or death. More reactions are mild, such as temporary nausea or vomiting in a few patients and a rash, hives, or wheezing in about 1%.

Ophthalmologic

Patients who experience severe decrease of vision of 4 lines or more within 1 week after treatment should not be retreated, at least until their vision completely recovers to pre-treatment levels and the potential benefits and risks of subsequent treatment are carefully considered by the treating physician.

Following VISUDYNE Therapy, patients may develop transient visual disturbances such as abnormal vision, vision decrease, or visual field defects that may interfere with their ability to drive or use machines. Patients should be advised to not drive or use machines as long as these symptoms persist.

Patients will become temporarily photosensitive for 2 days after the infusion. During that period, patients should avoid exposure of unprotected eyes to direct sunlight or bright indoor light (see **Skin**).

Peri-Operative Considerations

Caution should be exercised when VISUDYNE Therapy under general anesthesia is considered. There are no clinical data related to the use of VISUDYNE in anesthetized patients. At more than 10-fold higher doses given by bolus injection to sedated or anesthetized pigs, verteporfin caused severe hemodynamic effects, including death, probably as a result of complement activation.

These effects were diminished or abolished by pre-treatment with antihistamine and they were not seen in conscious or sedated pigs or in any other species, whether conscious or under general anesthesia. Caution should be exercised when VISUDYNE Therapy under general anesthesia is considered.

Sexual Function / Reproduction

No information is available about fertility in humans with verteporfin. No effect on male or female reproduction has been observed in rats following intravenous administration of verteporfin for injection up to 10 mg/kg/day (approximately 60- and 40-fold human exposure at 6 mg/m² based on AUC₀₋₂₄ in male and female rats, respectively). Males were dosed 28 days prior to and during mating until Gestation Day 7 (approximately 60 days). Females were dosed for 14 days prior to and during mating until Gestation Day 7.

Skin

Patients who receive VISUDYNE will become temporarily photosensitive for 2 days after the infusion. Patients should wear a wrist band to remind them to avoid direct sunlight for 2 days. During that period, patients should avoid exposure of unprotected skin, eyes or other body organs to direct sunlight or bright indoor light. This includes, but is not limited to, tanning salons, bright halogen lighting and high-power lighting used in surgical operating rooms or dental offices. Prolonged exposure to light from light-emitting diode devices such as pulse oximeters should also be avoided for 48 hours following VISUDYNE administration.

If treated patients must go outdoors in daylight during the first 2 days after treatment, they should protect all parts of their skin and their eyes by wearing protective clothing and dark sunglasses. UV sunscreens are not effective in protecting against photosensitivity reactions because photoactivation of the residual drug in the skin can be achieved by visible light.

Patients should not stay in the dark and should be encouraged to expose their skin to ambient indoor light, as it will help inactivate the drug in the skin through a process called photobleaching.

Special Populations

Pregnant Women
VISUDYNE is not recommended for use during pregnancy. The efficacy and safety of VISUDYNE has not been established in pregnant women. VISUDYNE use during pregnancy should only be considered if the expected benefit to mother outweighs the potential risk to the fetus.

Rat fetuses of dams administered verteporfin for injection intravenously at ≥ 10 mg/kg/day during pregnancy (approximately 40-fold the human exposure at 6 mg/m² based on AUC₀₋₂₄ in female rats) exhibit an increase in the incidence of anophthalmia / microphthalmia. Rat fetuses of dams administered 25 mg/kg/day (approximately 125-fold the human exposure at 6 mg/m² based on AUC₀₋₂₄ in female rats) had an increased incidence of wavy ribs and fetal alterations.

In pregnant rabbits, a decrease in body weight gain and food consumption was observed in animals that received verteporfin for injection intravenously at 10 mg/kg/day during organogenesis. The no observed adverse effect level (NOAEL) for maternal toxicity was 3 mg/kg/day (approximately 7-fold the human exposure at 6 mg/m² based on body surface area). There were no teratogenic effects observed in rabbits at doses up to 10 mg/kg/day.

Nursing Women

VISUDYNE is not recommended for use in nursing women. Verteporfin and its diacid metabolite have been found in the breast milk of one woman after a 6 mg/m² infusion. The verteporfin breast milk levels were up to 66% of the corresponding plasma levels and declined below the limit of quantitation (2 ng/mL) within 24 hours. The diacid metabolite had lower peak concentrations but persisted for at least 46 hours. The effects of verteporfin and its metabolite on neonates are unknown. Nursing should be interrupted during VISUDYNE Therapy or treatment postponed, taking into account the risks of delayed treatment to the mother. Women should not nurse for 96 hours after VISUDYNE Therapy.

Pediatrics
VISUDYNE is not recommended for use in children or adolescents. The efficacy and safety of VISUDYNE has not been established in the pediatric population.

Geriatrics
Approximately 90% of the patients treated with VISUDYNE in the clinical efficacy trials were over the age of 65. A reduced treatment effect was seen with increasing age.

ADVERSE REACTIONS

Adverse Drug Reaction Overview

Because clinical trials are conducted under very specific conditions the adverse drug reaction rates observed in the clinical trials may not reflect the rates observed in practice and should not be compared to the rates in the clinical trials of another drug. Adverse drug reaction information from clinical trials is useful for identifying drug-related adverse events and for approximating rates.

In randomized clinical trials in choroidal neovascularization, mainly in patients with age-related macular degeneration (AMD), the most frequently reported adverse events to VISUDYNE are injection site reactions (including pain, erythema, inflammation, extrusion, edema, swelling, itching, redness, and less commonly, hemorrhage and discoloration) and visual disturbances (including blurred vision, flashes of light, decreased site acuity and visual field defects such as grey or dark haloes, scotoma & black spots). These events occurred in approximately 10-30% of AMD patients. Severe vision decrease occurred in approximately 4 of lines or more, within 7 days has been reported in approximately 1-5% of AMD patients. At least partial recovery of vision, defined as more than one-line improvement of vision following the event, occurred in most patients (approximately 75% of patients).

Photosensitivity reactions usually occurred in the form of skin sunburn following exposure to sunlight during the first 2 days after treatment usually within 24 hours of VISUDYNE infusion. The higher incidence of back pain in the VISUDYNE group occurred primarily during infusion and was not associated with any evidence of hemolysis or allergic reaction and usually resolved by the end of the infusion.

Vaso-vagal and hypersensitivity reactions can occur, which in rare occasions can be severe (see **WARNINGS AND PRECAUTIONS, Cardiovascular**, and **Immune**).

Clinical Trial Adverse Drug Reactions (ADRs)

Table 1 describes adverse events associated with treatment (Adverse Drug Reactions) that occurred with a frequency equal to or greater than 1 percent, in the pivotal 24-month study populations supporting the three indications (see **CLINICAL TRIALS**).

TABLE 1. Summary of Associated Treatment-Emergent Adverse Events Occurring with Incidence \geq 1% (Predominantly Classic CNV due to AMD from the TAP Studies, CNV due to PM from the VIP PM Study, and CNV due to OHS from the VOH Study)

BODY SYSTEM: Preferred Term	% of Patients			
	BPD OCR 002 A+B (AMD) (N=159)	Placebo (N=83)	BPD OCR 003 (PM) (N=81)	BPD OCR 004 (OHS) (N=26)
ANY ASSOCIATED EVENT BODY AS A WHOLE:	49.1%	37.3%	30.9%	33.3%
Allergic reaction				34.6%
Asthenia				4.9%
Body odor				1.2%
Fever				1.3%
Headache				5.7%
Infection related back pain				3.1%
Injection site discoloration				1.3%
Injection site edema				8.2%
Injection site extravasation				8.2%
Injection site hemorrhage				2.5%
Injection site hypersensitivity				1.3%
Injection site inflammation				3.8%
Injection site pain				9.4%
Injection site reaction				3.1%
Phosphenic reaction				2.5%
CARDIOVASCULAR SYSTEM:				
Hypertension				1.9%
Syncope				3.8%
DIGESTIVE SYSTEM:				
Constipation				1.9%
Nausea				1.9%
HEMIC AND LYMPHATIC SYSTEM:				
Anemia				1.3%
Eosinophilia				1.3%
METABOLIC AND NUTRITIONAL DISORDERS:				
Creatinine increased				1.3%
Glycosuria				1.9%
Hypercholesterolemia				1.9%
Ketosis				1.3%
MUSCULOSKELETAL SYSTEM:				
Arthralgia				3.8%
NERVOUS SYSTEM:				
Dizziness				1.3%
Hypesthesia				1.9%
RESPIRATORY SYSTEM:				
Dyspnea				1.3%
SKIN AND APPENDAGES:				
Pruritus				2.5%
Rash				1.3%
Skin disorder				1.3%
Urticaria				1.2%
SPECIAL SENSES: ^a				
Eye disorder				1.2%
Photophobia				2.5%
Vision abnormal				1.2%
Vision decreased				1.2%
TREATMENT SITE OCULAR: ^b				
Cataract				1.3%
Conjunctivitis				2.5%
Dry eyes				1.2%
Eye disorder				1.2%
Eye pain				3.8%
Face edema				2.5%
Photophobia				1.3%
Retinal disorder				1.3%
Vision abnormal				3.1%
Vision decreased				5.0%
Visual field defect				4.4%

^aSpecial Senses includes events in the untreated ("other") eye.

^bTreatment Site - Ocular includes ocular treatment site (study eye) events.

Less Common Clinical Trial Adverse Drug Reactions (ADRs) (<1%)

The following describes adverse events associated with treatment (Adverse Drug Reactions) that occurred with a frequency of less than one percent, in the pivotal 24-month study predominantly classic study population. No ADRs less than 1% occurred in patients with pathologic myopia and ocular histoplasmosis. The ADRs with an asterisk (*) are those that also occurred in patients who received placebo. In patients with AMD treated with VISUDYNE, systemic ADRs that occurred in one patient only (<1%) were abdominal pain*, accidental injury, chest pain, chills, chills and fever, flu syndrome*, lab test†, lachrymation, diarrhea*, dyspepsia*, gastrointestinal carcinoma, hepatomegaly, stomach ulcer hemorrhage, tongue disorder, hypothyroidism, basophilia, blood dyscrasia, leukocytosis, leukopenia, lymphocytosis, diabetes mellitus, gout, hyperglycemia*, hypoglycemia, hypokalemia*, arthralgia*, depression*, hypertension, neuralgia, vertigo, increased cough*, pyrrhngitis*, eczema, skin discoloration, dysuria, metrorrhagia, and frequent urination.

ADR's <1% occurring in the ocular treatment site were AMD progression*, dry eyes*, lacrimation disorder, subretinal hemorrhage, and vitreous disorder.

ADR's less than 1% occurring in the other eye were cataract, lacrimation disorder, photophobia*, and decreased vision.

The following have also been reported in other clinical trials: retinal detachment (nonthepathogenic), retinal or choroidal vessel nonperfusion, severe vision decrease with or without subretinal or vitreous hemorrhage, and severe vision decrease with retinal hemorrhage.

Clinical Trial Adverse Events (AEs)

Table 2 describes all adverse events, whether or not considered related to the treatment that occurred with a frequency equal to or greater than one percent, in the pooled pivotal 24-month study populations.

TABLE 2. Summary of Not Associated Treatment-Emergent Adverse Events Occurring with Incidence \geq 1% (Predominantly Classic CNV due to AMD from the TAP Studies, CNV due to PM from the VIP PM Study, and CNV due to OHS from the VOH Study)

BODY SYSTEM: Preferred Term	VISUDYNE (N=266)		Placebo (N=122)		BODY SYSTEM: Preferred Term	VISUDYNE (N=266)		Placebo (N=122)	
	%	%	%	%		%	%	%	%
ANY NOT ASSOCIATED EVENT BODY AS A WHOLE:									
Infection					Bronchitis				
Flu syndrome					Sinusitis				
Pain					Pharyngitis				
Accidental injury					Cough increased				
Headache					Rhinitis				
Back pain					Dyspnea				
Chest pain					Pneumonia				
Abdominal pain					Emphysema				
Asthenia					SKIN AND APPENDAGES:				
Injection site reaction					Rash				
Fever					Skin ulcer				
Visual infection					Skin disorder				
Cyst					Sweating				
Hemia					SPECIAL SENSES: ^a				
CARDIOVASCULAR SYSTEM:					Conjunctivitis				
Hypertension					Cataract				
Cardiovascular disorder					Vision abnormal				
Syncope					Vision decreased				
Myocardial infarct					AMD progression				
Angina pectoris					Vision abnormal				
Arrhythmia					Corneal lesion				
Arteriosclerosis					Visual field defect				
Coronary artery disorder					Eye itching				
Peripheral vascular disorder					Eye pain				
Pulmonary embolism					Glaucoma				
DIGESTIVE SYSTEM:					Blepharitis				
Nausea					Otitis media				
Gastrointestinal disorder					Corneal opacity				
Diarrhea					Diplopia				
Cholelithiasis					Vitreous disorder				
Constipation					TREATMENT SITE OCULAR: ^b				
Gastroenteritis					Cataract				
Tooth disorder					Vision abnormal				
ENDOCRINE SYSTEM:					Vision decreased				
Hypothyroidism					Conjunctivitis				
Hyperthyroidism					Corneal lesion				
METABOLIC AND NUTRITIONAL DISORDERS:					Visual field defect				
Hypercholesterolemia					Eye itching				
Creatinine increased					Eye pain				
Peripheral edema					Glaucoma				
Glycosuria					Blepharitis				
Albuminuria					Dry eyes				
Ketosis					Vitreous disorder				
SGOT increased					Eye disorder				
Alkaline phosphatase increased					AMD progression				
Hyperkalemia					Keratitis				
MUSCULOSKELETAL SYSTEM:					Lacrimation disorder				
Arthritis					UROGENITAL SYSTEM:				
Arthralgia					Cystitis				
Myalgia					Prostatic disorder				
Arthrosis					Prostatic carcinoma				
Bone disorder					Prostatic specific antigen increased				
Bone density					Urinary tract infection				
NERVOUS SYSTEM:					Vaginal hemorrhage				
Depression									
Dizziness									
Insomnia									
Anxiety									
Sleep disorder									
Vertigo									
Cerebrovascular accident									

^aSpecial Senses includes events in the untreated ("other") eye.

^bTreatment Site - Ocular includes ocular treatment site (study eye) events.

Based on long-term experience in patients receiving open-label VISUDYNE treatment beyond the 24-month placebo-controlled phase (TAP 60-Month Extension Study) (see **CLINICAL TRIALS**

P-VISUDYNE^{MD}

VERTÉPORFINE POUR INJECTION, NORME DU FABRICANT 15 MG / AMPOULE

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Tous les ingrédients non médicamenteux
Perfusion intraveineuse	Poudre lyophilisée pour injection contenant 15 mg de vertéporfine par ampoule	Palmitate d'ascorbyle, butylhydroxytoluène, phosphatidyl glycérol d'œuf, dimyristoyl phosphatidyl choline, lactose.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

VISUDYNE (vertéporfine pour injection), utilisé dans le cadre d'une thérapie photodynamique (c.-à-d., traitement à la VISUDYNE), est indiqué dans les cas d'une forme surtout classique de néovascularisation choroïdienne sous-jacente chez les patients atteints :
• de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA);
• de myopie pathologique;
• d'histioplasmose oculaire présumée.

Pédiatrie

L'administration de VISUDYNE n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents. L'efficacité et l'innocuité de VISUDYNE n'ont pas été établies dans la population pédiatrique.

Gérité

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 (*consulter « POSOLOGIE ET ADMINISTRATION » et « FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT »).*
- Les patients atteints de porphyrie.
- Les patients atteints de diabète.
- Les infections hépatiques graves.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

VISUDYNE 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'administration de VISUDYNE, puis celle 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 sub-jacente et qui utilisent une thérapie photodynamique qui utilise la vertéporfine pour injection et les appareils laser spécifiques. 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 vésiculation lorsque la peau est exposée à la lumière du soleil ou à une forte lumière à l'intérieur.

L'usage de lasers incombustibles ne produisant pas les caractéristiques lumineuses exigées pour la photo activation de VISUDYNE pourrait entraîner un traitement incomplet dû à une photo activation partielle de VISUDYNE, un surtraitement dû à une suractivation de VISUDYNE ou encore porte atteinte à tout tissu interne environnant.

Il faut avoir accès à des établissements et à du personnel capable de traiter toute complication découlant de l'intervention et d'assurer le traitement d'urgence de réactions allergiques à l'agent (*consulter « 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. Une chirurgie d'urgence est nécessaire dans les 48 heures suivant le traitement, protéger de la lumière intense le plus de tissu interne possible (*consulter « Peau »*).

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. À la suite d'extravasation, de la nécrose de la peau localisée au site d'injection a aussi été signalée.

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 antibiotiques peut être nécessaire pour soulager la douleur. Il faut éviter l'exposition à la lumière et l'usage au cours de la perfusion de VISUDYNE d'utiliser 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 perfusions peuvent être irritantes 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.

Des cas de réactions anaphylactiques ont été observés chez des patients recevant VISUDYNE. Si une réaction anaphylactique ou une autre réaction allergique grave se produit pendant ou après la perfusion, l'administration de VISUDYNE doit être arrêtée immédiatement et un traitement approprié doit être initié (*consulter « Immunitaire »*).

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 mutagenèse microbienne, d'une synthèse ADN non programmée, de mutation ponctuelle chez les mammifères, d'altération chromosomique ou de la biogenèse du croquis chez la souris.

En tant que catégorie, on a signalé que la thérapie photodynamique (PPD) 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 entraîner un altération chromosomique, en échanges de chromatides sœurs et en mutations. De plus, on a établi la preuve que d'autres agents de thérapie photodynamique augmentent l'efficacité d'échange chromatidique dans les hamsters. On a également observé des dommages à l'ADN induits à la lumière visible et dans les fibroblastes du poumon du transler chimique 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 neurones épithéliaux cervicales malignes chez l'humain, mais non dans les cellules normales. On n'a pas évalué la vertéporfine dans les études chromosomiques. On ne connaît pas le potentiel des dommages à l'ADN que les agents de PPD représentent en matière de risques 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 nécrose (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 vasovasales et d'hypersensibilité liée à la perfusion de VISUDYNE. Les réactions vasovasales 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 le changement de la tension artérielle. Des éruptions cutanées ont eu lieu dans certaines occasions, ces réactions peuvent être graves et éventuellement comprendre des convulsions. Ces réactions peuvent être associées à l'activation du complément (*consulter « Immunitaire »*).

Hépatique / biliaire / pancréatique

La preuve 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 à améliorer la ventilation de ces patients. Étant donné que la vertéporfine est excrétée principalement par voie biliaire (hépatique), il est possible que l'exposition à la vertéporfine soit accrue (*voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE. Populations particulières et voir les avertissements*).

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 de la concentration dépendante d'activation du complément du sang humain *in vitro*. À une concentration de 10 mg/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 mg/mL, l'activation du complément était significative. On a observé des signes correspondant à l'activation du complément (p. ex., érythrocytose, syncope, dyspnée et bouffées vasomotrices) (*consulter « Cardiovasculaire »*) chez moins de 1 % des patients ayant reçu VISUDYNE. Malgré qu'aucunes activations du complément clinique significative n'ont été observées dans les études cliniques, le risque de réactions anaphylactiques due au complément d'activation ne peut être exclu. 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 fluoresceïne

Il faut observer les précautions d'usage visant l'angiographie à la fluoresceïne. En raison de certains états médicaux (p. ex., une grossesse ou une allergie à la fluoresceïne), l'ophtalmologiste peut juger une injection de fluoresceïne peu avantageuse 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 injections. 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.

Ophtalmologie

On ne pas administrer un autre traitement aux patients accusant une baisse marquée de l'acuité visuelle, équivalent 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'un traitement à la VISUDYNE, les patients peuvent subir des troubles passagers de la vue, dont une vision anormale, une baisse de la vision ou une vision double pendant un court laps de temps. Les patients doivent conduire ou opérer de la machinerie. On recommande d'inclure 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, les patients doivent protéger leurs yeux de l'ensoleillement direct ou d'une lumière intérieure vive (*consulter « Peau »*).

Considérations péroratoires

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on envisage d'administrer un traitement à la 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 entraîné des effets pharmacodynamiques graves, y compris la mort, probablement 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 à la VISUDYNE sous anesthésie générale.

Fonction sexuelle / reproduction

On ne dispose d'aucunes données de fertilité chez des sujets humains traités par la vertéporfine. 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]_{0-∞} 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 nécrose (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. Les patients doivent éviter d'exposer leur peau et leurs yeux à l'ensoleillement direct ou à une lumière intérieure vive. Ceci comprend, entre autres, les salons de bronzage, un éclairage halogène vif et l'éclairage ultraviolet des salles d'opérations chirurgicales dans des cabinets dentaires. Il faut éviter toute exposition prolongée à la lumière émise par les dispositifs médicaux lumineux, notamment ceux des pharyngo-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 doivent porter des vêtements protecteurs et des lunettes de soleil sombres pour se protéger entièrement la peau et les yeux. Les patients ne doivent pas utiliser une protection efficace contre les réactions de photosensibilité, car la lumière visible peut provoquer une photo activation de VISUDYNE.

Les écrans solaires UV n'offrent pas une protection efficace contre les réactions de photosensibilité, car la lumière visible peut provoquer une photo activation de VISUDYNE. Les patients doivent éviter d'exposer leur peau à la lumière ambiante intérieure, car celle-ci aide à dissocier le médicament dans la peau par un procédé appelé photo-décoloration.

Populations particulières

Femmes enceintes

L'administration de VISUDYNE n'est pas recommandée pendant la grossesse. L'efficacité et l'innocuité de VISUDYNE n'ont pas été établies chez les femmes enceintes. L'utilisation de VISUDYNE durant la grossesse ne doit être envisagée que dans des conditions très particulières, lorsque le bénéfice attendu pour la mère et le fœtus.

Les tests 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, chez la rate) présentaient des incidences supérieures d'anophtalmie / microphthalmie. 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, chez la rate) présentaient des incidences supérieures de cécité onduleuse et de modifications fatales.

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'organogénèse. La dose sans effet notcé observé était de 3 mg/kg/jour pour la toxicité maternelle (environ 15 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

L'administration de VISUDYNE n'est pas recommandée chez les femmes qui allaitent. On a observé de la vertéporfine et son métabolite diacé 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 dépassés le seuil de la quantification (2 mg/mL) dans les 24 heures qui ont suivi. Le métabolite diacé a affecté des concentrations de pointe inférieures, mais il a persisté pendant au moins 48 heures. Les effets de la vertéporfine et de son métabolite chez les nouveau-nés sont inconnus. On devrait interrompre l'allaitement pendant le traitement à la VISUDYNE ou retarder le traitement en tenant compte des risques d'un traitement interrompu pour la mère. Les mères devraient s'abstenir d'allaiter pendant 96 heures après un traitement à la VISUDYNE.

Pédiatrie

L'administration de VISUDYNE n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents. L'efficacité et l'innocuité de VISUDYNE n'ont pas été établies dans la population pédiatrique.

Gérité

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

Envisagez les essais cliniques 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 très d'assais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et par conséquent des essais cliniques.

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 sont des réactions au site d'injection (dort à douleur, un œdème, 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, lacunes du champ visuel, notamment des halos gris ou noirs, un scotome et des points noirs). Ces réactions se produisent chez 10,30 % des patients atteints de l'ophtalmie. Une baisse grave de l'acuité visuelle, équivalent 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'hyperthermie ou de déshydratation. Les patients ont été encouragés à se dissiper à la fin de la perfusion. Des réactions vasovasales et d'hypersensibilité peuvent se produire et, en de rares cas, peuvent être graves (*consulter « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS » et « 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 un HOP provenant de l'essai VOH)

SYSTÈME OU APPAREIL DE L'ORGANISME : Terme privilégié	% de patients			
	BPD OCR 002 A-8 (DMLA) (N=159)	BPD OCR 002 A-8 (N=83)	BPD OCR 003 (N=81)	BPD OCR 004 (HOP) (N=226)
TOUS ÉVÉNEMENT ASSOCIÉ ORGANISME COMPLET :				
Réaction allergique			1,2%	
Asthénie	2,5%		4,9%	
Œdème corporelle			1,2%	
Faibles	1,3%			
Céphalée	5,7%	10,8%	4,9%	7,7%
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%	11,5%
Hémorragie au site d'injection				
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%
Œdème au site d'injection	9,4%		6,2%	2,6%
Réaction au site d'injection				11,5%
Douleur	3,1%		3,7%	3,8%
Réaction de photosensibilité	2,5%			
SYSTÈME CARDIO-VASCULAIRE :				
Hypertension	1,9%		1,2%	
Syncope				3,8%
SYSTÈME DIGESTIF :				
Constipation	1,9%		1,2%	
Nausées	1,9%	2,4%		
SYSTÈME SANGUIN ET LYMPHATIQUE :				
Anémie	1,3%		1,2%	
Eosinophilie	1,3%			
TROUBLES MÉTABOLIQUES ET NUTRITIONNELS :				
Hausse de la créatine	1,3%		1,2%	
Glycosurie	1,9%			
Hypercholestérolémie	1,3%			
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%
Eruption	1,3%		1,2%	
Troubles cutanés			1,2%	
Urticaire			1,2%	
SENS SPÉCIAUX : *				
Troubles oculaires			1,2%	
Photophobie			1,2%	
Vision anormale			1,2%	
Baïse de vision			1,2%	
SITE DE TRAITEMENT – ŒIL : *				
Cataracte	1,3%			
Œdème maculaire	2,5%	3,6%	2,5%	
Sécheresse oculaire			1,2%	
Troubles oculaires			1,2%	
Œdème maculaire	3,8%	2,4%	1,2%	2,6%
Œdème maculaire				
Œdème maculaire	1,3%	1,2%	2,5%	3,8%
Trouble de la rétine				3,8%
Vision anormale	3,1%	3,6%	7,7%	
Baïse de vision	5,0%	1,2%	11,1%	10,3%
Anomalie du champ visuel	4,4%	1,2%	3,7%	5,1%

* Les sens spéciaux comprennent les réactions observées dans l'œil non traité (« Autre œil »).

* Le site de traitement – œil comprend les événements observés au site de l'œil traité.

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

Le présent tableau 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 (fréquence inférieure à 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 survenus chez un seul patient (fréquence inférieure à 1 %) parmi ceux atteints de DMLA et traités par VISUDYNE ont été les suivants : douleur abdominale¹, blessure accidentelle, douleur thoracique, frissons, frissons et fièvre, syndrome de la grippe², test de laboratoire anormal³, tachycardie, diarrhée⁴, dyspepsie⁵, carcinome gastro-intestinal, hépatomégalie, hémorragie d'origine d'estomac, trouble de la langue, hypothyroïdisme, isophtalmie, dyscrasie sanguine, leucocytose, leucopenie, lymphocytose, diabète sucré, polyhypertension⁶, hypoglycémie⁷, hypokaliémie⁸, arthralgie, dépression⁹, hypertonie, névralgie, vertige, toux accablante¹⁰, pharyngite¹¹, œdème, décoloration de la peau, dysurie, métrorragie et miction fréquente.

Les effets indésirables survenus à une incidence de inférieure à 1 % au site de traitement oculaire ont été les suivants : progression de la DMLA¹², sécheresse oculaire¹³, troubles lacrymaux, hémorragie sous-rétinienne et trouble du corps vitré.

Les effets indésirables survenus à une incidence de inférieure à 1 % dans l'autre œil ont été les suivants : cataracte, troubles lacrymaux, photophobie¹⁴ et baisse de vision.

Les effets suivants ont également été signalés dans le cadre d'autres études cliniques : décollement de la rétine (non rhétogénique), non-irrigation de la rétine ou de la choroidé, 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 d'un pour cent ou plus parmi les sujets regroupés participant à l'essai clé de 24 mois.

TABEAU 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 un HOP provenant de l'essai VOH)

SYSTÈME OU APPAREIL DE L'ORGANISME : Terme privilégié	VISUDYNE (N=266)	PLACEBO (N=122)	SYSTÈME OU APPAREIL DE L'ORGANISME : Terme privilégié	VISUDYNE (N=266)	PLACEBO (N=122)
TOUS ÉVÉNEMENT NON ASSOCIÉ ORGANISME DANS SON ENSEMBLE :			SYSTÈME RESPIRATOIRE :		
Infection	12,8 %	81,1 %	Bronchite	6,8 %	3,3 %
Syndrôme de la grippe	10,2 %	2,5 %	Sinusite	4,9 %	4,9 %
Douleur	8,6 %	6,6 %	Pharyngite	4,5 %	3,3 %
Blessure accidentelle	7,5 %	10,7 %	Toux accrue	4,1 %	1,6 %
Céphalée	5,6 %	11,5 %	Rhinite	3,4 %	2,5 %
Douleur dorsale	4,9 %	6,6 %	Dyspnée	1,9 %	2,5 %
Douleur thoracique	3,8 %	2,5 %	Trouble pulmonaire	1,9 %	1,6 %
Douleur abdominale	3,4 %	4,1 %	Pneumonie	1,9 %	1,6 %
Œdème maculaire	3,1 %	4,1 %	Embryonisme	1,1 %	1,6 %
Allergie allergique	2,6 %	4,1 %	SYTE DE TRAITEMENT – ŒIL : *		
Fièvre	2,6 %	1,6 %	Eruption	3,8 %	0,8 %
Infection virale	1,5 %	0,8			