

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Visudyne 15 mg poudre pour solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 15 mg de vertéporfine.

Après reconstitution, 1 ml de solution contient 2 mg de vertéporfine. 7,5 ml de solution reconstituée contiennent 15 mg de vertéporfine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution pour perfusion

Poudre vert foncé à noire.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Visudyne est indiqué dans le traitement

- des adultes atteints de dégénérescence maculaire exsudative (humide) liée à l'âge (DMLA) présentant une néovascularisation choroïdienne (NVC) rétrofovéolaire à prédominance visible, ou
- des adultes présentant une néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire due à la myopie forte.

4.2 Posologie et mode d'administration

Visudyne ne doit être administré que par des ophtalmologistes expérimentés dans la prise en charge des patients ayant une dégénérescence maculaire liée à l'âge ou une myopie forte.

Posologie

Adultes, dont les sujets âgés (≥ 65 ans)

La photothérapie dynamique (PDT) par Visudyne comprend deux étapes :

La première étape consiste en une perfusion intraveineuse de Visudyne, pendant 10 minutes à la dose de 6 mg/m² de surface corporelle, dilué dans 30 ml de solution pour perfusion (voir rubrique 6.6).

La seconde étape consiste à activer Visudyne par la lumière, 15 minutes après le début de la perfusion (voir « Mode d'administration »).

Les patients doivent être ré-évalués tous les 3 mois. En cas de récurrence de la diffusion des néovaisseaux choroïdiens, le traitement par Visudyne peut être administré jusqu'à quatre fois par an.

Traitement du second œil par Visudyne

On ne dispose d'aucune donnée clinique concernant le traitement concomitant du deuxième œil.

Cependant, si le traitement du deuxième œil s'avère nécessaire, il convient d'appliquer la lumière sur le deuxième œil immédiatement après l'application de lumière sur le premier œil, sans dépasser 20 minutes après le début de la perfusion.

Populations particulières

Insuffisant hépatique

Le traitement par Visudyne doit être envisagé avec précaution chez les patients souffrant d'une dysfonction hépatique modérée ou d'une obstruction des voies biliaires. Il n'y a pas d'expérience disponible chez ces patients. La vertéporfine étant excrétée d'abord par voie biliaire (hépatique), une augmentation de l'exposition à la vertéporfine est possible. L'exposition à la vertéporfine n'est pas significativement augmentée chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère (voir « Biotransformation » et « Elimination » sous la rubrique 5.2) et aucun ajustement de dose n'est requis.

Visudyne est contre-indiqué chez les patients insuffisants hépatiques sévères (voir rubrique 4.3).

Insuffisant rénal

Visudyne n'a pas été étudié chez les patients insuffisants rénaux. Cependant, les caractéristiques pharmacologiques n'indiquent pas de nécessité d'ajuster la dose (voir « Biotransformation » et « Elimination » sous la rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Visudyne dans la population pédiatrique n'ont pas été établies. Visudyne n'est pas indiqué dans cette population.

Mode d'administration

Ce médicament est destiné uniquement à la perfusion intraveineuse.

Pour l'activation de Visudyne par la lumière, une lumière rouge non thermique (de longueur d'onde 689 ± 3 nm) est délivrée par un laser diode à l'aide d'une fibre optique, d'une lampe à fente, et d'une lentille de contact appropriée. A l'intensité lumineuse recommandée de 600 mW/cm^2 , 83 secondes sont nécessaires pour délivrer la dose lumineuse requise de 50 Joules/cm^2 .

La plus grande dimension linéaire de la lésion néovasculaire choroïdienne est estimée sur l'angiographie à la fluorescéine et la photographie du fond d'œil. Il est recommandé d'utiliser un appareil photo avec un agrandissement de 2,4 – 2,6. Il convient de recouvrir, à l'aide du spot, toute la néovascularisation même masquée par du sang. Afin d'assurer le traitement d'une lésion mal délimitée, une marge de $500 \mu\text{m}$ sera ajoutée autour de la lésion visible. Le bord nasal de la zone de traitement doit être distant d'au moins $200 \mu\text{m}$ du bord papillaire. La taille maximale du spot utilisé au cours de la première séance de traitement était de $6.400 \mu\text{m}$ au cours des études cliniques. Pour le traitement des lésions plus larges que le diamètre maximal du spot, appliquer le spot du laser sur la plus grande partie possible de la lésion néovasculaire.

Il est important de suivre les recommandations ci-dessus pour obtenir un résultat optimal.

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

4.3 Contre-indications

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

Visudyne est également contre-indiqué chez les patients atteints de porphyrie et chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave (voir « Insuffisant hépatique » sous la rubrique 4.2).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Photosensibilisation et exposition à la lumière

Les patients traités par Visudyne restent photosensibles pendant 48 heures après la perfusion. Pendant cette période, les patients doivent éviter d'exposer la partie de leur peau non protégée, les yeux ou les autres zones corporelles, à un ensoleillement direct ou à une lumière intérieure forte comme celle des salons de bronzage, des lampes halogènes de forte intensité ou des lampes scialytiques puissantes des blocs opératoires ou des cabinets de chirurgie dentaire. Une exposition prolongée à la lumière émise par des appareils médicaux électroluminescents tels que les sphygmo-oxymètres doit également être évitée pendant 48 heures après l'administration de Visudyne.

Au cas où les patients doivent sortir dans la journée pendant les premières 48 heures suivant le traitement, ils doivent protéger leur peau et leurs yeux en portant des vêtements protecteurs et des lunettes de soleil haute protection. Les écrans solaires UV ne sont pas efficaces contre les réactions de photosensibilisation.

La lumière intérieure ambiante est sans danger. Les patients ne doivent pas rester dans l'obscurité et doivent être encouragés à s'exposer à la lumière ambiante de façon à accélérer l'élimination du médicament accumulé dans la peau, par un processus dit « photobleaching ».

Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou d'obstruction des voies biliaires

En l'absence d'étude appropriée, Visudyne doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou d'obstruction des voies biliaires. La vertéporfine étant excrétée d'abord par voie biliaire (hépatique), une augmentation de l'exposition à la vertéporfine est possible.

Risque de diminution importante de la vision

Dans le cas d'une perte de vision importante (équivalente à 4 lignes ou plus) dans la semaine qui suit le traitement, les patients ne doivent pas subir de nouveau traitement, du moins tant que la vision n'est pas revenue à l'état initial et que le rapport bénéfice/risque d'un nouveau traitement n'a pas été réévalué par le médecin traitant.

Extravasation de la solution pour perfusion

L'extravasation de Visudyne peut provoquer de vives douleurs, une inflammation, un œdème, la formation de vésicules ou un changement de coloration au site d'injection, en particulier si la zone affectée est exposée à la lumière. Le soulagement de ces douleurs peut nécessiter un traitement analgésique. Des nécroses (cutanées) localisées au site d'injection après une extravasation ont également été rapportées. En cas d'extravasation, la perfusion doit être interrompue immédiatement. Protéger complètement la surface atteinte de la lumière directe vive jusqu'à disparition de l'œdème et du changement de coloration, et appliquer des compresses froides au niveau du site d'injection. Afin d'éviter toute extravasation, une voie intraveineuse à écoulement libre doit être posée avant le début de la perfusion, et contrôlée par monitoring. La veine la plus large du bras, de préférence la veine antécubitale, doit être utilisée pour la perfusion, en évitant si possible les petites veines du dos de la main.

Réactions d'hypersensibilité

Des douleurs thoraciques, des réactions vasovagales et des réactions d'hypersensibilité liées à la perfusion de Visudyne ont été rapportées. Les réactions vasovagales et d'hypersensibilité sont associées à des signes généraux tels que syncope, sueurs, sensations vertigineuses, rash, dyspnée, bouffées vasomotrices ou modifications de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque. Dans de rares cas, ces réactions peuvent être graves et peuvent potentiellement entraîner des convulsions. Les patients doivent être sous surveillance médicale étroite pendant la perfusion de Visudyne.

Des cas de réactions anaphylactiques ont été observés chez les patients recevant Visudyne. Si une réaction anaphylactique ou toute autre réaction allergique grave survient pendant ou après la perfusion, l'administration de Visudyne doit être arrêtée immédiatement et un traitement approprié doit être initié.

Anesthésie

On ne dispose d'aucune donnée clinique relative à l'utilisation de Visudyne chez des patients anesthésiés. Une étude chez des porcs anesthésiés ou sous traitement sédatif a montré qu'une dose de Visudyne significativement supérieure à celle recommandée chez l'homme, administrée en bolus, a provoqué d'importants effets hémodynamiques pouvant aller jusqu'au décès, probablement en raison d'une activation du complément. Une prémédication par la diphénhydramine permet de diminuer ces effets, ce qui tendrait à prouver que l'histamine pourrait avoir un rôle dans leur apparition. Ces effets n'ont pas été observés chez le porc conscient sans sédation ou chez toute autre espèce y compris l'homme. La vertéporfine, utilisée à une concentration 5 fois supérieure aux concentrations plasmatiques maximales observées chez les patients, induit, *in vitro*, une activation faible du complément. Bien qu'il n'ait pas été observé d'activation du complément cliniquement significative chez les patients inclus dans les essais cliniques, des réactions anaphylactiques ont été rapportées depuis la commercialisation de Visudyne. Les patients doivent être sous surveillance médicale étroite pendant la perfusion de Visudyne et l'utilisation de Visudyne sous anesthésie générale ne pourra être envisagée qu'avec prudence.

Autre

Visudyne contient de petites quantités d'hydroxytoluène butylé (E321), qui peut être irritant pour les yeux, la peau et les muqueuses. Par conséquent, il faudra rincer abondamment à l'eau en cas de contact direct.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée chez l'homme.

Autres agents photosensibilisants

Il est possible que l'utilisation simultanée d'autres médicaments photosensibilisants (tétracyclines, sulfamides, phénothiazines, sulfonyles, médicaments hypoglycémisants, diurétiques thiazidiques et griséofulvine) puisse augmenter le risque de réaction de photosensibilisation. La prudence est de rigueur lorsque Visudyne est utilisé de façon simultanée avec d'autres médicaments photosensibilisants (voir « Photosensibilisation et exposition à la lumière » en rubrique 4.4).

Agents augmentant l'absorption de la vertéporfine dans l'endothélium vasculaire

Des agents tels que les inhibiteurs calciques, la polymixine B et la radiothérapie sont connus pour altérer l'endothélium vasculaire. Sur la base de données théoriques et malgré le manque de preuve clinique, ces agents pourraient provoquer une augmentation de l'absorption tissulaire de la vertéporfine lors d'une administration concomitante.

Capteurs de radicaux libres

Bien qu'il n'existe pas de preuve clinique, les données théoriques suggèrent que les antioxydants (par exemple le bêta-carotène) ou les médicaments qui piègent les radicaux libres (par exemple le diméthylsulfoxyde (DMSO), le formiate, le mannitol ou l'alcool) sont susceptibles de piéger les espèces réactives de l'oxygène générées par la vertéporfine, provoquant une diminution de l'activité de la vertéporfine.

Médicaments qui antagonisent l'occlusion des vaisseaux sanguins

L'occlusion des vaisseaux sanguins constituant le mécanisme d'action principal de la vertéporfine, il est en théorie possible que des agents comme les vasodilatateurs et ceux diminuant la coagulation et l'agrégation plaquettaire (par exemple les inhibiteurs du thromboxane A2) puissent antagoniser l'action de la vertéporfine.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de la vertéporfine chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont mis en évidence des effets tératogènes chez une espèce (rat) (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Visudyne ne doit pas être utilisé à moins d'une nécessité absolue (uniquement si le bénéfice potentiel justifie le risque encouru par le fœtus).

Allaitement

La vertéporfine et son métabolite diacide sont excrétés en faible quantité dans le lait maternel humain. En conséquence, Visudyne ne doit pas être administré aux femmes allaitantes, ou bien l'allaitement doit être interrompu pendant les 48 heures suivant l'administration.

Fertilité

Il n'existe pas de données concernant la fertilité humaine pour la vertéporfine. Dans les études non-cliniques, ni altération de la fertilité, ni génotoxicité n'ont été observées (voir rubrique 5.3). Les conséquences au niveau clinique ne sont pas connues. Les patientes en âge de procréer doivent être informées du manque de données de fertilité, et Visudyne ne doit être administré qu'après considération des risques et bénéfices individuels.

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

Après traitement par Visudyne, les patients peuvent développer des troubles visuels tels qu'une vision anormale, une diminution de l'acuité visuelle, ou une altération du champ visuel susceptible de gêner la conduite des véhicules et l'utilisation de machines. Les patients ne doivent pas conduire ni utiliser des machines tant que les symptômes persistent.

4.8 Effets indésirables

La plupart des effets indésirables sont légers à modérés et de nature transitoire. Les effets indésirables rapportés chez les patients atteints de myopie forte sont similaires à ceux rapportés chez les patients atteints de DMLA.

Les effets indésirables les plus fréquents rapportés avec Visudyne (vertéporfine pour perfusion) sont des réactions au site d'injection (incluant douleur, œdèmes, inflammation, extravasation, rash, hémorragie, modification de la coloration cutanée) et des déficiences visuelles (incluant vision trouble, vision brouillée, photopsie, diminution de l'acuité visuelle, altérations du champ visuel telles que scotomes et tâches noires).

Les effets indésirables, présentés ci-dessous sont considérés comme potentiellement imputables au traitement par Visudyne. Les effets indésirables sont listés par classe organe et fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Affections du système immunitaire	
Fréquent	Hypersensibilité ¹ .
Fréquence indéterminée	Réaction anaphylactique.
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Hypercholestérolémie.
Affections du système nerveux	
Fréquent	Syncope, maux de tête, étourdissements ¹
Peu fréquent	Hyperesthésie.
Fréquence indéterminée	Réactions vasovagales ¹ .
Affections oculaires	
Fréquent	Perte sévère de l'acuité visuelle ² , déficiences visuelles telles que , diminution de l'acuité visuelle, vision trouble, vision brouillée ou photopsie, altérations du champ visuel telles que scotomes, halos gris ou noirs et tâches noires.
Peu fréquent	Décollement rétinien, hémorragie rétinienne, hémorragie du vitré, œdème rétinien.
Rare	Ischémie rétinienne (non perfusion des vaisseaux rétiniens ou choroïdiens).
Fréquence indéterminée	Déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien, œdème maculaire.
Affections cardiaques	
Fréquence indéterminée	Infarctus du myocarde ³ .
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Hypertension.
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Dyspnée ¹ .
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées.
Affection de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Réactions de photosensibilisation ⁴ .
Peu fréquent	Rash, urticaire, prurit ¹ .
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Douleur au site d'injection, œdème au site d'injection, inflammation au site d'injection, extravasation au site d'injection, asthénie.
Peu fréquent	Hypersensibilité au site d'injection, hémorragie au site d'injection, modification de la coloration cutanée au site d'injection, pyrexie douleur.
Rare	Malaise ¹ .
Fréquence indéterminée	Formation de vésicules au site d'injection, nécrose au site d'injection.
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Fréquent	Douleur thoracique liée à la perfusion ⁵ , douleur liée à la perfusion principalement au niveau des lombaires ^{5,6} .

¹ Des réactions vasovagales et des réactions d'hypersensibilité liées à la perfusion de Visudyne ont été rapportées. Les signes généraux peuvent inclure céphalées, malaise, syncope, hyperhidrose, sensations vertigineuses, rash, urticaire, prurit, dyspnée, bouffées vasomotrices, et modifications de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque. Dans de rares cas, ces réactions peuvent être graves et peuvent potentiellement entraîner des convulsions.

² Une réduction sévère de l'acuité visuelle, équivalent à 4 lignes de l'échelle ETDRS ou plus, apparaissant dans un délai de sept jours suivant le traitement, a été rapportée chez 2,1 % des patients traités par la vertéporfine au cours des études cliniques de phase III contrôlées versus placebo et chez moins de 1 % des patients traités par la vertéporfine au cours des études cliniques non contrôlées. Cet effet est survenu surtout chez des patients présentant une DMLA avec lésions NVC occultes (4,9 %) ou minoritairement visibles, et n'a pas été rapporté chez les patients du groupe placebo. Une récupération partielle de la vision a été observée chez certains patients.

- ³ Des infarctus du myocarde, survenant parfois dans les 48 heures suivant la perfusion, ont été rapportés, en particulier chez les patients présentant des antécédents cardiovasculaires.
- ⁴ Les réactions de photosensibilisation (chez 2,2 % des patients et dans moins de 1 % des traitements par Visudyne) sont apparues sous la forme de coups de soleil consécutifs à une exposition à la lumière, généralement dans les 24 heures suivant le traitement par Visudyne. De telles réactions peuvent être évitées en se conformant aux instructions relatives à la protection contre la photosensibilisation décrites en rubrique 4.4.
- ⁵ Des douleurs lombaires et thoraciques liées à la perfusion, pouvant irradier au niveau d'autres régions, notamment mais pas uniquement, au niveau du bassin, de la ceinture scapulaire ou de la cage thoracique.
- ⁶ L'incidence plus élevée des douleurs lombaires apparaissant au cours de la perfusion chez les patients traités par Visudyne n'a pas été associée à une hémolyse ou à une réaction allergique ; ces douleurs ont disparu à l'arrêt de la perfusion dans la plupart des cas.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

Un surdosage du médicament et/ou de lumière appliquée à l'œil traité peut provoquer une non perfusion non sélective des vaisseaux rétinien normaux, avec possibilité de perte de vision sévère.

Les patients exposés à un surdosage du médicament peuvent présenter une photosensibilité cutanée prolongée. Dans ce cas, le patient doit porter des lunettes de soleil sombres et éviter l'exposition directe au soleil ainsi qu'à une lumière intérieure forte pendant une période proportionnelle au surdosage.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Ophtalmologie, Médicaments contre la néovascularisation, Code ATC : S01LA01

Mécanisme d'action

La vertéporfine est le dérivé mono-acide d'une benzoporphyrine (BPD-MA), constitué d'un mélange 1:1 des régio-isomères BPD-MA_C et BPD-MA_D possédant une activité équivalente. La vertéporfine est un médicament activé par la lumière (agent photosensibilisant).

La dose de vertéporfine cliniquement recommandée n'est pas en elle-même cytotoxique. Elle engendre des agents cytotoxiques uniquement après son activation par la lumière en présence d'oxygène. Lorsque l'énergie absorbée par la porphyrine est transférée à l'oxygène, un singulet d'oxygène transitoire et hautement réactif est généré. Le singulet d'oxygène entraîne des lésions au niveau des structures biologiques, conduisant à une occlusion vasculaire locale, des lésions cellulaires et, dans certaines conditions, la mort cellulaire.

La sélectivité de la PDT avec la vertéporfine est basée, outre l'exposition lumineuse localisée, sur le captage sélectif et rapide ainsi que sur la rétention de la vertéporfine par les cellules à prolifération rapide, et en particulier l'endothélium des néovaisseaux choroïdiens.

Efficacité et sécurité cliniques

Dégénérescence maculaire liée à l'âge avec néovaisseaux choroïdiens rétrofovéolaires à prédominance visible

Visudyne a été étudié au cours de deux études randomisées multicentriques, en double aveugle, avec contrôle placebo (BPD OCR 002 A et B ou Treatment of Age-related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy [TAP]). Au total, 609 patients ont été inclus (402 Visudyne, 207 placebo).

L'objectif était de démontrer l'efficacité et la tolérance à long terme de la photothérapie dynamique avec la vertéporfine pour limiter la baisse de l'acuité visuelle chez les patients ayant des néovascularisations choroïdiennes rétrofovéolaires au cours d'une dégénérescence maculaire liée à l'âge.

Le critère principal d'efficacité était le taux de répondeurs, défini comme la proportion de patients perdant, au 12^{ème} mois, moins de 15 lettres (équivalent à 3 lignes) d'acuité visuelle (mesurée par échelle ETDRS) par rapport à la vision de départ.

Les critères d'inclusion pour le traitement étaient les suivants : patients de plus de 50 ans, présence de NVC secondaires à une DMLA, présence de néovaisseaux choroïdiens visibles (définie comme une zone bien limitée à l'angiographie en fluorescence), NVC rétrofovéolaires (impliquant le centre géométrique de la zone fovéolaire avasculaire), surface de NVC visibles plus NVC occultes ≥ 50 % de la surface totale de la lésion, dimension linéaire maximale de la lésion totale ≤ 9 zones de disque maculaire à la photocoagulation (étude MPS), et acuité visuelle corrigée entre 34 et 73 lettres (c'est-à-dire environ 20/40 et 20/200) pour l'œil à traiter. La présence de NVC occultes (fluorescence mal délimitée à l'angiographie) était autorisée.

Les résultats indiquent que, à 12 mois, Visudyne était statistiquement supérieur au placebo en termes de taux de patients répondant au traitement. Les études ont montré une différence de 15 % entre les groupes de traitement (61 % de répondeurs chez les patients traités par Visudyne contre 46 % chez les patients sous placebo, $p < 0,001$, analyse ITT). Cette différence de 15 % s'est maintenue à 24 mois (53 % de répondeurs chez les patients traités par Visudyne contre 38 % chez les patients sous placebo, $p < 0,001$).

Le sous-groupe de patients présentant une NVC à prédominance visible (N=243; Visudyne 159, placebo 84), était davantage susceptible de retirer un plus grand bénéfice du traitement. Après 12 mois, une différence de 28 % était observée entre les 2 groupes (67 % de répondeurs chez les patients traités par Visudyne contre 39 % pour les patients sous placebo, $p < 0,001$) ; le bénéfice persistait à 24 mois (59 % vs 31 %, $p < 0,001$).

Phase d'extension de l'étude TAP :

Chez les patients suivis au-delà de 24 mois et traités par Visudyne au cours d'une phase d'extension non-contrôlée en ouvert si nécessaire, les données d'extension à long terme suggèrent que les résultats sur la vision observés à 24 mois peuvent être maintenus jusqu'à 60 mois.

Au cours de l'étude TAP, pour tous types de lésions confondus, le nombre moyen de traitements par an a été de 3,5 pour la 1^{ère} année suivant le diagnostic, de 2,4 pour la 2^{nde} année au cours de la phase randomisée contrôlée contre placebo, et de 1,3 pour la 3^{ème} année, 0,4 pour la 4^{ème} année et 0,1 pour la 5^{ème} année au cours de la phase d'extension en ouvert.

Aucun problème supplémentaire de tolérance n'a été identifié.

Dégénérescence maculaire liée à l'âge avec néovaisseaux choroïdiens rétrofovéolaires occultes sans néovaisseaux visibles

Le bénéfice du produit n'a pas été démontré de manière constante dans la population atteinte de DMLA présentant des NVC rétrofovéolaires occultes montrant des signes d'évolution récente ou en cours de la maladie.

Deux études multicentriques, randomisées, contrôlées, en double insu, versus placebo (BPD OCR 003 AMD ou Vertéporfin in Photodynamic Therapy-AMD [VIP-AMD] et BPD OCR 013 ou Visudyne in Occult Choroidal Neovascularization [VIO]), avec un suivi des patients pendant 24 mois ont été conduites chez des patients atteints de DMLA et présentant des NVC rétrofovéolaires occultes sans néovaisseaux visibles.

L'étude VIO a inclus des patients présentant des NVC rétrofovéolaires occultes sans néovaisseaux visibles dont les scores d'acuité visuelle allaient de 73-34 lettres (20/40-20/200) ainsi que des patients présentant des lésions >4 surfaces papillaires et une acuité visuelle initiale <65 lettres (<20/50). 364 patients (244 sous vertéporfine, 120 sous placebo) ont été inclus dans cette étude. Le critère d'efficacité principal était le même que dans l'étude TAP (voir ci-dessus), avec un critère d'évaluation supplémentaire à 24 mois. Un autre critère d'efficacité était également défini: la proportion de patients ayant perdu, aux 12^{ème} et 24^{ème} mois, moins de 30 lettres (équivalent à 6 lignes) d'acuité visuelle par rapport à la vision de départ. L'étude n'a pas mis en évidence de résultats statistiquement significatifs sur le critère d'efficacité principal au 12^{ème} mois (taux de répondeurs 15 lettres: 62,7 % versus 55,0 %, p=0,150; taux de répondeurs 30 lettres: 84,0 % versus 83,3 %, p=0,868) ou au 24^{ème} mois (taux de répondeurs 15 lettres: 53,3 % versus 47,5 %, p=0,300; taux de répondeurs 30 lettres: 77,5 % versus 75,0 %, p=0,602). Un pourcentage plus élevé de patients ayant reçu Visudyne, par rapport à ceux ayant reçu le placebo, a présenté des événements indésirables (88,1 % versus 81,7 %), incluant des événements suspectés d'être liés au traitement (23,0 % versus 7,5 %), des événements conduisant à un arrêt de traitement (11,9 % versus 3,3 %) et des événements d'évolution fatale (n=10 [4,1 %] versus n=1 [0,8 %]). Aucun décès n'a été considéré comme étant lié au traitement.

L'étude VIP-AMD a inclus des patients présentant des NVC rétrofovéolaires occultes sans néovaisseaux visibles dont les scores d'acuité visuelle étaient >50 lettres (20/100). Cette étude a également inclus des patients présentant des NVC visibles dont les scores d'acuité visuelle étaient >70 lettres (20/40). 339 patients (225 sous vertéporfine, 114 sous placebo) ont été inclus dans cette étude. Le critère d'efficacité était le même que dans les études TAP et VIO (voir ci-dessus). Au 12^{ème} mois, l'étude n'a pas montré de résultats statistiquement significatifs sur le critère principal d'efficacité (taux de répondeurs de 49,3 % versus 45,6 %, p=0,517). Au 24^{ème} mois, une différence statistiquement significative de 12,9 % en faveur de Visudyne a été observée par rapport au placebo (46,2 % versus 33,3 %, p=0,023). Un sous-groupe de patients ayant des néovaisseaux occultes sans néovaisseaux visibles (n=258) a montré une différence statistiquement significative de 13,7 % en faveur de Visudyne par rapport au placebo (45,2 % versus 31,5 %, p=0,032). Un pourcentage plus élevé de patients ayant reçu Visudyne, par rapport à ceux ayant reçu le placebo, a présenté des événements indésirables (89,3 % versus 82,5 %), incluant des événements suspectés d'être liés au traitement (42,7 % versus 18,4 %), des événements conduisant à un arrêt de traitement (6,2 % versus 0,9 %). Un pourcentage plus faible de patients traités par Visudyne a présenté des événements d'évolution fatale (n=4 [1,8 %] versus n=3 [2,6 %]). Aucun décès n'a été considéré comme étant lié au traitement.

Myopie forte

Une étude multicentrique, randomisée, en double insu, versus placebo (étude BPD OCR 003 PM [VIP-PM]) a été conduite chez des patients présentant une néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire secondaire à une myopie forte. Au total, 120 patients ont été inclus dans l'étude (81 patients dans le groupe Visudyne, 39 patients dans le groupe placebo). Les modalités de traitement (posologie et nombre de traitements) ont été identiques à celles des études conduites chez les patients présentant une DMLA.

Au 12^{ème} mois, il y a eu un bénéfice pour Visudyne, sur le critère principal d'efficacité (pourcentage de patients perdant moins de 3 lignes d'acuité visuelle), de 86 % pour Visudyne contre 67 % pour le placebo, $p=0,011$. Le pourcentage de patients perdant moins de 1,5 lignes était de 72 % pour Visudyne et de 44 % pour le placebo ($p=0,003$).

Au 24^{ème} mois, 79 % des patients sous Visudyne contre 72 % des patients sous placebo ont perdu moins de 3 lignes d'acuité visuelle ($p=0,38$). Le pourcentage de patients perdant moins de 1,5 lignes était de 64 % pour Visudyne et de 49 % pour le placebo ($p=0,106$).

Ceci indique que le bénéfice clinique peut diminuer au cours du temps.

Phase d'extension de l'étude VIP-PM :

Chez les patients suivis au-delà de 24 mois et traités par Visudyne au cours d'une phase d'extension non-contrôlée en ouvert si nécessaire, les données d'extension à long terme suggèrent que les résultats sur la vision observés à 24 mois peuvent être maintenus jusqu'à 60 mois.

Au cours de l'étude VIP-PM dans l'indication myopie forte, le nombre moyen de traitements par an a été de 3,5 pour la 1^{ère} année suivant le diagnostic, de 1,8 pour la 2^{nde} année au cours de la phase randomisée contrôlée contre placebo, et de 0,4 pour la 3^{ème} année, 0,2 pour la 4^{ème} année et 0,1 pour la 5^{ème} année au cours de la phase d'extension en ouvert.

Aucun problème supplémentaire de tolérance n'a été identifié.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les deux régio-isomères de la vertéporfine présentent des propriétés pharmacocinétiques de distribution et d'élimination similaires, par conséquent, d'un point de vue pharmacocinétique, les deux isomères sont considérés comme de la vertéporfine.

Distribution

Chez les patients traités par une perfusion de Visudyne de 6 et 12 mg/m² pendant 10 minutes, les C_{max} sont respectivement de 1,5 et 3,5 µg/ml. Un volume de distribution d'environ 0,60 l/kg au point d'équilibre et une clairance d'environ 101 ml/h/kg ont été observés après une perfusion de 10 minutes dans un intervalle de doses de 3-14 mg/m². Pour chaque dose de vertéporfine administrée, les variations interindividuelles observées des C_{max} (immédiatement après la fin de la perfusion) et de la concentration au moment de l'exposition à la lumière ont été au maximum d'un facteur 2.

Dans le sang humain, 90 % de la vertéporfine sont liés au plasma et 10 % sont liés aux cellules sanguines, dont un très faible pourcentage est lié aux membranes. Dans le plasma, 90 % de la vertéporfine sont liés aux lipoprotéines et environ 6 % à l'albumine.

Biotransformation

Le groupe ester de la vertéporfine est hydrolysé par des estérases plasmatiques et hépatiques, ce qui entraîne la formation de dérivé diacide de la benzoporphyrine (BPD-DA). Le BPD-DA est également un photosensibilisant mais l'exposition systémique au BPD-DA est faible. Elle ne représente que 5 à 10 % de l'exposition à la vertéporfine, ce qui laisse supposer que la majeure partie de la substance active est éliminée inchangée. Les études *in vitro* n'ont pas montré l'existence d'un métabolisme oxydatif médié par le cytochrome P450.

Élimination

Les valeurs moyennes de la demi-vie d'élimination plasmatique de la vertéporfine sont approximativement de 5 à 6 heures.

L'excrétion combinée de vertéporfine et de BPD-DA, dans l'urine humaine, était inférieure à 1 %, ce qui suggère une excrétion biliaire.

Linéarité/non-linéarité

L'ampleur de l'exposition et la concentration plasmatique maximale sont proportionnelles à la dose lorsque celle-ci est comprise entre 6 et 20 mg/m².

Populations particulières

Sujets âgés (âgés de 65 ans ou plus)

Bien que les valeurs plasmatiques moyennes de la C_{max} et de l'AUC chez les personnes âgées recevant de la vertéporfine soient plus élevées que chez les volontaires sains ou patients jeunes, ces différences ne sont pas considérées comme étant cliniquement significatives.

Insuffisance hépatique

Dans une étude réalisée chez des patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (définis comme ayant deux tests de la fonction hépatique anormaux lors de l'inclusion), l'AUC et la C_{max} n'étaient pas significativement différentes par rapport au groupe contrôle. En revanche, la demi-vie était significativement plus élevée d'environ 20 %.

Insuffisance rénale

Aucune étude sur la pharmacocinétique de la vertéporfine chez des patients insuffisants rénaux n'a été conduite. L'excrétion rénale de la vertéporfine et de ses métabolites est minime (<1 % de la dose de vertéporfine) et par conséquent, des changements cliniquement significatifs de l'exposition à la vertéporfine chez les patients insuffisants rénaux sont peu probables.

Groupes ethniques/races

Il a été rapporté que la pharmacocinétique de la vertéporfine est similaire chez les hommes sains caucasiens et chez les japonais après une dose de 6 mg/m² administrée en perfusion de 10 minutes.

Effets du genre

A la dose prévue, les paramètres pharmacocinétiques ne sont pas significativement affectés par le sexe.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité à dose unique et répétée

En raison de l'effet pharmacologique de la PDT avec la vertéporfine, la toxicité aiguë de la vertéporfine dépendante de la lumière était caractérisée par des altérations dose-dépendantes localisées des tissus profonds. La toxicité observée après l'administration de plusieurs doses de vertéporfine en l'absence de lumière a été principalement associée à des effets sur le système hématopoïétique. L'étendue et la sévérité de ces effets ont été constantes au cours de toutes les études et étaient dépendantes de la dose de médicament et de la durée d'administration.

Toxicité ophtalmique

Les niveaux de toxicité oculaire, chez des lapins et des singes sains, particulièrement au niveau de la rétine/choroïde étaient corrélés aux doses du médicament, à la dose de lumière et à la durée de l'exposition lumineuse. Une étude de toxicité rétinienne menée sur le chien sain, traité avec de la vertéporfine intraveineuse et dont l'œil a été exposé à la lumière ambiante, n'a montré aucune toxicité oculaire associée au traitement.

Toxicité de la reproduction

Chez des rates gravides, des doses intraveineuses de vertéporfine de 10 mg/kg/jour (soit approximativement 40 fois l'exposition humaine à 6 mg/m² basée sur l'AUC_{inf} chez le rat femelle) ont

été associées à une augmentation de la fréquence des anophtalmies/microphthalmies, et des doses de 25 mg/kg/jour (soit approximativement 125 fois l'exposition humaine à 6 mg/m² basée sur l'AUC_{inf} chez le rat femelle) ont été associées à une augmentation de la fréquence des côtes ondulées et des anophtalmies/microphthalmies. Aucun effet tératogène n'a été observé chez les lapines à des doses allant jusqu'à 10 mg/kg/jour (soit approximativement 20 fois l'exposition humaine à 6 mg/m² basée sur la surface corporelle).

Aucun effet sur la fertilité mâle ou femelle n'a été observé chez les rats suite à l'administration intraveineuse de vertéporfine à des doses allant jusqu'à 10 mg/kg/jour (soit approximativement 60 et 40 fois l'exposition humaine à 6 mg/m² basée sur l'AUC_{inf} chez les rats mâles et femelles, respectivement).

Carcinogénicité

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

Mutagénicité

La batterie habituelle des tests de génotoxicité a montré que la vertéporfine n'a pas de potentiel génotoxique en l'absence ou en présence de lumière. Cependant, la thérapie photodynamique (PDT) entraîne la formation de dérivés réactifs de l'oxygène et a été rapportée comme provoquant des dommages sur l'ADN et notamment des cassures de brins d'ADN, des sites alcali-labiles, des dégradations de l'ADN, des liaisons croisées ADN-protéine pouvant conduire à des aberrations chromosomiques, des échanges de chromatides sœurs (SCE) et des mutations. La manière dont se traduit le potentiel d'altération de l'ADN avec les agents PDT chez l'Homme n'est pas connue.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté
Phosphatidyl glycérol d'œuf
Dimyristoyl phosphatidyl choline
Palmitate d'ascorbyl
Butylhydroxytoluène (E321)

6.2 Incompatibilités

Visudyne précipite en solution de chlorure de sodium. Ne pas utiliser de solutions de chlorure de sodium ou d'autres solutions injectables.

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Durée de conservation dans le conditionnement initial

4 ans

Durée de conservation après reconstitution et dilution

La stabilité physico-chimique dans les conditions d'utilisation a été démontrée pendant 4 heures à 25°C. D'un point de vue microbiologique, le médicament doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation avant l'utilisation relèvent de la

responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 4 heures, à une température inférieure à 25°C et à l'abri de la lumière.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

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

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution et dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

15 mg de poudre pour solution pour perfusion en flacon de verre (type I) à usage unique, scellé par un bouchon de bromobutyle et une capsule flip-off en aluminium.

Boîte contenant un flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Reconstituer Visudyne dans 7,0 ml d'eau pour préparations injectables pour obtenir 7,5 ml d'une solution à 2,0 mg/ml. La solution reconstituée de Visudyne est une solution opaque, vert foncé. Un examen visuel de l'absence de particules et de décoloration de la solution reconstituée de Visudyne est recommandé avant l'administration. Diluer la quantité appropriée de solution de Visudyne dans une solution pour perfusion de dextrose 50 mg/ml (5 %) pour obtenir la dose de 6 mg/m² de surface corporelle dans un volume final de 30 ml (voir rubrique 4.2). Ne pas utiliser de chlorure de sodium pour la reconstitution et la dilution (voir rubrique 6.2). Il est recommandé d'utiliser un filtre standard pour voie veineuse à membrane hydrophile (membrane de poly-éther-sulfone par exemple) d'une porosité minimale de 1,2 µm.

Le flacon et tout reste de solution reconstituée non utilisée doivent être éliminés après usage.

En cas de renversement de la solution, essayer avec un chiffon humide. Eviter tout contact avec la peau et les yeux. Il est conseillé d'utiliser des gants en latex ainsi que des lunettes protectrices. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Allemagne

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

EU/1/00/140/001

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

Date de première autorisation : 27 juillet 2000

Date de dernier renouvellement : 5 mai 2010

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

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

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants responsable de la libération des lots

Delpharm Huningue S.A.S.
26 rue de la Chapelle
68330 Huningue
France

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 23-24
17489 Greifswald
Allemagne

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

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

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

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

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

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

Sans objet.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTUI CARTON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Visudyne 15 mg poudre pour solution pour perfusion
vertéporfine

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

Un flacon contient 15 mg de vertéporfine. Après reconstitution, 1 ml contient 2 mg de vertéporfine.
7,5 ml de solution reconstituée contiennent 15 mg de vertéporfine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Lactose monohydraté, dimyristoyl phosphatidylcholine, phosphatidylglycérol d'oeuf, ascorbyl
palmitate, butylhydroxytoluène (E321).

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution pour perfusion

Un flacon de poudre

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Ne pas reconstituer dans du chlorure de sodium.
Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse.

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
Durée de conservation après reconstitution et dilution : consulter la notice.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Après usage, le flacon et tout reste de solution reconstituée non utilisée doivent être éliminés conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Allemagne

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

EU/1/00/140/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

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

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

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

ÉTIQUETTE DU FLACON

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

Visudyne 15 mg poudre pour solution pour perfusion
vertéporfine
Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

Un flacon contient 15 mg de vertéporfine.

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Visudyne 15 mg poudre pour solution pour perfusion Vertéporfine

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

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice:

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

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

Qu'est-ce que Visudyne

Visudyne contient la substance active vertéporfine, qui est activée par la lumière d'un laser lors d'un traitement appelé photothérapie dynamique. Lorsqu'une perfusion de Visudyne vous est administrée, le médicament est distribué dans votre corps par les vaisseaux sanguins, y compris ceux du fond de l'œil. Lorsque la lumière laser éclaire l'intérieur de l'œil, Visudyne est activé.

Dans quels cas Visudyne est-il utilisé

Visudyne est utilisé pour traiter la dégénérescence maculaire liée à l'âge dans sa forme exsudative et la myopie forte.

Ces maladies conduisent à une perte de la vision. La perte de la vision est causée par de nouveaux vaisseaux sanguins (néovascularisation choroïdienne) qui provoquent des lésions de la rétine (la membrane sensible à la lumière qui tapisse le fond de l'œil). Il existe deux types de néovascularisation choroïdienne visible et occulte.

Visudyne est utilisé pour le traitement des néovascularisations choroïdiennes à prédominance visible chez les adultes atteints de dégénérescence maculaire liée à l'âge, et également pour le traitement de tous les types de néovascularisations choroïdiennes chez les adultes atteints de myopie forte.

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

Visudyne ne doit pas vous être administré

- si vous êtes **allergique** à la vertéporfine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous êtes atteint de **porphyrie** (une maladie rare qui peut augmenter la sensibilité à la lumière).

- si vous souffrez de **problèmes hépatiques graves**.

Si l'un de ces cas s'applique à vous, **parlez-en à votre médecin. Visudyne ne doit pas vous être administré.**

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant que Visudyne ne vous soit administré

- **Si vous ressentez des problèmes ou symptômes liés à la perfusion pendant ou après le traitement** tels qu'une douleur thoracique, des sueurs, des étourdissements, une éruption cutanée, un essoufflement, des difficultés respiratoires, une rougeur brusque du visage, des battements cardiaques irréguliers ou des convulsions, signalez-le à votre médecin ou votre infirmière immédiatement, car il peut être nécessaire d'arrêter la perfusion et votre état peut nécessiter d'être traité de toute urgence. Les problèmes liés à l'injection peuvent aussi inclure une soudaine perte de conscience.
- **Si vous avez des problèmes hépatiques ou un blocage de votre canal biliaire**, signalez-le à votre médecin avant de commencer le traitement par Visudyne.
- **Si durant la perfusion Visudyne devait passer à côté de la veine**, et en particulier si la zone affectée est exposée à la lumière, cela pourrait provoquer une douleur, un gonflement, la formation de vésicules et un changement de coloration de la peau dans la zone de fuite. Dans ce cas, il faut interrompre la perfusion, appliquer des compresses froides sur la peau et protéger de la lumière l'ensemble de cette zone jusqu'au retour à une couleur normale. Un traitement contre la douleur pourra être nécessaire.
- **Vous serez sensible à la lumière vive pendant 48 heures après la perfusion.** Pendant cette période, évitez de vous exposer au soleil, à une lumière d'intérieur vive comme dans les salons de bronzage, aux lumières halogènes intenses, aux lampes puissantes utilisées par les chirurgiens ou les dentistes ou à la lumière émise par des appareils médicaux électroluminescents tels que les sphygmo-oxymètres (utilisés pour mesurer l'oxygène dans le sang). Si vous devez sortir pendant la journée dans les 48 heures suivant le traitement, vous devrez porter des vêtements protégeant bien votre peau et des lunettes de soleil à haute protection pour vos yeux. Les crèmes solaires n'offrent aucune protection. La lumière intérieure ambiante est inoffensive.
- **Ne restez pas dans l'obscurité** car l'exposition à une lumière d'intérieur normale aidera votre corps à éliminer Visudyne plus rapidement.
- **Si vous ressentez un quelconque problème oculaire après le traitement**, tel qu'une perte de vision, parlez-en à votre médecin.

Autres médicaments et Visudyne

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

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez l'un des médicaments suivants, car prendre ces médicaments peut augmenter votre sensibilité à la lumière :

- les tétracyclines ou les sulfonamides (utilisés pour traiter les infections bactériennes),
- les phénothiazines (utilisés pour traiter les troubles psychiatriques, ou les nausées et vomissements),
- les sulfonyles (utilisés pour traiter le diabète),
- les médicaments utilisés pour diminuer le sucre dans le sang,
- les diurétiques thiazidiques (utilisés pour réduire la pression sanguine),
- la griséofulvine (utilisée pour traiter les infections mycosiques),
- les inhibiteurs calciques (utilisés pour traiter l'hypertension artérielle, l'angine de poitrine et les troubles du rythme cardiaque),
- les antioxydants comme le bêta-carotène ou les médicaments pouvant supprimer ou inactiver les radicaux libres (comme le diméthylsulfoxyde (DMSO), le formiate, le mannitol et l'alcool),
- les vasodilatateurs (utilisés pour élargir les vaisseaux sanguins suite à une relaxation du muscle lisse),
- ou si vous êtes sous radiothérapie.

Grossesse et allaitement

- L'expérience concernant l'utilisation de Visudyne chez les femmes enceintes est limitée. Il est important d'informer votre médecin si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse. Visudyne doit vous être administré seulement si votre médecin le considère comme absolument indispensable.
- La vertéporfine passe dans le lait humain en faibles quantités. Informez votre médecin si vous allaitez. Il/elle décidera si Visudyne doit vous être administré. Si Visudyne vous est administré, il est recommandé de ne pas allaiter pendant 48 heures après l'administration.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Après le traitement par Visudyne, vous pouvez ressentir des problèmes de vision, tels qu'une vision anormale ou une diminution de l'acuité visuelle, qui peuvent être temporaires. Dans ce cas, ne conduisez pas et n'utilisez pas certains outils ou machines jusqu'à ce que votre vision se soit améliorée.

Visudyne contient de petites quantités de butylhydroxytoluène (E321)

Cette substance est irritante pour les yeux, la peau et les muqueuses. **En cas de contact direct avec Visudyne, vous devez rincer abondamment à l'eau.**

3. Comment Visudyne est utilisé

Le traitement par Visudyne comprend deux étapes

- Premièrement, votre médecin ou votre pharmacien préparera la solution pour perfusion de Visudyne. Celle-ci sera administrée par votre médecin ou votre infirmière dans une veine au moyen d'un système de goutte-à-goutte (perfusion intraveineuse).
- La seconde étape consiste à activer Visudyne dans l'œil 15 minutes après le début de la perfusion. Votre médecin placera une lentille de contact adaptée sur votre œil et vous traitera avec un laser spécifique. L'application d'une dose nécessaire à l'activation de Visudyne, dure 83 secondes. Pendant ce temps, vous devrez suivre les instructions de votre médecin et garder vos yeux immobiles.

Si nécessaire, le traitement par Visudyne peut être répété tous les 3 mois, jusqu'à 4 fois par an.

Utilisation chez les enfants

Visudyne est un traitement réservé aux adultes et n'est pas indiqué pour une utilisation chez les enfants.

Si vous avez reçu plus de Visudyne que vous n'auriez dû

Un surdosage de Visudyne peut prolonger le temps pendant lequel vous serez sensible à la lumière et vous pourriez avoir besoin de suivre les instructions de protection mentionnées en rubrique 2 pendant plus de 48 heures. Votre médecin vous conseillera.

Un surdosage de Visudyne et de lumière appliquée à l'œil traité peut provoquer une perte de vision sévère.

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

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

Certains effets indésirables peuvent être graves :

Fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- **Troubles oculaires** : diminution sévère de l'acuité visuelle (perte de 4 lignes ou plus dans les 7 jours qui suivent le traitement), troubles visuels tels que vision trouble, floue ou brouillée, flashes lumineux, diminution de l'acuité visuelle et modifications du champ de vision de l'œil traité telles que des ombres grises ou noires, des taches aveugles ou des taches noires.
- **Troubles généraux** : hypersensibilité (réactions allergiques), syncope (évanouissement), maux de tête, sensation vertigineuse, difficultés respiratoires.

Peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- **Troubles oculaires** : saignements de la rétine ou du vitré (la substance transparente gélatineuse qui remplit le globe oculaire derrière le cristallin), gonflement ou rétention de fluide dans la rétine et décollement de la rétine dans l'œil traité.
- **Effets indésirables au site de perfusion** : comme pour d'autres types d'injections, des patients ont décrit des saignements au site de perfusion, un changement de la couleur de la peau et une hypersensibilité. Si cela devait vous arriver, il faut savoir que la sensibilité à la lumière de cette zone est augmentée jusqu'à ce que la coloration verte ait disparu.
- **Troubles généraux** : éruption cutanée, urticaire, démangeaisons.

Rares (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- **Troubles oculaires** : diminution de la vascularisation au niveau de la rétine ou de la choroïde (la couche vascularisée de l'œil) de l'œil traité.
- **Troubles généraux** : sensation de malaise.

Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- **Troubles oculaires** : déchirure de la couche colorée de la rétine, gonflement ou rétention de fluide dans la macula.
- **Troubles généraux** : des réactions vasovagales (évanouissement), sueurs, rougeur brusque du visage ou modification de la pression artérielle ont également été rapportées. Dans de rares cas, les réactions vasovagales et d'hypersensibilité peuvent être graves et peuvent potentiellement entraîner des convulsions.
- **Des cas de crise cardiaque**, survenant parfois dans les 48 heures après le traitement par Visudyne, ont été rapportés, en particulier chez les patients présentant des antécédents de maladies cardiaques. En cas de suspicion de crise cardiaque, solliciter un avis médical immédiatement.
- **Mort de tissu cutané localisée (nécrose).**

Si vous ressentez un de ces effets indésirables, **parlez-en immédiatement à votre médecin.**

Autres effets indésirables :

Fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- **Effets indésirables au site de perfusion** : comme pour d'autres types d'injections, des patients ont décrit une douleur, un gonflement, une inflammation, et un suintement au niveau du site de perfusion.
- **Troubles généraux** : envie de vomir (nausées), réactions de type coup de soleil, fatigue, réactions liées à la perfusion, principalement une douleur au niveau de la poitrine ou du dos et augmentation du taux de cholestérol.

Peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- **Troubles généraux** : douleur, augmentation de la pression artérielle, augmentation de la sensibilité et fièvre.

Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- **Effets indésirables au site de perfusion** : comme pour d'autres types d'injections, des patients ont décrit la formation de vésicules.
- **Troubles généraux** : modification de la fréquence cardiaque. Une réaction liée à la perfusion pouvant aussi irradier d'autres zones, notamment mais pas uniquement le bassin, les épaules ou la cage thoracique.

Déclaration des effets secondaires

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

5. Comment conserver Visudyne

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et le flacon après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Après reconstitution, la stabilité chimique et physique a été démontrée pendant 4 heures à 25°C. Du point de vue microbiologique, le médicament devrait être utilisé immédiatement. Si tel n'est pas le cas, le temps de conservation au cours de son utilisation ainsi que les conditions préalables à son utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas dépasser 4 heures, au-dessous de 25°C à l'abri de la lumière.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Visudyne

- La substance active est la vertéporfine. Chaque flacon contient 15 mg de vertéporfine. Après reconstitution, 1 ml contient 2 mg de vertéporfine. 7,5 ml de solution reconstituée contiennent 15 mg de vertéporfine.
- Les autres composants sont : dimyristoyl phosphatidyl choline, phosphatidyl glycérol d'œuf, palmitate d'ascorbyl, butylhydroxytoluène (E321) et lactose monohydraté.

Comment se présente Visudyne et contenu de l'emballage extérieur

Visudyne est une poudre vert foncé à noir contenue dans un flacon de verre transparent. Avant son utilisation, la poudre est reconstituée dans l'eau pour former une solution opaque, vert foncé.

Visudyne est disponible en boîtes contenant 1 flacon de poudre.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

Ziegelhof 24

17489 Greifswald

Allemagne

Fabricant

Delpharm Huningue S.A.S.
26 rue de la Chapelle
68330 Huningue
France

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 23-24
17489 Greifswald
Allemagne

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

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

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

Reconstituer Visudyne dans 7,0 ml d'eau pour préparations injectables pour obtenir 7,5 ml d'une solution à 2,0 mg/ml. La solution reconstituée de Visudyne est une solution opaque, vert foncé. Un examen visuel de l'absence de particules et de décoloration de la solution reconstituée de Visudyne est recommandé avant l'administration. Diluer la quantité appropriée de solution de Visudyne dans une solution pour perfusion de dextrose 50 mg/ml (5 %) pour obtenir la dose de 6 mg/m² de surface corporelle (dose recommandée pour le traitement) dans un volume final de 30 ml. Ne pas utiliser de chlorure de sodium. Il est recommandé d'utiliser un filtre standard pour voie veineuse à membrane hydrophile (membrane de poly-éther-sulfone par exemple) d'une porosité minimale de 1,2 µm.

Pour les conditions de conservation, se référer à la rubrique 5 de cette notice.

Le flacon et tout reste de solution reconstituée non utilisée doivent être éliminés après usage.

En cas de renversement de la solution, essuyer avec un chiffon humide. Eviter tout contact avec la peau et les yeux. Il est conseillé d'utiliser des gants en latex ainsi que des lunettes protectrices. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.