

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

17 février 2016

*vertéporfine***VISUDYNE 15 mg, poudre pour solution pour perfusion**

1 flacon en verre de 15 mg (CIP : 34009 355 307 6 9)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA S.A.S.

Code ATC (2015)	S01LA01 (médicament antinéovascularisation)
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17)
Indications concernées	<b>«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 ».</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

AMM (procédure)	27/07/2000 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement Prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie Médicament d'exception
Classement ATC	S            Organe sensoriel S01        Médicaments ophtalmologiques S01L      Médicaments pour les troubles oculaires vasculaires S01LA     Médicaments antinéovascularisation S01LA01  vertéporfine

## 02 CONTEXTE

---

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 22/02/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 17/10/2012, la Commission a considéré que le SMR de VISUDYNE restait important dans les indications de l'AMM.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

---

### 03.1 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. »

### 03.2 Posologie

Cf. RCP

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNÉES DISPONIBLES

### 04.1 Efficacité

#### 4.1.1 Dans la DMLA présentant une néovascularisation choroïdienne (DMLA NCV)

Dans cette indication, le laboratoire a fourni les résultats de 11 études ayant évalué l'efficacité de la photothérapie dynamique (PTD) par vertéporfine associée au ranibizumab, en comparaison au ranibizumab seul ou à la vertéporfine seule.

L'étude japonaise LAPTOP<sup>1</sup>, randomisée, ayant évalué l'efficacité de l'association vertéporfine + ranibizumab versus vertéporfine n'est pas présentée dans la mesure où il s'agit de résultats issus d'une analyse intermédiaire à 12 mois ; l'analyse finale est prévue après 2 ans de traitement.

L'étude de Min Kang<sup>2</sup> ayant inclus 34 patients traités par bevacizumab + vertéporfine n'est pas retenues dans la mesure où cette association n'est pas recommandée à ce jour.

Enfin, les résultats des études DENALI<sup>3</sup> et MONT BLANC<sup>4</sup>, randomisées en double aveugle, ayant évalué l'association vertéporfine + ranibizumab versus ranibizumab en monothérapie ne seront pas détaillés dans la mesure où la Commission les a déjà analysés lors du précédent renouvellement de l'inscription (avis du 17/10/2012).

Les 8 études retenues sont détaillées ci-dessous :

##### ➤ Une étude randomisée ayant comparé l'association ranibizumab + vertéporfine au ranibizumab en monothérapie chez des patients ayant une DMLA NVC

Il s'agit d'une étude (Krebs et al., 2013<sup>5</sup>) autrichienne, randomisée, réalisée chez 51 patients ayant une DMLA avec NCV et traités pendant 12 mois.

Les patients du groupe ranibizumab ont reçu 3 injections intravitréennes mensuelles. Dans le groupe association, les patients ont été traités par 1 injection intravitréenne de ranibizumab à J0 suivie d'un traitement par vertéporfine puis par 2 injections mensuelles de ranibizumab. A partir du mois 3 et jusqu'au mois 12, les patients de chaque groupe étaient retraités par ranibizumab en fonction de critères pré-spécifiés basés sur l'OCT, l'examen ophtalmoscopique, la mesure d'acuité visuelle et l'angiographie à la fluorescéine.

Les résultats ont montré un nombre d'injections de ranibizumab moyen (critère de jugement principal) de 4,7 dans le groupe ranibizumab + vertéporfine versus 6,3 dans le groupe ranibizumab en monothérapie (p=0,0651).

##### ➤ Une revue systématique de la littérature avec méta-analyse (Si et al., 2014<sup>6</sup>)

L'objectif de la méta-analyse était de comparer l'efficacité de l'association ranibizumab + vertéporfine par rapport au ranibizumab en monothérapie chez les patients ayant une DMLA NVC. Elle a porté sur des études comparatives randomisées.

Au total, 7 études ont été incluses (n=742 patients), dont 4 (n=636 patients) qui ont comparé les 2 stratégies sur la variation moyenne de la MAVC à 12 mois par rapport à la valeur initiale. Une différence statistiquement significative a été mise en évidence en faveur du groupe ranibizumab en monothérapie (différence moyenne de -2,61 ; IC<sub>95%</sub> [-5,08 ; -0,13], p=0,04). Toutefois, il ne peut être

<sup>1</sup> Oishi A, Kojima H, Mandai M et al. Comparison of the effect of ranibizumab and verteporfin for polypoidal choroidal vasculopathy: 12-Month LAPTOP study results. *Am J Ophthalmol* 2013;156:644-51.

<sup>2</sup> Ming Kang H, Jun Koh H, Lee CS et al. Combined photodynamic therapy with intravitreal bevacizumab injections for polypoidal choroidal vasculopathy: long-term visual outcome. *Am J Ophthalmol*, 2014;157:598-606

<sup>3</sup> Kaiser PK, Boyer DS, Cruess AF et al. Verteporfin plus ranibizumab for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. Twelve month results of the Denali Study. *Ophthalmology* 2012; 119:1001-10

<sup>4</sup> Larsen M, Schmidt-Erfurth U, Lanzetta P et al. Verteporfin plus ranibizumab for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. Twelve Month results Mont Blanc Study. *Ophthalmology* 2012; 119:992-1000

<sup>5</sup> Krebs I, Marlovits VV, Bodenstorfer et al. Comparison of ranibizumab monotherapy versus combination of ranibizumab with photodynamic therapy with neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmologica* 2013; 91:e178-83

<sup>6</sup> Si JK, Tang K, Bi HS et al. Combination of ranibizumab with photodynamic therapy vs ranibizumab monotherapy in the treatment of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Ophthalmol* 2014;7: 541-9

tenu compte de ce résultat en raison de la forte hétérogénéité observée entre les résultats ( $\text{Chi}^2=2$ ). En outre, la différence observée n'est pas cliniquement pertinente.

➤ **Une étude randomisée ayant comparé l'association ranibizumab + vertéporfine au ranibizumab chez des patients ayant une DMLA NVC avec vasculopathie polypoïdale choroïdienne (forme particulière de DMLA)**

Il s'agit d'une étude asiatique (étude EVEREST<sup>7</sup>), randomisée, réalisée chez 61 patients atteints de DMLA NVC avec vasculopathie polypoïdale choroïdienne, qui a comparé l'association ranibizumab + vertéporfine au ranibizumab 0,5 mg en monothérapie ou à la vertéporfine en monothérapie.

Les résultats ont montré que le pourcentage de patients ayant une régression complète des polypes choroïdiens à l'angiographie à la fluorescéine (critère de jugement principal) était statistiquement supérieur dans les groupes ranibizumab + vertéporfine et vertéporfine en monothérapie par rapport au groupe ranibizumab en monothérapie (77,8% versus 28,6%,  $p=0,0018$  et 71,4% versus 28,6 %,  $p=0,0037$ ).

➤ **Cinq études rétrospectives ayant évalué l'association ranibizumab + vertéporfine (4 études) ou la vertéporfine en monothérapie (1 étude) chez des patients ayant une DMLA NVC avec vasculopathie polypoïdale choroïdienne (forme particulière de DMLA)**

- L'étude de Sakurai (2014)<sup>8</sup> qui inclus 47 patients n'a pas montré de différence en termes d'amélioration de la MAVC à 12 mois par rapport à la valeur initiale entre le groupe ranibizumab + vertéporfine et le groupe ranibizumab.
- L'étude de Kang (2014)<sup>9</sup> qui a inclus 62 patients a montré une amélioration de la MAVC à 24 mois par rapport à la valeur initiale dans les groupes ranibizumab + vertéporfine ( $p=0,021$ ) et vertéporfine en monothérapie ( $p=0,041$ ), mais pas dans le groupe ranibizumab en monothérapie.
- L'étude de Ho (2014)<sup>10</sup> qui a inclus 74 patients, a montré une amélioration de l'acuité visuelle exprimée en logMAR<sup>11</sup> ainsi qu'une réduction du nombre et de la taille des polypes choroïdiens chez les patients traités par ranibizumab + vertéporfine après 1 an de traitement et par rapport à la valeur initiale.
- L'étude de Min Kang (2013)<sup>12</sup> qui a inclus 36 patients traités par vertéporfine, a montré une amélioration de l'acuité visuelle exprimée en logMAR à tous les temps de l'évaluation jusqu'à 5 ans par rapport à la valeur initiale.
- L'étude de Inoue (2013)<sup>13</sup> qui a inclus 77 patients, n'a pas montré de différence statistiquement significative entre le groupe vertéporfine et le groupe ranibizumab en termes d'amélioration de la MAVC par rapport à la valeur initiale à M3, M6 et M12. Une différence en faveur du groupe ranibizumab a été observée à M18 et M24.

En conclusion, ces données confirment les données déjà disponibles.

---

<sup>7</sup> Koh A, Lee WK, Chen LJ et al. EVEREST STUDY efficacy and safety of verteporfin photodynamic therapy in combination with ranibizumab or alone versus ranibizumab monotherapy in patients with symptomatic macular polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina* 2012; 32:1453-64.

<sup>8</sup> Sakurai M, Baba T, Kitahashi M et al. One-year results of intravitreal ranibizumab combined with reduced-fluence photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Clinical Ophthalmology*, 2014;8 235-41

<sup>9</sup> Kang HM et Koh HJ. Two-year outcome after combination therapy for polypoidal choroidal vasculopathy: comparison with photodynamic monotherapy and anti-vascular endothelial growth factor monotherapy. *Ophthalmologica* 2014;;231:86-93

<sup>10</sup> Ho M, Lo ECF, Young AL et al. Outcome of polypoidal choroidal vasculopathy at 1 year by combined therapy of photodynamic therapy with ranibizumab and predictive factors governing the outcome. *Eye* 2014 ; 28,1469-76.

<sup>11</sup> L'unité logMAR est définie comme le logarithme en base 10 de l'acuité visuelle décimale.

<sup>12</sup> Kang HM, Kim YM, Koh HJ. Five-year follow up results of photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *American journal of ophthalmology* 2013 ; 155:438-447

<sup>13</sup> Inoue M, Arakawa A, Yamane S et al. Long-term outcome of intravitreal ranibizumab treatment, compared with photodynamic therapy, in patients with polypoidal choroidal vasculopathy. *Eye* 2013 ; 27:1013-20.

#### 4.1.2 Dans la néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire due à la myopie forte

Dans cette indication, le laboratoire a fourni les résultats de l'étude RADIANCE, qui a déjà été analysée par la Commission dans le cadre de l'extension d'indication de LUCENTIS (avis du 4 décembre 2013).

Pour rappel, il s'agit d'une étude randomisée en double aveugle, double placebo, dont l'objectif était de démontrer la supériorité du ranibizumab, administré selon deux schémas thérapeutiques différents, par rapport à la vertéporfine en termes de variation de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) du mois 1 au mois 3 par rapport à la valeur initiale chez des patients ayant une baisse d'acuité visuelle due à une néovascularisation choroïdienne secondaire à une myopie forte. Les deux schémas d'administration du ranibizumab (0,5 mg) étaient fonction des critères de retraitement basés soit sur la stabilisation de l'acuité visuelle, (ranibizumab/stabilisation) soit sur les signes d'activité de la maladie (ranibizumab/activité).

Un total de 277 patients a été randomisé (2:2:1) dont :

- 106 dans le groupe ranibizumab/stabilisation,
- 116 dans le groupe ranibizumab/activité,
- 55 dans le groupe vertéporfine,

Les patients inclus avaient en moyenne 55 ans et des néovascularisations choroïdiennes majoritairement rétrofovéolaires (68,6%).

Le nombre d'injections au cours des 12 mois de l'étude, a été de 4,6, 3,5 et 3,2 respectivement dans les groupes ranibizumab/stabilisation, ranibizumab/activité et vertéporfine puis ranibizumab.

Au mois 3 :

- la variation moyenne de la MAVC mesurée mensuellement (échelle ETDRS) du mois 1 au mois 3 (critère principal de jugement) a été plus importante dans les groupes ranibizumab/stabilisation (+10,5 lettres) et ranibizumab/activité (+10,6 lettres) que dans le groupe vertéporfine (+2,2 lettres,  $p < 0,00001$ ). Ces différences sont cliniquement pertinentes ( $\geq +5$  lettres).
- la proportion de patients ayant un gain de MAVC  $\geq 15$  lettres ou atteignant  $\geq 84$  lettres (ETDRS) a été plus importante dans les groupes ranibizumab/stabilisation (38,1%) et ranibizumab/activité (43,1%) que dans le groupe vertéporfine (14,5%), soit une différence de 23,5% en faveur du groupe ranibizumab/stabilisation ( $p = 0,0020$ ) et de 28,6% en faveur du groupe ranibizumab/activité ( $p = 0,0002$ ).

A 12 mois, aucune différence significative n'a été observée entre les groupes ranibizumab/stabilisation et ranibizumab/activité sur la variation moyenne de la MAVC par rapport à la valeur initiale (+13,8 lettres versus +14,4 lettres soit une différence de 0,6 lettre).

La variation moyenne de la MAVC a été de +9,3 lettres chez les patients du groupe vertéporfine (qui pouvaient recevoir du ranibizumab après le 3<sup>ème</sup> mois). Du fait d'un traitement possible par ranibizumab à partir du 3<sup>ème</sup> mois, le groupe vertéporfine n'a pas été comparé à 12 mois avec les groupes ranibizumab/stabilisation et ranibizumab/activité, toutefois, les résultats suggèrent que le retard de mise sous traitement par ranibizumab ne permet pas d'atteindre le même niveau d'efficacité que chez les patients traités d'emblée par ranibizumab.

Ces nouvelles données démontrent la supériorité de ranibizumab par rapport à la vertéporfine en termes de variation de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) chez des patients ayant une baisse d'acuité visuelle due à une néovascularisation choroïdienne secondaire à une myopie forte.

## 04.2 Tolérance

### ► Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (soit 5 PSUR couvrant la période du 01/001/2008 au 31/12/2014). On note le suivi particulier des cas de convulsions dans le cadre de

la surveillance usuelle suite à la survenue de 17 cas cumulés, dont 10 signalés pendant ou immédiatement après la perfusion de VISUDYNE. Ces cas de convulsions pourraient être liés à des réactions vaso-vagales ou à une hypersensibilité à la perfusion de fluorescéine avant l'administration de VISUDYNE. Ces données de pharmacovigilance internationales n'ont pas mis en évidence de nouveau signal de tolérance.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées notamment dans la rubrique « Effets indésirables » et « Interactions ». L'ensemble de ces modifications sont présentées dans le tableau en annexe.

► Données issues des études cliniques

L'hémorragie oculaire (rétinienne ou conjonctivale) et la douleur oculaire ont été les complications les plus fréquemment signalées.

Le profil de tolérance connu de cette spécialité n'est pas modifié.

## 04.3 Données de prescription

VISUDYNE n'est pas suffisamment prescrit en ville pour figurer dans le panel IMS (cumul mobile annuel mois Hiver 2014).

## 04.4 Stratégie thérapeutique

### 4.4.1 Dans la DMLA présentant une néovascularisation choroïdienne (DMLA NCV)

Dans les formes exsudatives de la DMLA, la photocoagulation par laser ne s'adresse qu'aux formes extrafovéolaires. En présence de néovascularisation rétrofovéolaire, la photocoagulation par laser n'est pas possible et d'autres traitements peuvent être utilisés.

Selon les recommandations de la HAS (juin 2012<sup>14</sup>), dès que le diagnostic de DMLA exsudative avec néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire est posé, il est recommandé d'instaurer le plus précocement possible (< 10 jours) un traitement par anti-VEGF par voie intravitréenne, quel que soit le niveau d'acuité visuelle initial.

Les anti-VEGF ayant une autorisation de mise sur le marché dans l'indication « traitement de la forme néovasculaire (humide, exsudative) de la DMLA » sont le ranibizumab (LUCENTIS), l'aflibercept (EYLEA) et le pegaptanib (MACUGEN). En pratique, MACUGEN est très peu prescrit. Le bévécizumab (AVASTIN) est utilisé dans le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge néovasculaire dans le cadre d'une recommandation temporaire d'utilisation.

La photothérapie dynamique (PTD) utilisant la vertéporfine (VISUDYNE) peut être utilisée en 2eme intention :

- en cas de contre-indications aux anti-VEGF (événements thromboemboliques artériels récents, incluant accident cérébrovasculaire et infarctus du myocarde par exemple)
- ou non réponse à un traitement anti-VEGF répété ;
- et dans certaines formes cliniques en combinaison aux anti-VEGF (vasculopathie polypoïdale par exemple).

VISUDYNE n'est plus indiqué dans la DMLA exsudative avec néovascularisation choroïdienne occulte.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 17 octobre 2012, la place de VISUDYNE dans la stratégie thérapeutique de la DMLA n'a pas été modifiée.

<sup>14</sup> Dégénérescence maculaire liée à l'âge : prise en charge diagnostique et thérapeutique. HAS (juin 2012).

[http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1311607/diagnostic-et-prise-en-charge-de-la-dmla](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1311607/diagnostic-et-prise-en-charge-de-la-dmla)

#### 4.4.2 Dans la néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire due à la myopie forte

LUCENTIS permet un gain d'acuité visuelle à 12 mois, alors que VISUDYNE (vertéporfine) permet seulement le maintien de l'acuité visuelle (résultats de l'étude VIP<sup>15</sup>) dans la néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire due à la myopie forte

Les résultats de l'étude RADIANCE ont démontré que le ranibizumab était supérieur à la photothérapie dynamique par VISUDYNE (vertéporfine).

Par ailleurs, un premier traitement par VISUDYNE (vertéporfine), suivi du traitement par LUCENTIS (ranibizumab), n'est pas recommandé. En effet, des données, bien que limitées, issues de 3 études publiées (Chan et al. Br J Ophthalmol 2009, Ruiz-Moreno et al. Br J Ophthalmol 2009) et de l'étude RADIANCE (38 patients dans le groupe vertéporfine ont été traités par ranibizumab après 3 mois), suggèrent que le retard de traitement par LUCENTIS, ne permet pas d'atteindre un gain visuel maximal.

##### Place de VISUDYNE

LUCENTIS (ranibizumab) est un traitement de première intention de la baisse d'acuité visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) secondaire à une myopie forte et VISUDYNE n'a plus de place en première intention.

La photothérapie dynamique (PTD) à la vertéporfine (VISUDYNE) peut être utilisée en 2ème intention :

- cas de contre-indication aux anti-VEGF (événements thromboemboliques artériels récents, incluant accident cérébrovasculaire et infarctus du myocarde par exemple),
- ou non réponse à un traitement anti-VEGF répété.

---

<sup>15</sup> VIP study group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia: 1-year results of a randomized clinical trial—VIP. Ophthalmology 2001;180:841–52.

## 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que.

### 05.1 Service Médical Rendu

#### 5.1.1 Dans la DMLA présentant une néovascularisation choroïdienne (DMLA NCV)

- ▶ La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est la première cause de cécité en France chez les patients de plus de 50 ans. Parmi les formes sévères de la DMLA, les formes exsudatives ou néo-vasculaires sont celles qui sont responsables du plus grand nombre de baisse d'acuité visuelle sévère.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif des conséquences de la pathologie.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est modéré.
- ▶ Cette spécialité est un traitement de 2eme intention en cas de contre-indication ou de non-réponse aux anti-VEGF répétés et dans certaines formes cliniques.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par VISUDYNE reste important 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.

#### 5.1.2 Dans la néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire due à la myopie forte

- ▶ Les complications néovasculaires de la myopie forte sont parmi les plus brutales d'apparition et peuvent être responsables d'un handicap important dû à la perte de la vision centrale. Ce handicap a d'autant plus de conséquences qu'il survient souvent chez des patients en âge de travailler.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif des conséquences de la pathologie.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est faible.
- ▶ Cette spécialité est un traitement de 2eme intention en cas de contre-indication ou de non-réponse aux anti-VEGF répétés.
- ▶ Il existe une alternative thérapeutique plus efficace.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par VISUDYNE reste important dans le traitement des adultes présentant une néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire due à la myopie forte.

### 05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de VISUDYNE sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux 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.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans le traitement des adultes présentant une néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire due à la myopie forte.

▶ Taux de remboursement proposé : 65 %

### ► **Conditionnements**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

### ► **Demandes particulières inhérentes à la prise en charge**

Médicament d'exception.

## Annexe 1 – tableau face/face des principales modifications de RCP

Rubrique	Anciens libellés du RCP (05/05/2010)	Libellés actuels du RCP (suite décision de la CE datée du 23/10/2012)
	<b>4. Données cliniques</b>	<b>4. Données cliniques</b>
<b>4.2</b>	<b>Posologie et mode d'administration</b>	<b>4.2 Posologie et mode d'administration</b>
	<p>[...] Population pédiatrique L'utilisation dans la population pédiatrique n'a pas été étudiée. [...]</p>	<p>[...] <i>Population pédiatrique</i> La sécurité et l'efficacité de Visudyne dans la population pédiatrique n'ont pas été établies. Visudyne n'est pas indiqué dans cette population. [...]</p>
<b>4.5</b>	<b>Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</b>	<b>Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</b>
	<p>Aucune étude d'interaction n'a été réalisée chez l'homme.</p> <p>Il est possible que l'utilisation simultanée d'autres médicaments photosensibilisants (tétracyclines, sulfamides, phénothiazines, sulfonyleurées, 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 information sur la photosensibilisation et l'exposition à la lumière en rubrique 4.4).</p>	<p>Aucune étude d'interaction n'a été réalisée chez l'homme.</p> <p><u>Autres agents photosensibilisants</u> Il est possible que l'utilisation simultanée d'autres médicaments photosensibilisants (tétracyclines, sulfamides, phénothiazines, sulfonyleurées, 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 information sur la photosensibilisation et l'exposition à la lumière en rubrique 4.4).</p> <p><u>Agents augmentant l'absorption de la vertéporfine dans l'endothélium vasculaire</u> 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.</p> <p><u>Capteurs de radicaux libres</u> 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.</p> <p><u>Médicaments qui antagonisent l'occlusion des vaisseaux sanguins</u></p>

## Annexe 1 – tableau face/face des principales modifications de RCP

Rubrique	Anciens libellés du RCP (05/05/2010)	Libellés actuels du RCP (suite décision de la CE datée du 23/10/2012)																																																																										
		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.																																																																										
4.8	Effets indésirables	Effets indésirables																																																																										
	<p>[...]</p> <table border="1"> <tr> <td colspan="2"><b>Affections du système immunitaire</b></td> </tr> <tr> <td>Fréquence indéterminée</td> <td>Hypersensibilité<sup>1</sup>.</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b></td> </tr> <tr> <td>Fréquent</td> <td>Hypercholestérolémie.</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Affections du système nerveux</b></td> </tr> <tr> <td>Peu fréquent</td> <td>Hyperesthésie.</td> </tr> <tr> <td>Fréquence indéterminée</td> <td>Réactions vasovagales<sup>1</sup>.</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Affections oculaires</b></td> </tr> <tr> <td>Fréquent</td> <td>Perte sévère de l'acuité visuelle<sup>2</sup>, 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.</td> </tr> <tr> <td>Peu fréquent</td> <td>Décollement rétinien (non-rhegmatogène), hémorragie sous-rétinienne ou rétinienne, hémorragie du vitré.</td> </tr> <tr> <td>Rare</td> <td>Non perfusion des vaisseaux rétiniens ou choroïdiens.</td> </tr> <tr> <td>Fréquence indéterminée</td> <td>Déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien.</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Affections cardiaques</b></td> </tr> <tr> <td>Fréquence indéterminée</td> <td>Infarctus du myocarde<sup>3</sup>.</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Affections vasculaires</b></td> </tr> <tr> <td>Peu fréquent</td> <td>Hypertension.</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Affections gastro-intestinales</b></td> </tr> <tr> <td>Fréquent</td> <td>Nausées.</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Affection de la peau et du tissu sous-cutané</b></td> </tr> </table>	<b>Affections du système immunitaire</b>		Fréquence indéterminée	Hypersensibilité <sup>1</sup> .	<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		Fréquent	Hypercholestérolémie.	<b>Affections du système nerveux</b>		Peu fréquent	Hyperesthésie.	Fréquence indéterminée	Réactions vasovagales <sup>1</sup> .	<b>Affections oculaires</b>		Fréquent	Perte sévère de l'acuité visuelle <sup>2</sup> , 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 (non-rhegmatogène), hémorragie sous-rétinienne ou rétinienne, hémorragie du vitré.	Rare	Non perfusion des vaisseaux rétiniens ou choroïdiens.	Fréquence indéterminée	Déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien.	<b>Affections cardiaques</b>		Fréquence indéterminée	Infarctus du myocarde <sup>3</sup> .	<b>Affections vasculaires</b>		Peu fréquent	Hypertension.	<b>Affections gastro-intestinales</b>		Fréquent	Nausées.	<b>Affection de la peau et du tissu sous-cutané</b>		<p>[...]</p> <table border="1"> <tr> <td colspan="2"><b>Affections du système immunitaire</b></td> </tr> <tr> <td>Fréquence indéterminée</td> <td>Hypersensibilité<sup>1</sup>.</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b></td> </tr> <tr> <td>Fréquent</td> <td>Hypercholestérolémie.</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Affections du système nerveux</b></td> </tr> <tr> <td>Peu fréquent</td> <td>Hyperesthésie.</td> </tr> <tr> <td>Fréquence indéterminée</td> <td>Réactions vasovagales<sup>1</sup>.</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Affections oculaires</b></td> </tr> <tr> <td>Fréquent</td> <td>Perte sévère de l'acuité visuelle<sup>2</sup>, 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.</td> </tr> <tr> <td>Peu fréquent</td> <td>Décollement rétinien (non-rhegmatogène), hémorragie sous-rétinienne ou rétinienne, hémorragie du vitré.</td> </tr> <tr> <td>Rare</td> <td>Non perfusion des vaisseaux rétiniens ou choroïdiens.</td> </tr> <tr> <td>Fréquence indéterminée</td> <td>Déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien, œdème maculaire, œdème rétinien.</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Affections cardiaques</b></td> </tr> <tr> <td>Fréquence indéterminée</td> <td>Infarctus du myocarde<sup>3</sup>.</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Affections vasculaires</b></td> </tr> <tr> <td>Peu fréquent</td> <td>Hypertension.</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Affections gastro-intestinales</b></td> </tr> <tr> <td>Fréquent</td> <td>Nausées.</td> </tr> </table>	<b>Affections du système immunitaire</b>		Fréquence indéterminée	Hypersensibilité <sup>1</sup> .	<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		Fréquent	Hypercholestérolémie.	<b>Affections du système nerveux</b>		Peu fréquent	Hyperesthésie.	Fréquence indéterminée	Réactions vasovagales <sup>1</sup> .	<b>Affections oculaires</b>		Fréquent	Perte sévère de l'acuité visuelle <sup>2</sup> , 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 (non-rhegmatogène), hémorragie sous-rétinienne ou rétinienne, hémorragie du vitré.	Rare	Non perfusion des vaisseaux rétiniens ou choroïdiens.	Fréquence indéterminée	Déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien, œdème maculaire, œdème rétinien.	<b>Affections cardiaques</b>		Fréquence indéterminée	Infarctus du myocarde <sup>3</sup> .	<b>Affections vasculaires</b>		Peu fréquent	Hypertension.	<b>Affections gastro-intestinales</b>		Fréquent	Nausées.
<b>Affections du système immunitaire</b>																																																																												
Fréquence indéterminée	Hypersensibilité <sup>1</sup> .																																																																											
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>																																																																												
Fréquent	Hypercholestérolémie.																																																																											
<b>Affections du système nerveux</b>																																																																												
Peu fréquent	Hyperesthésie.																																																																											
Fréquence indéterminée	Réactions vasovagales <sup>1</sup> .																																																																											
<b>Affections oculaires</b>																																																																												
Fréquent	Perte sévère de l'acuité visuelle <sup>2</sup> , 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 (non-rhegmatogène), hémorragie sous-rétinienne ou rétinienne, hémorragie du vitré.																																																																											
Rare	Non perfusion des vaisseaux rétiniens ou choroïdiens.																																																																											
Fréquence indéterminée	Déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien.																																																																											
<b>Affections cardiaques</b>																																																																												
Fréquence indéterminée	Infarctus du myocarde <sup>3</sup> .																																																																											
<b>Affections vasculaires</b>																																																																												
Peu fréquent	Hypertension.																																																																											
<b>Affections gastro-intestinales</b>																																																																												
Fréquent	Nausées.																																																																											
<b>Affection de la peau et du tissu sous-cutané</b>																																																																												
<b>Affections du système immunitaire</b>																																																																												
Fréquence indéterminée	Hypersensibilité <sup>1</sup> .																																																																											
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>																																																																												
Fréquent	Hypercholestérolémie.																																																																											
<b>Affections du système nerveux</b>																																																																												
Peu fréquent	Hyperesthésie.																																																																											
Fréquence indéterminée	Réactions vasovagales <sup>1</sup> .																																																																											
<b>Affections oculaires</b>																																																																												
Fréquent	Perte sévère de l'acuité visuelle <sup>2</sup> , 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 (non-rhegmatogène), hémorragie sous-rétinienne ou rétinienne, hémorragie du vitré.																																																																											
Rare	Non perfusion des vaisseaux rétiniens ou choroïdiens.																																																																											
Fréquence indéterminée	Déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien, œdème maculaire, œdème rétinien.																																																																											
<b>Affections cardiaques</b>																																																																												
Fréquence indéterminée	Infarctus du myocarde <sup>3</sup> .																																																																											
<b>Affections vasculaires</b>																																																																												
Peu fréquent	Hypertension.																																																																											
<b>Affections gastro-intestinales</b>																																																																												
Fréquent	Nausées.																																																																											

## Annexe 1 – tableau face/face des principales modifications de RCP

Rubrique	Anciens libellés du RCP (05/05/2010)	Libellés actuels du RCP (suite décision de la CE datée du 23/10/2012)
	<p>Fréquent Réactions de photosensibilisation<sup>4</sup>.</p> <p><b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b></p> <p>Fréquent Douleur au site d'injection, œdème au site d'injection, inflammation au site d'injection, extravasation au site d'injection, asthénie.</p> <p>Peu fréquent Hypersensibilité au site d'injection, hémorragie au site d'injection, modification de la coloration cutanée au site d'injection, pyrexie douleur.</p> <p>Fréquence indéterminée Formation de vésicules au site d'injection.</p> <p><b>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</b></p> <p>Fréquent Douleur liée à la perfusion principalement au niveau des lombaires<sup>5, 6</sup>.</p> <p>Fréquence indéterminée Douleur thoracique liée à la perfusion<sup>6</sup>.</p>	<p><b>Affection de la peau et du tissu sous-cutané</b></p> <p>Fréquent Réactions de photosensibilisation<sup>4</sup>.</p> <p><b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b></p> <p>Fréquent Douleur au site d'injection, œdème au site d'injection, inflammation au site d'injection, extravasation au site d'injection, asthénie.</p> <p>Peu fréquent Hypersensibilité au site d'injection, hémorragie au site d'injection, modification de la coloration cutanée au site d'injection, pyrexie douleur.</p> <p>Fréquence indéterminée Formation de vésicules au site d'injection.</p> <p><b>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</b></p> <p>Fréquent Douleur liée à la perfusion principalement au niveau des lombaires<sup>5, 6</sup>.</p> <p>Fréquence indéterminée Douleur thoracique liée à la perfusion<sup>6</sup>.</p>
5.3	Données de sécurité préclinique	Données de sécurité préclinique
	<p>Dans les études à doses répétées effectuées chez le rat et le chien, (en administration quotidienne unique et sans irradiation pendant une période allant jusqu'à 4 semaines) une hémolyse extravasculaire et une réponse hématopoïétique faibles ont été observées après exposition à des doses environ 70 fois (rats) et 32 fois (chiens) supérieures à la dose d'exposition recommandée chez l'être humain (basée sur l'AUC).</p> <p>L'administration rapide de 2,0 mg/kg de vertéporfine à la vitesse de 7 ml/minute à des porcs anesthésiés a provoqué des effets hémodynamiques ou même parfois un décès rapide survenant dans un délai de 2 minutes après l'administration du médicament. Des effets similaires sont apparus chez le porc sous traitement sédatif. Le pré-traitement par la diphenhydramine limitait ces effets, suggérant que l'histamine pourrait jouer un rôle dans ce processus. Dans ces mêmes conditions, les animaux ne recevant ni anesthésique ni sédatif n'étaient pas affectés. Aucun changement n'a été enregistré chez les chiens conscients ou anesthésiés recevant 20 mg/kg de vertéporfine à la vitesse de perfusion de 5 ml/minute. Ces effets pourraient être consécutifs à une activation du complément. La vertéporfine, utilisée à une dose 5 fois supérieure à celle produisant le pic de concentration plasmatique (C<sub>max</sub>) chez les patients, a induit <i>in vitro</i> une faible activation du complément.</p> <p>Le niveau de toxicité oculaire, chez des lapins et des singes normaux,</p>	<p><b>Toxicité à dose unique et répétée</b> 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.</p> <p><b>Toxicité ophtalmique</b> 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.</p> <p><b>Toxicité de la reproduction</b> Chez des rates gravides, des doses intraveineuses de vertéporfine de 10 mg/kg/jour (soit approximativement 40 fois l'exposition humaine à 6 mg/m<sup>2</sup> basée sur l'AUC<sub>inf</sub> chez le rat femelle) ont été associées à une augmentation de la</p>

## Annexe 1 – tableau face/face des principales modifications de RCP

Rubrique	Anciens libellés du RCP (05/05/2010)	Libellés actuels du RCP (suite décision de la CE datée du 23/10/2012)
	<p>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 normal, traité avec de la vertéporfine et dont l'œil a été exposé à la lumière ambiante, n'a montré aucune toxicité oculaire associée au traitement.</p> <p>Au cours d'une étude d'embryotoxicité chez des fœtus de rates ayant reçu des doses supérieures à environ 67 fois (sur la base de l'ASC) la posologie humaine recommandée, on a observé une augmentation de l'incidence des cas d'anophtalmie/microphtalmie, de côtes ondulées et d'autres modifications du fœtus. Aucun effet tératogène n'a été observé chez des fœtus de lapines ayant reçu 67 fois la dose humaine recommandée.</p> <p>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.</p> <p>Aucun effet sur la fécondité mâle ou femelle n'a été observé chez les rats suite à l'administration intraveineuse de vertéporfine pour injection jusqu'à 10 mg/kg/jour (correspondant approximativement à 60 et 40 fois l'exposition humaine à 6mg/m<sup>2</sup> basée sur l'AUC<sub>inf</sub> chez les rats mâles et femelles, respectivement).</p> <p>On a constaté des effets immunomodulateurs chez la souris. Une activation par la lumière du corps entier dans les 3 heures après administration de vertéporfine a montré une modification favorable de l'évolution de plusieurs troubles pathologiques à médiation immunitaire, ainsi qu'une diminution des réponses immunitaires cutanées de la peau normale, sans provoquer toutefois de réaction cutanée ni d'immunosuppression généralisée non spécifique.</p>	<p>fréquence des anophtalmies/microphtalmies, et des doses de 25 mg/kg/jour (soit approximativement 125 fois l'exposition humaine à 6 mg/m<sup>2</sup> basée sur l'AUC<sub>inf</sub> chez le rat femelle) ont été associées à une augmentation de la fréquence des côtes ondulées et des anophtalmies/microphtalmies. 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/m<sup>2</sup> basée sur la surface corporelle).</p> <p>Aucun effet sur la fécondité 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/m<sup>2</sup> basée sur l'AUC<sub>inf</sub> chez les rats mâles et femelles, respectivement).</p> <p><b>Carcinogénicité</b> Aucune étude n'a été menée pour évaluer le potentiel carcinogène de la vertéporfine.</p> <p><b>Mutagénicité</b> 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.</p>

Rubrique	Anciens libellés du RCP (05/05/2010)	Libellés actuels du RCP (suite décision de la CE datée du 23/10/2012) uniquement les rubriques modifiées
	<b>4. Données cliniques</b>	<b>4. Données cliniques</b>
<b>4.5</b>	<b>Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</b>	<b>Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</b>
	<p>Aucune étude d'interaction n'a été réalisée chez l'homme.</p> <p>Il est possible que l'utilisation simultanée d'autres médicaments photosensibilisants (tétracyclines, sulfamides, phénothiazines, sulfonilurées,</p>	<p>Aucune étude d'interaction n'a été réalisée chez l'homme.</p> <p><b>Autres agents photosensibilisants</b> Il est possible que l'utilisation simultanée d'autres médicaments photosensibilisants</p>

## Annexe 1 – tableau face/face des principales modifications de RCP

Rubrique	Anciens libellés du RCP (05/05/2010)	Libellés actuels du RCP (suite décision de la CE datée du 23/10/2012) uniquement les rubriques modifiées																				
	<p>médicaments hypoglycémiants, 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 information sur la photosensibilisation et l'exposition à la lumière en rubrique 4.4).</p>	<p>(tétracyclines, sulfamides, phénothiazines, sulfonilurées, médicaments hypoglycémiants, 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 information sur la photosensibilisation et l'exposition à la lumière en rubrique 4.4).</p> <p><u>Agents augmentant l'absorption de la vertéporfine dans l'endothélium vasculaire</u> Des agents tels que les inhibiteurs calciques, la polymyxine 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.</p> <p><u>Capteurs de radicaux libres</u> 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.</p> <p><u>Médicaments qui antagonisent l'occlusion des vaisseaux sanguins</u> 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.</p>																				
4.8	<b>Effets indésirables</b>	<b>Effets indésirables</b>																				
	<p>[...]</p> <table border="1" data-bbox="230 1222 1160 1414"> <tr> <td colspan="2"><b>Affections du système immunitaire</b></td> </tr> <tr> <td>Fréquence indéterminée</td> <td>Hypersensibilité<sup>1</sup>.</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b></td> </tr> <tr> <td>Fréquent</td> <td>Hypercholestérolémie.</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Affections du système nerveux</b></td> </tr> </table>	<b>Affections du système immunitaire</b>		Fréquence indéterminée	Hypersensibilité <sup>1</sup> .	<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		Fréquent	Hypercholestérolémie.	<b>Affections du système nerveux</b>		<p>[...]</p> <table border="1" data-bbox="1205 1222 2168 1414"> <tr> <td colspan="2"><b>Affections du système immunitaire</b></td> </tr> <tr> <td>Fréquence indéterminée</td> <td>Hypersensibilité<sup>1</sup>.</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b></td> </tr> <tr> <td>Fréquent</td> <td>Hypercholestérolémie.</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Affections du système nerveux</b></td> </tr> </table>	<b>Affections du système immunitaire</b>		Fréquence indéterminée	Hypersensibilité <sup>1</sup> .	<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		Fréquent	Hypercholestérolémie.	<b>Affections du système nerveux</b>	
<b>Affections du système immunitaire</b>																						
Fréquence indéterminée	Hypersensibilité <sup>1</sup> .																					
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>																						
Fréquent	Hypercholestérolémie.																					
<b>Affections du système nerveux</b>																						
<b>Affections du système immunitaire</b>																						
Fréquence indéterminée	Hypersensibilité <sup>1</sup> .																					
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>																						
Fréquent	Hypercholestérolémie.																					
<b>Affections du système nerveux</b>																						

Annexe 1 – tableau face/face des principales modifications de RCP

Rubrique	Anciens libellés du RCP (05/05/2010)	Libellés actuels du RCP (suite décision de la CE datée du 23/10/2012) uniquement les rubriques modifiées		
	Peu fréquent Fréquence indéterminée <b>Affections oculaires</b> Fréquent  Peu fréquent  Rare  Fréquence indéterminée <b>Affections cardiaques</b> Fréquence indéterminée <b>Affections vasculaires</b> Peu fréquent <b>Affections gastro-intestinales</b> Fréquent <b>Affection de la peau et du tissu sous-cutané</b> Fréquent <b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b> Fréquent  Peu fréquent  Fréquence indéterminée <b>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</b> Fréquent	Hyperesthésie. Réactions vasovagales <sup>1</sup> .  Perte sévère de l'acuité visuelle <sup>2</sup> , 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. Détachement rétinien (non-rhématogène), hémorragie sous-rétinienne ou rétinienne, hémorragie du vitré. Non perfusion des vaisseaux rétiens ou choroïdiens. Déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien. Infarctus du myocarde <sup>3</sup> . Hypertension. Nausées. Réactions de photosensibilisation <sup>4</sup> . Douleur au site d'injection, œdème au site d'injection, inflammation au site d'injection, extravasation au site d'injection, asthénie. Hypersensibilité au site d'injection, hémorragie au site d'injection, modification de la coloration cutanée au site d'injection, pyrexie douleur. Formation de vésicules au site d'injection. Douleur liée à la perfusion principalement au niveau des lombaires <sup>5,6</sup> .	Peu fréquent Fréquence indéterminée <b>Affections oculaires</b> Fréquent  Peu fréquent  Rare  Fréquence indéterminée <b>Affections cardiaques</b> Fréquence indéterminée <b>Affections vasculaires</b> Peu fréquent <b>Affections gastro-intestinales</b> Fréquent <b>Affection de la peau et du tissu sous-cutané</b> Fréquent <b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b> Fréquent  Peu fréquent  Fréquence indéterminée <b>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</b> Fréquent	Hyperesthésie. Réactions vasovagales <sup>1</sup> .  Perte sévère de l'acuité visuelle <sup>2</sup> , 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. Détachement rétinien (non-rhématogène), hémorragie sous-rétinienne ou rétinienne, hémorragie du vitré. Non perfusion des vaisseaux rétiens ou choroïdiens. Déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien, œdème maculaire, œdème rétinien. Infarctus du myocarde <sup>3</sup> . Hypertension. Nausées. Réactions de photosensibilisation <sup>4</sup> . Douleur au site d'injection, œdème au site d'injection, inflammation au site d'injection, extravasation au site d'injection, asthénie. Hypersensibilité au site d'injection, hémorragie au site d'injection, modification de la coloration cutanée au site d'injection, pyrexie douleur. Formation de vésicules au site d'injection. Douleur liée à la perfusion principalement au niveau des lombaires <sup>5,6</sup> .

## Annexe 1 – tableau face/face des principales modifications de RCP

Rubrique	Anciens libellés du RCP (05/05/2010)	Libellés actuels du RCP (suite décision de la CE datée du 23/10/2012) uniquement les rubriques modifiées
	Fréquence indéterminée Douleur thoracique liée à la perfusion <sup>6</sup> . [...]	Fréquence indéterminée Douleur thoracique liée à la perfusion <sup>6</sup> . [...]
5.2	<b>Propriétés pharmacocinétiques</b>	<b>Propriétés pharmacocinétiques</b>
	<p><u>Distribution</u> Chez les patients traités par une perfusion de Visudyne de 6 et 12 mg/m<sup>2</sup> pendant 10 minutes, les C<sub>max</sub> sont respectivement de 1,5 et 3,5 µg/ml. Ces valeurs sont un peu plus élevées (26 % pour la dose de 6 mg/m<sup>2</sup>) que celles observées chez de jeunes volontaires sains, et peuvent témoigner d'une exposition plus importante chez le patient. Les conséquences cliniques de cette différence liée à l'âge peuvent être considérées comme négligeables étant donné que la relation bénéfice/risque, observée dans la population cible, est favorable. Pour chaque dose de vertéporfine administrée, les variations interindividuelles observées des C<sub>max</sub> (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. Les valeurs de C<sub>max</sub> et AUC des deux régio-isomères étaient proportionnelles à la dose. A la fin de la perfusion, les C<sub>max</sub> du régio-isomère BPD-MA<sub>D</sub> obtenues étaient supérieures à celles du BPD-MA<sub>C</sub>. Le volume de distribution est de 0,5 l/kg.</p> <p><u>Liaison aux protéines</u> 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.</p> <p><u>Biotransformation</u> 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 <i>in vitro</i> n'ont pas montré l'existence d'un métabolisme oxydatif médié par le cytochrome P450.</p>	<p>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.</p> <p><u>Distribution</u> Chez les patients traités par une perfusion de Visudyne de 6 et 12 mg/m<sup>2</sup> pendant 10 minutes, les C<sub>max</sub> 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/m<sup>2</sup>. Pour chaque dose de vertéporfine administrée, les variations interindividuelles observées des C<sub>max</sub> (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.</p> <p>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.</p> <p><u>Biotransformation</u> 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 <i>in vitro</i> n'ont pas montré l'existence d'un métabolisme oxydatif médié par le cytochrome P450.</p>

## Annexe 1 – tableau face/face des principales modifications de RCP

Rubrique	Anciens libellés du RCP (05/05/2010)	Libellés actuels du RCP (suite décision de la CE datée du 23/10/2012) uniquement les rubriques modifiées
	<p><u>Elimination</u> Les valeurs moyennes de la demi-vie d'élimination plasmatique de la vertéporfine sont approximativement de 5 à 6 heures.</p> <p>La surface sous la courbe (AUC) chez les personnes ayant une insuffisance hépatique légère était jusqu'à 1,4 fois supérieure à celle des sujets sans insuffisance hépatique. Cette différence ne revêt cependant aucune signification clinique, et ne nécessite aucun ajustement de la posologie chez les patients avec insuffisance hépatique légère.</p> <p>L'excrétion combinée de vertéporfine et de BPD-DA, dans l'urine humaine, était inférieure à 1 %, ce qui suggère une excrétion biliaire.</p>	<p><u>Elimination</u> Les valeurs moyennes de la demi-vie d'élimination plasmatique de la vertéporfine sont approximativement de 5 à 6 heures.</p> <p>L'excrétion combinée de vertéporfine et de BPD-DA, dans l'urine humaine, était inférieure à 1 %, ce qui suggère une excrétion biliaire.</p> <p><u>Linéarité/non-linéarité</u> 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/m<sup>2</sup>.</p> <p><u>Populations particulières</u> <i>Sujets âgés (âgés de 65 ans ou plus)</i> Bien que les valeurs plasmatiques moyennes de la C<sub>max</sub> 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.</p> <p><i>Insuffisance hépatique</i> 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<sub>max</sub> n'étaient pas significativement différentes par rapport au groupe contrôle. En revanche, la demi-vie était significativement plus élevée d'environ 20 %.</p> <p><i>Insuffisance rénale</i> 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 (&lt;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.</p> <p><u>Groupes ethniques/races</u></p>

Annexe 1 – tableau face/face des principales modifications de RCP

Rubrique	Anciens libellés du RCP (05/05/2010)	Libellés actuels du RCP (suite décision de la CE datée du 23/10/2012) uniquement les rubriques modifiées
		<p>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/m<sup>2</sup> administrée en perfusion de 10 minutes.</p> <p><u>Effets du genre</u> A la dose prévue, les paramètres pharmacocinétiques ne sont pas significativement affectés par le sexe.</p>
5.3	Données de sécurité préclinique	Données de sécurité préclinique
	<p>Dans les études à doses répétées effectuées chez le rat et le chien, (en administration quotidienne unique et sans irradiation pendant une période allant jusqu'à 4 semaines) une hémolyse extravasculaire et une réponse hématopoïétique faibles ont été observées après exposition à des doses environ 70 fois (rats) et 32 fois (chiens) supérieures à la dose d'exposition recommandée chez l'être humain (basée sur l'AUC).</p> <p>L'administration rapide de 2,0 mg/kg de vertéporfine à la vitesse de 7 ml/minute à des porcs anesthésiés a provoqué des effets hémodynamiques ou même parfois un décès rapide survenant dans un délai de 2 minutes après l'administration du médicament. Des effets similaires sont apparus chez le porc sous traitement sédatif. Le pré-traitement par la diphénhydramine limitait ces effets, suggérant que l'histamine pourrait jouer un rôle dans ce processus. Dans ces mêmes conditions, les animaux ne recevant ni anesthésique ni sédatif n'étaient pas affectés. Aucun changement n'a été enregistré chez les chiens conscients ou anesthésiés recevant 20 mg/kg de vertéporfine à la vitesse de perfusion de 5 ml/minute. Ces effets pourraient être consécutifs à une activation du complément. La vertéporfine, utilisée à une dose 5 fois supérieure à celle produisant le pic de concentration plasmatique (C<sub>max</sub>) chez les patients, a induit <i>in vitro</i> une faible activation du complément.</p> <p>Le niveau de toxicité oculaire, chez des lapins et des singes normaux, 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 normal, traité avec de la vertéporfine et dont l'œil a été exposé à la lumière ambiante, n'a montré aucune toxicité oculaire associée au traitement.</p> <p>Au cours d'une étude d'embryotoxicité chez des fœtus de rates ayant reçu des</p>	<p><u>Toxicité à dose unique et répétée</u> 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.</p> <p><u>Toxicité ophtalmique</u> 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.</p> <p><u>Toxicité de la reproduction</u> Chez des rates gravides, des doses intraveineuses de vertéporfine de 10 mg/kg/jour (soit approximativement 40 fois l'exposition humaine à 6 mg/m<sup>2</sup> basée sur l'AUC<sub>inf</sub> chez le rat femelle) ont été associées à une augmentation de la fréquence des anophtalmies/microphtalmies, et des doses de 25 mg/kg/jour (soit approximativement 125 fois l'exposition humaine à 6 mg/m<sup>2</sup> basée sur l'AUC<sub>inf</sub> chez le rat femelle) ont été associées à une augmentation de la fréquence des côtes ondulées et des anophtalmies/microphtalmies. 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/m<sup>2</sup> basée sur la surface corporelle).</p>

## Annexe 1 – tableau face/face des principales modifications de RCP

Rubrique	Anciens libellés du RCP (05/05/2010)	Libellés actuels du RCP (suite décision de la CE datée du 23/10/2012) uniquement les rubriques modifiées
	<p>doses supérieures à environ 67 fois (sur la base de l'ASC) la posologie humaine recommandée, on a observé une augmentation de l'incidence des cas d'anophthalmie/microphtalmie, de côtes ondulées et d'autres modifications du fœtus. Aucun effet tératogène n'a été observé chez des fœtus de lapines ayant reçu 67 fois la dose humaine recommandée.</p> <p>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.</p> <p>Aucun effet sur la fécondité mâle ou femelle n'a été observé chez les rats suite à l'administration intraveineuse de vertéporfine pour injection jusqu'à 10 mg/kg/jour (correspondant approximativement à 60 et 40 fois l'exposition humaine à 6mg/m<sup>2</sup> basée sur l'AUC<sub>inf</sub> chez les rats mâles et femelles, respectivement).</p> <p>On a constaté des effets immunomodulateurs chez la souris. Une activation par la lumière du corps entier dans les 3 heures après administration de vertéporfine a montré une modification favorable de l'évolution de plusieurs troubles pathologiques à médiation immunitaire, ainsi qu'une diminution des réponses immunitaires cutanées de la peau normale, sans provoquer toutefois de réaction cutanée ni d'immunosuppression généralisée non spécifique.</p>	<p>Aucun effet sur la fécondité 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/m<sup>2</sup> basée sur l'AUC<sub>inf</sub> chez les rats mâles et femelles, respectivement).</p> <p><u>Carcinogénicité</u> Aucune étude n'a été menée pour évaluer le potentiel carcinogène de la vertéporfine.</p> <p><u>Mutagénicité</u> 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.</p>