

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE
PATIENT

Pr **TISSUEBLUE™**

Bleu brillant G pour injection

Solution à 0,25 mg/ml, usage intravitré

Colorant ophtalmique

D.O.R.C. International B.V.
Scheijdelveweg 2
Zuidland, Pays-Bas
3214 VN

Date de révision :
15 janv. 2021

N° de contrôle de soumission : 232449

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
1 INDICATIONS	3
1.1 Enfants	3
2 CONTRE-INDICATIONS	3
3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	3
3.1 Posologie recommandée et modification posologique	3
3.2 Administration	3
4 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	3
5 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
5.1 Populations particulières	4
5.1.1 Femmes enceintes	4
5.1.2 Allaitement	4
5.1.3 Enfants.....	5
6 EFFETS INDÉSIRABLES	5
6.1 Aperçu des effets indésirables	5
6.2 Effets indésirables identifiés après la mise en marché.....	5
7 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	5
7.1 Aperçu.....	5
7.2 Interactions médicament-médicament	5
7.3 Interactions médicament-aliment.....	5
7.4 Interactions médicament-plante médicinale	6
7.5 Interactions médicament-épreuves de laboratoire	6
7.6 Interactions médicament-style de vie.....	6
8 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	6
8.1 Mécanisme d'action	6
9 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	6
10 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	6
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE	7
11 INFORMATION PHARMACEUTIQUE	7
12 ESSAIS CLINIQUES	7
13 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	8
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	9

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

TISSUEBLUE (bleu brillant G pour injection) est indiqué pour :

- Utilisation en tant qu'aide lors d'interventions de chirurgie ophtalmique pour la coloration sélective de la membrane limitante interne (MLI)

1.1 Enfants

Enfants (< 9 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

2 CONTRE-INDICATIONS

TISSUEBLUE est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, y compris les ingrédients non-médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section Formes posologiques, concentration, composition et conditionnement.

3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

3.1 Posologie recommandée et modification posologique

Chaque seringue contient un volume de TISSUEBLUE (contenu net : 0,5 ml) suffisant pour colorer la membrane limitante interne.

3.2 Administration

- TISSUEBLUE s'injecte précautionneusement dans la cavité vitrée remplie de BSS à l'aide d'une canule mousse fixée à la seringue, sans laisser la canule venir en contact avec la rétine ou l'endommager ni laisser TISSUEBLUE passer sous la rétine.
- Une coloration suffisante est attendue en quelques secondes. Après coloration, tout excédent de colorant doit être éliminé de la cavité vitrée.
- Ne pas utiliser le produit si la solution est trouble, contient des particules, présente une coloration anormale ou en cas de fuite.

4 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement.

Voie d'administration	Forme posologique/concentration (dosage, teneur)/composition	Ingrédients non médicinaux
Intravitrée	Solution à 0,25 mg/ml de bleu brillant G	Polyéthylène glycol, chlorure de sodium, phosphate de sodium dibasique dodécahydraté, phosphate de sodium monobasique dihydraté, eau pour préparations injectables

TISSUEBLUE est livré stérile dans une seringue en verre à usage unique remplie à 0,5 ml avec un bouchon de piston et un protecteur d'embout en caoutchouc gris et une tige de piston en polypropylène, conditionnée dans un emballage thermoformé fermé par un couvercle en Tyvek^{MD}.

5 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

- Coloration excessive - L'excédent de TISSUEBLUE doit être éliminé de l'œil immédiatement après coloration
- Amorçage de la seringue - S'assurer que le piston se déplace régulièrement avant usage : rétracter le piston ou le tourner en sens horaire avant d'injecter la solution. Ne pas utiliser le produit si le piston ne se déplace pas régulièrement après amorçage.

5.1 Populations particulières

5.1.1 Femmes enceintes

Il n'y a pas de données disponibles sur l'utilisation de TISSUEBLUE chez les femmes enceintes pour fournir de l'information sur un risque associé au médicament. L'absorption systémique de TISSUEBLUE chez l'être humain est négligeable après injection intravitrée suivie de l'élimination du médicament à la fin de l'intervention chirurgicale. En raison de l'exposition systémique négligeable, on ne doit pas s'attendre à ce que l'utilisation de TISSUEBLUE chez la mère résulte en une exposition du fœtus au médicament.

Il n'y a pas eu d'études de reproduction animale réalisées avec TISSUEBLUE.

5.1.2 Allaitement

On ignore si ce médicament est excrété dans le lait maternel chez l'humain. Il convient de prendre des précautions, car de nombreux médicaments peuvent être excrétés dans le lait maternel.

5.1.3 Enfants

Enfants (< 9 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

6 EFFETS INDÉSIRABLES

6.1 Aperçu des effets indésirables

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. L'information sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peut être utile pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Les effets indésirables qui ont été rapportés lors de procédures comportant l'utilisation de TISSUEBLUE ont été associés à la procédure chirurgicale et non au médicament. Ces complications sont notamment des complications affectant la rétine (rupture, déchirure, hémorragie et décollement de la rétine), de la cataracte, un œdème maculaire cystoïde et une hypertension oculaire transitoire.

6.2 Effets indésirables identifiés après la mise en marché

Aucun effet indésirable n'a été rapporté pour TISSUEBLUE après sa mise sur le marché en dehors du Canada.

7 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

7.1 Aperçu

Aucune interaction médicamenteuse n'est attendue lors de l'utilisation de TISSUEBLUE.

7.2 Interactions médicament-médicament

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été établie.

7.3 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction de TISSUEBLUE avec les produits alimentaires testés n'a été établie.

7.4 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction de TISSUEBLUE avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

7.5 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Aucune interaction de TISSUEBLUE avec les épreuves de laboratoire n'a été établie.

7.6 Interactions médicament-style de vie

Aucune interaction de TISSUEBLUE avec les activités liées au style de vie n'a été établie.

8 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

8.1 Mécanisme d'action

Il a été démontré qu'une solution de bleu brillant G (BBG) et de 4 % de PEG telle que celle contenue dans TISSUEBLUE colore sélectivement la membrane limitante interne mais non la membrane épitrécinienne ni la rétine, ce qui facilite la visualisation pour l'ablation, même si le mécanisme exact de cette sélectivité demeure non élucidé.

9 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

TISSUEBLUE doit être conservé à température ambiante (15 °C à 25 °C). Protéger de la lumière, de la chaleur, du gel et de l'humidité. Conserver dans l'emballage d'origine jusqu'à utilisation. À usage unique. Jeter les résidus non utilisés.

10 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il n'y a pas d'instructions particulières de manipulation pour TISSUEBLUE.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE

11 INFORMATION PHARMACEUTIQUE

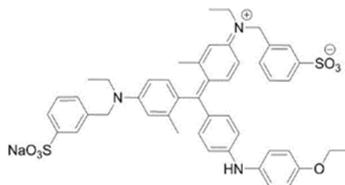
Substance pharmaceutique

Nom propre : Bleu brillant G

Nom chimique :

- ECHA (Agence européenne des produits chimiques) : Sodium [4-[4-(*p*-éthoxyanilino)-4'-[éthyl(*m*-sulfonatobenzyl)amino]-2'-méthylbenzhydrylène]-3-méthylcyclohexa-2,5-diène-1-ylidène](éthyl)(*m*-sulfonatobenzyl)ammonium, sel monosodique
- IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) : Sodium 3-[[4-[(*Z*)-[4-(4-éthoxyanilino)phényl]-[4-[éthyl-[(3-sulfonatophényl)méthyl]azaniumylidène]-2-méthylcyclohexa-2,5-diène-1-ylidène]méthyl]-*N*-éthyl-3-méthylanilino]méthyl]benzènesulfonate

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₄₇H₄₈N₃NaO₇S₂; 854,02



Formule structurelle :

Propriétés physico-chimiques : Chaque ml de TISSUEBLUE contient 0,25 mg de bleu brillant G dans un véhicule constitué de polyéthylène glycol, chlorure de sodium, phosphate de sodium dibasique dodécahydraté, phosphate de sodium monobasique dihydraté et eau pour préparations injectables.

12 ESSAIS CLINIQUES

Mohr *et coll.* 2013 ont rapporté une étude d'incidence prospective multicentrique chez des patients ayant subi une ablation de membrane épéritinienne. L'âge moyen des patients était de 68 ans ± 1,3 an. Une solution de 0,25 mg/ml de BBG et 4% de PEG, telle que celle contenue dans TissueBlue, a été utilisée dans 64 yeux, tandis qu'une solution contenant 0,15% de bleu trypan, 0,25 mg/ml de BBG et 4% de PEG a été utilisée dans 63 yeux. La coloration a facilité la visualisation de la membrane dans

61 yeux sur de 64 (95%) avec l'utilisation d'une solution de 0,25 mg/ml de BBG et 4% de PEG, telle que celle contenue dans TissueBlue, contre 61 yeux sur 63 (97%) avec l'utilisation de l'autre solution de coloration.

13 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicité en dose unique

La toxicité oculaire du BBG a été évaluée chez le lapin après une injection intravitrée ou sous-rétinienne bilatérale unique au jour 1 suivie d'une période de récupération de 14 jours. Le BBG a été administré sous la forme d'une injection intravitrée bilatérale unique de 25 ou 50 µg/œil ou d'une injection sous-rétinienne bilatérale unique de 12,5 ou 25 µg/œil. Après une période de suivi de 14 jours, le BBG a été considéré comme bien toléré sur la base des observations in vivo et de l'histopathologie. Il n'y a eu aucune observation macroscopique ou microscopique liée au traitement après une injection intravitrée bilatérale unique de bleu brillant G parmi les groupes de traitement témoin ou BBG.

Des modifications de l'électrorétinogramme (ERG), y compris des réductions d'amplitude de l'onde a et/ou de l'onde b scotopiques, ont été observées pour les deux doses après administration intravitrée et parmi le groupe ayant reçu la plus forte dose après administration sous-rétinienne. On peut supposer que la couleur bleue dans le corps vitré ait joué un rôle dans les modifications de l'ERG observées avec les deux niveaux de dose dans les yeux traités par voie intravitrée mais uniquement avec la plus forte dose dans les yeux traités par voie sous-rétinienne,

Dans les yeux traités par administration sous-rétinienne, on a constaté une inflammation du segment antérieur, une opacité du vitré, la présence d'une hémorragie vitréenne et des altérations microscopiques minimales à marquées de la rétine (détachement et dégénérescence) pour les groupes de traitement témoin et BBG. Néanmoins, en raison de la voie d'administration de la dose (sous-rétinienne), on peut considérer que les observations histopathologiques pourraient en réalité indiquer un décollement de la rétine, puisqu'il n'y avait pas de prolifération du décollement autour du site d'injection. Par conséquent, les altérations observées chez les animaux traités par administration sous-rétinienne pourraient avoir été liées à la procédure, mais on ne peut pas exclure une contribution de l'article testé sur la base de l'incidence et/ou de la gravité accrues parmi les groupes de traitement BBG.

Toxicité de doses répétées, cancérogénicité et altération de la fertilité

Il n'y a pas eu d'études visant à évaluer le potentiel de toxicité de doses répétées et de cancérogénicité puisque TISSUEBLUE est destiné à un usage ophtalmique sous forme de dose unique avec élimination ultérieure de la majeure partie du colorant. La toxicité pour la reproduction et le développement est également considérée comme non pertinente étant donné que l'absorption systémique attendue est négligeable. Dans

une revue de la littérature, on n'a trouvé aucune étude ayant déterminé la toxicité du BBG sur la fertilité, embryofœtale ou sur le développement.

Mutagenèse

Le bleu brillant G s'est avéré non mutagène par le test de Ames, le test *in vitro* du lymphome de souris ou le test *in vivo* des micronoyaux chez le rat.

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

TISSUEBLUE^{MC}

Bleu brillant G pour injection

Lisez attentivement ce qui suit avant que l'on ne commence à utiliser **TISSUEBLUE** dans votre œil/vos yeux. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il a obtenu de nouveaux renseignements au sujet de **TISSUEBLUE**.

Pour quoi TISSUEBLUE est-il utilisé ?

- TISSUEBLUE est utilisé comme auxiliaire lors d'une intervention de chirurgie ophtalmique.
- Il s'utilise pour colorer une partie de l'œil appelée membrane limitante interne (MLI).

Comment TISSUEBLUE agit-il ?

TISSUEBLUE contient un colorant qui colore une partie de l'œil appelée membrane limitante interne (MLI). TISSUEBLUE agit en rendant cette partie de l'œil plus visible pour le médecin au cours d'une intervention de chirurgie ophtalmique.

Quels sont les ingrédients dans TISSUEBLUE ?

Ingrédients médicinaux : Bleu brillant G.

Ingrédients non-médicinaux : Polyéthylène glycol, chlorure de sodium, phosphate de sodium dibasique dodécahydraté, phosphate de sodium monobasique dihydraté, eau pour préparations injectables

TISSUEBLUE est offert sous les formes posologiques suivantes :

Solution à 0,25 mg/ml.

N'utilisez pas TISSUEBLUE :

- Si vous êtes allergique au bleu brillant G.
- Si vous êtes allergique à l'un des autres ingrédients contenus dans TISSUEBLUE.
- Si vous êtes allergique à l'un des composants du contenant de TISSUEBLUE.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre TISSUEBLUE, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- Si vous êtes allergique à certains ingrédients ou composants du conditionnement pour être certain que vous pouvez recevoir TISSUEBLUE.
- Si vous êtes enceinte. TISSUEBLUE n'a pas été testé chez les femmes enceintes.
- Si vous allaitez. On ignore si TISSUEBLUE est excrété dans le lait maternel humain.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Comment utiliser TISSUEBLUE :

- TISSUEBLUE sera injecté dans votre œil par votre médecin lors d'une intervention de chirurgie ophtalmique.
- Il sera ensuite éliminé de votre œil par votre médecin.

Dose habituelle :

Votre médecin déterminera la quantité de TISSUEBLUE que vous recevrez.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à TISSUEBLUE?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir après avoir reçu TISSUEBLUE :

- Problèmes affectant une portion de l'œil appelée la rétine. Il s'agit notamment de rupture, déchirure, saignement ou décollement de la rétine.
- Nouveaux symptômes de cataracte ou aggravation de vos symptômes de cataracte. La cataracte est une opacification d'une portion de l'œil appelée le cristallin. Les symptômes sont notamment une vision floue, une opacification de l'œil, des difficultés à lire, une perte de vision et des halos autour des lumières.
- Une pathologie du nom d'œdème maculaire cystoïde, lors de laquelle une portion de l'œil appelée la macula est gonflée.

- Une pathologie du nom d'hypertension oculaire transitoire, lors de laquelle la pression à l'intérieur de l'œil est augmentée.

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- Allant sur le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur la marche à suivre pour faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

- TISSUEBLUE sera conservé par votre professionnel de la santé.
- Il se conserve à température ambiante (15°C à 25°C).
- Il doit être protégé de la lumière, de la chaleur, du gel et de l'humidité.
- Il est conservé dans son emballage d'origine jusqu'à son utilisation.
- TISSUEBLUE est à usage unique. Les résidus non utilisés doivent être jetés.

Pour en savoir davantage au sujet de TISSUEBLUE :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements pour le patient sur le médicament. On peut obtenir ce document sur le site Web de Santé Canada (<http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php>) ou en téléphonant au 1 800 467 2081.

Le présent dépliant a été rédigé par Dutch Ophthalmic Research Center.

Dernière révision 15 janv. 2021