

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Visudyne 15 mg prášek pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje verteporfinum 15 mg.

Po rekonstituci 1 ml obsahuje verteporfinum 2 mg. V 7,5 ml rekonstituovaného roztoku je obsaženo verteporfinum 15 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro infuzní roztok

Tmavě zelený až černý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Visudyne je indikován k léčbě

- dospělých pacientů s exsudativní (vlhkou) senilní makulární degenerací (AMD) s převládající klasickou subfoveolární chorioidální neovaskularizací (CNV) nebo
- dospělých pacientů se sekundární subfoveolární chorioidální neovaskularizací u patologické myopie.

4.2 Dávkování a způsob podání

Visudyne může být aplikován pouze očními lékaři, kteří mají dostatečné zkušenosti s léčbou pacientů, trpících senilní makulární degenerací nebo patologickou myopií.

Dávkování

Dospělí včetně starších pacientů (≥ 65 let)

Fotodynamická léčba (PDT) Visudynem probíhá ve dvou krocích:

Prvním krokem je 10minutová intravenózní infuze Visudyne v dávce 6 mg/m² povrchu těla, naředěná ve 30 ml infuzního roztoku (viz bod 6.6).

Druhým krokem je světelná aktivace Visudyne za 15 minut po zahájení infuze (viz odstavec Způsob podání).

Pacienti by měli být opakovaně vyšetřováni každé 3 měsíce. V případě opakovaného prosakování CNV lze léčbu Visudynem opakovat až čtyřikrát do roka.

Léčba druhého oka přípravkem Visudyne

K dispozici nejsou žádné klinické údaje, které by podporovaly souběžnou léčbu druhého oka. Pokud je ovšem léčba druhého oka nezbytně nutná, lze světlo aplikovat okamžitě i do druhého oka, a to nejpozději do 20 minut od okamžiku zahájení infuze.

Zvláštní populace

Porucha funkce jater

Léčba přípravkem Visudyne by měla být zvažována s opatrností u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater nebo obstrukcí žlučových cest. Nejsou k dispozici zkušenosti s léčbou těchto pacientů. Protože je verteporfin vylučován primárně žlučí (játry), může dojít ke zvýšení expozice verteporfinu. Tato není významně zvýšena u pacientů s mírnou poruchou funkce jater (viz odstavce Biotransformace a Eliminace v bodě 5.2) a úprava dávek není v tomto případě vyžadována.

Přípravek Visudyne je kontraindikován u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (viz bod 4.3).

Porucha funkce ledvin

Přípravek Visudyne nebyl studován u pacientů s poruchou funkce ledvin. Jeho farmakologické vlastnosti nicméně nenaznačují potřebu upravovat dávkování (viz odstavce Biotransformace a Eliminace v bodě 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost Visudynu u pediatrické populace nebyla stanovena. Visudyne není u této populace indikován.

Způsob podání

Tento léčivý přípravek je určen pouze k intravenózní infuzi.

K aktivaci přípravku Visudyne světlem se používá diodový laser, který pomocí štěrbinové lampy s namontovaným optickým vláknem a vhodné kontaktní čočky vytváří studené červené světlo (vlnová délka $689 \text{ nm} \pm 3 \text{ nm}$). Při doporučené intenzitě světla 600 mW/cm^2 , stačí 83 sekund k dodání požadované dávky světla 50 J/cm^2 .

Největší lineární dimenze chorioidální neovaskulární léze se stanovuje pomocí fluorescenční angiografie a fotografie fundu. Doporučují se používat kamery fundu s 2,4–2,6násobným zvětšením. Léčená oblast by měla zahrnovat všechny neovaskularizace, krev a/nebo místa s blokovanou fluorescencí. Pro zajištění léčby špatně ohraničených lézí je třeba okolo viditelného poškození přidat dodatečný okraj $500 \mu\text{m}$. Nazální okraj léčeného místa musí být vzdálen alespoň $200 \mu\text{m}$ od temporálního okraje očního disku. V klinických studiích byla pro první léčbu použita maximální velikost léčené léze $6400 \mu\text{m}$. K léčbě lézí, které jsou větší než maximální velikost léčeného místa, se aplikuje světlo na největší možnou plochu aktivní léze.

Pro dosažení optimálních léčebných výsledků je velmi důležité dodržovat výše uvedená doporučení.

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Visudyne je také kontraindikován u pacientů s porfyrií a u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (viz odstavce Porucha funkce jater v bodě 4.2).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Fotosenzitivita a expozice světlu

U pacientů, kterým byl aplikován Visudyne, se na dobu 48 hodin po jeho aplikaci infuzí vyvine fotosenzitivita. Po tuto dobu je nutno, aby si pacienti chránili nechráněné části pokožky, oči nebo jiné části těla před přímým účinkem slunečního záření nebo intenzivním osvětlením v místnosti, jako je např. ostré světlo v soláriích, intenzivní halogenové osvětlení nebo vysokoenergetické osvětlení na

operačních sálech nebo ve stomatologických ordinacích. Také by se pacienti neměli dlouhodobě vystavovat světlu vyzařovanému z takových lékařských přístrojů, jako je např. pulzní oxymetr, po dobu 48 hodin po aplikaci Visudyne.

Pokud musí pacienti během zmíněných 48 hodin po aplikaci přípravku jít ven za denního světla, musí si oči chránit brýlemi proti slunci a pokožku ochranným oděvem. Krémy na opalování s UV filtrem nestačí k účinné ochraně proti fotosenzitivní reakci.

Nepřímé osvětlení uvnitř místnosti je bezpečné. Pacienti nemusí zůstat ve tmě a je třeba jim doporučit, aby pokožku vystavovali vnitřnímu nepřímému osvětlení, protože to pomůže urychlit vylučování léčivého přípravku pokožkou pomocí procesu, známého jako fotobělicí efekt.

Použití u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater a obstrukcí žlučových cest

Léčbu Visudynem je třeba pečlivě zvážit u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater nebo obstrukcí žlučových cest, protože s aplikací Visudyne u těchto pacientů nejsou žádné zkušenosti. Protože je verteporfin vylučován primárně žlučí (játry), může dojít ke zvýšení expozice verteporfinu.

Riziko vážného zhoršení vidění

U pacientů, u nichž dojde v průběhu jednoho týdne od počátku léčby k výraznému zhoršení vidění (rovnajícím se 4 řádkům nebo i více), se nesmí léčba opakovat minimálně po dobu, než se jejich vidění upraví na stav před léčbou, a před další léčbou musí ošetřující lékař pečlivě zvážit přínos léčby před jejím případným rizikem.

Extravazace infuzního roztoku

Extravazace Visudyne (jeho únik do okolní tkáně), zejména jestliže je postižená plocha vystavena světlu, může způsobit silné bolesti, zánět, zduření, puchýřovitost nebo změnu zbarvení v místě aplikace injekce. Zmírnění bolestivosti lze dosáhnout užitím analgetik. Po extravazaci byly také hlášeny lokalizované (kožní) nekrózy v místě vpichu. Pokud dojde k mimožilní aplikaci, je třeba infuzi okamžitě přerušit. Postižené místo je třeba pečlivě chránit před přímým světlem, dokud zduření a změna zbarvení nezmizí a na postižené místo přikládat studené obklady. Aby se předešlo mimocévnímu podání, je třeba před aplikací Visudyne zavést intravenózní kanylu a vlastní aplikaci sledovat. Infuzi je vhodné přednostně aplikovat do pokud možno největší žíly na paži, např. do kubitální žíly, a pro tento účel by se neměly používat malé žíly na hřbetě ruky.

Hypersenzitivní reakce

V souvislosti s podáváním infuze Visudyne byly popsány bolesti na hrudi, vazovagální reakce a reakce hypersenzitivity. Vazovagální reakce i reakce hypersenzitivity jsou doprovázeny obecnými symptomy, jako jsou synkopa, pocení, závratě, vyrážka, dyspnoe, návaly horka a změny krevního tlaku a srdeční činnosti. Ve vzácných případech mohou být tyto reakce závažné a mohou zahrnovat křeče. Během infuze Visudyne by pacienti měli být pod přísným lékařským dohledem.

U pacientů, kterým byl podán Visudyne, byly pozorovány případy výskytu anafylaktických reakcí. Pokud se během infuze nebo po ní objeví anafylaktická nebo jiná závažná alergická reakce, podávání přípravku Visudyne je třeba ukončit a zahájit odpovídající léčbu.

Anestezie

Klinické údaje o použití Visudyne u pacientů v narkóze nejsou k dispozici. U prasat pod sedativy nebo v narkóze způsobila signifikantně vyšší dávka Visudyne, než je doporučovaná dávka pro pacienty, podávaná formou bolusu, závažné hemodynamické poruchy, včetně úhynu zvířat. Bylo to pravděpodobně způsobeno aktivací komplementu. Při preventivním podání difenhydraminu byly tyto účinky, na kterých se pravděpodobně podílí histamin, omezeny. Tento účinek nebyl také pozorován u žádného z prasat v bdělém stavu, ani u žádného jiného živočišného druhu včetně člověka. Verteporfin

v koncentracích vyšších než pětinašobek jeho očekávané koncentrace v plazmě léčených pacientů, způsobil nízkou aktivaci komplementu v lidské krvi *in vitro*. Podle údajů, získaných při post-marketingovém sledování přípravku, nebyla v klinických studiích popsána klinicky významná aktivace komplementu; nelze ovšem vyloučit riziko anafylaktické reakce, způsobené aktivací komplementu. Během infuze Visudyne by měli být pacienti pod stálým dohledem, a pokud se uvažuje o podání Visudyne pacientům v celkové narkóze, je nezbytná zvýšená opatrnost.

Jiné

Visudyne obsahuje malé množství butylhydroxytoluenu (E321), který může způsobit podráždění očí, pokožky a sliznice. Proto v případě přímého kontaktu musí být postižená místa důkladně opláchnuta vodou.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí u lidí.

Jiné fotosenzibilizující látky

Je možné, že současné užití jiných fotosenzibilizujících léčivých přípravků (např. tetracykliny, sulfonamidy, fenotiaziny, sulfonylurea, antidiabetika, thiazidová diuretika, griseofulvin) by mohlo zintenzivnit fotosenzitivní reakce. Proto je zapotřebí opatrnosti při použití přípravku Visudyne spolu s jinými fotosenzibilizujícími léky (viz odstavec Fotosenzitivita a expozice světlu v bodě 4.4).

Látky, které zvyšují vychytávání verteporfinu v endotelu cév

O látkách, jako jsou blokátory kalciových kanálů, polymyxin B, či o radioterapii je známo, že alterují cévní endotel. Na základě teoretických údajů i přes nedostatek klinických důkazů by mohlo současné užívání těchto látek vést ke zvýšení tkáňového vychytávání verteporfinu.

Vychytávače (scavengery) volných radikálů

Ačkoli to nebylo klinicky prokázáno, teoreticky by mohly antioxidanty (např. betakaroten) nebo léčivé přípravky, které vychytávají volné radikály (např. dimethylsulfoxid (DMSO), formiát, mannitol nebo alkohol), inaktivovat kyslíkové radikály vytvořené verteporfinem, což by mělo za následek snížení účinnosti verteporfinu.

Léčivé přípravky, které antagonizují okluzi krevních cév

Hlavním mechanismem účinku verteporfinu je okluzie krevních cév, proto je teoreticky možné, že látky, jako jsou vazodilatancia či látky, které snižují srážlivost a agregaci krevních destiček (např. inhibitory tromboxanu A2) mohou antagonizovat účinek verteporfinu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici klinické údaje o podávání verteporfinu během těhotenství. Studie na zvířatech prokázaly teratogenní účinky u jednoho druhu (potkanů) (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Visudyne by neměl být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné (pouze pokud přínos léčby převažuje případné riziko pro plod).

Kojení

Verteporfin a jeho diacidový metabolit jsou vylučovány v malém množství do mateřského mléka. Proto by se neměl podávat kojícím matkám, nebo by kojení po jeho aplikaci mělo být na 48 hodin přerušeno.

Fertilita

Nejsou k dispozici data týkající se vlivu verteporfinu na fertilitu u lidí. V neklinických studiích nebylo pozorováno žádné zhoršení fertility nebo genotoxicita (viz bod 5.3). Klinický význam není znám. Pacienti v plodném věku by měli být informováni o chybění dat týkajících se fertility a přípravku Visudyne by měl být podáván jen po zvážení individuálních rizik a přínosů.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Po léčbě Visudyne může dojít u pacientů k abnormálnímu vidění, zhoršení vidění nebo výpadům zorného pole, což může mít vliv na schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje. Dokud přetrvávají tyto projevy, neměli by pacienti motorová vozidla řídit.

4.8 Nežádoucí účinky

Většina nežádoucích účinků byla mírná až středně závažná a přechodného charakteru. Nežádoucí účinky hlášené u pacientů s patologickou myopií byly podobné těm, které byly hlášeny i pacientů s AMD.

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem přípravku Visudyne (verteporfin pro infuzi) jsou reakce v místě podání (včetně bolesti, otoku, zánětu, extravazace, vyrážky, krvácení, změny zabarvení) a zhoršení zraku (včetně rozmazaného, neostrého vidění, fotopsie, snížení zrakové ostrosti a defektů zorného pole, včetně skotomu a tmavých skvrn).

Následující nežádoucí účinky byly vyhodnoceny jako potenciálně související s léčbou přípravkem Visudyne. Nežádoucí účinky jsou uvedeny dle systémových orgánových tříd a četnosti za použití následující klasifikace: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). Pro každou četnost jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí dle závažnosti od nejzávažnějších.

| | |
|---|---|
| Poruchy imunitního systému | |
| Časté | Hypersenzitivita ¹ . |
| Není známo | Anafylaktická reakce. |
| Poruchy metabolismu a výživy | |
| Časté | Hypercholesterolemie. |
| Poruchy nervového systému | |
| Časté | Synkopa, bolest hlavy, závratě ¹ . |
| Méně časté | Hyperstezie. |
| Není známo | Vazovagální reakce ¹ . |
| Poruchy oka | |
| Časté | Závažně snížená zraková ostrost ² , poškození zraku, jako je snížení zrakové ostrosti, rozmazané, neostré vidění, fotopsie, poruchy zrakového pole, jako jsou skotomy, šedé nebo tmavé kruhy a černé skvrny. |
| Méně časté | Odchlípení sítnice, retinální krvácení, krvácení do sklivce, retinální edém. |
| Vzácné | Retinální ischemie (porucha perfuze retinálních nebo chorioidálních cév). |
| Není známo | Trhlina retinálního pigmentového epitelu, makulární edém. |
| Srdeční poruchy | |
| Není známo | Infarkt myokardu ³ . |
| Cévní poruchy | |
| Méně časté | Hypertenze. |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | |
| Časté | Dyspnoe ¹ . |

| | |
|---|--|
| Gastrointestinální poruchy | |
| Časté | Nauzea. |
| Poruchy kůže a podkožní tkáně | |
| Časté | Fotosenzitivní reakce ⁴ . |
| Méně časté | Vyrážka, kopřivka, svědění ¹ . |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | |
| Časté | Bolest v místě injekce, otok v místě injekce, zánět v místě injekce, extravazace v místě injekce, astenie. |
| Méně časté | Hypersenzitivita v místě injekce, krvácení v místě injekce, změna zbarvení v místě injekce, pyrexe, bolest. |
| Vzácné | Malátnost ¹ . |
| Není známo | Puchýře v místě injekce, nekróza v místě vpichu. |
| Poranění, otravy a procedurální komplikace | |
| Časté | S infuzí spojená bolest na hrudi ⁵ , reakce na infuzi primárně se projevující jako bolest zad ^{5, 6} . |

¹ V souvislosti s podáváním infuze Visudyne byly hlášeny vazovagální reakce a reakce z hypersenzitivity. Obecné příznaky mohou zahrnovat bolesti hlavy, slabost, synkopu, hyperhidrózu, točení hlavy, vyrážku, kopřivku, svědění, dušnost, zarudnutí a změny krevního tlaku nebo srdeční frekvence. Ve vzácných případech mohou být tyto reakce závažné a mohou zahrnovat křeče.

² Závažné zhoršení zrakové ostrosti, odpovídající 4 nebo více řádkům, bylo hlášeno během sedmi dnů po léčbě u 2,1 % pacientů léčených verteporfinem v placebem kontrolovaném klinickém hodnocení 3. fáze a u méně než 1 % pacientů v nekontrolovaných hodnoceních. Reakce se objevila především u pacientů s AMD s okultními nebo minimálními CNV lézemi a nebyla hlášena u pacientů léčených placebem. U některých pacientů byla pozorována částečná úprava zraku.

³ Byly hlášeny případy infarktu myokardu, především u pacientů s předchozí anamnézou kardiovaskulárního onemocnění, v některých případech do 48 hodin po podání infuze.

⁴ Reakce fotosenzitivity (u 2,2 % pacientů a < 1 % léčebných kúr přípravkem Visudyne) se projevila ve formě zarudnutí po vystavení slunečnímu záření, obvykle do 24 hodin po léčbě přípravkem Visudyne. Těmto reakcím se lze vyhnout, pokud se dodrží pokyny o ochraně před přímým světlem, uvedené v bodě 4.4.

⁵ S infuzí související bolest zad a hrudi, která může vyzařovat do dalších oblastí, včetně ale nikoliv pouze pánve, ramenou nebo hrudního koše.

⁶ Vyšší incidence bolestí zad během infuze ve skupině léčené přípravkem Visudyne nebyla spojena se známkami hemolýzy nebo alergické reakce a bolest většinou vymizela při skončení infuze.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Předávkování léčivým přípravkem a/nebo světlem může u léčeného oka způsobit neselektivní omezení perfuze normálních cév retiny s možností závažného zhoršení vidění.

Předávkování léčivým přípravkem může způsobit prodloužení doby, po kterou zůstává pacient fotosenzibilní. V takových případech by si měl pacient v závislosti na předávkování delší dobu chránit oči a pokožku před přímým slunečním světlem nebo prudkým světlem v místnosti.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Oftalmologika, Látky určené k léčbě neovaskularizace v oblasti oka, ATC kód: S01LA01

Mechanismus účinku

Verteporfin, nazývaný také monokyselina benzoporfyrinového derivátu (BPD-MA), sestává ze směsi stejně aktivních regioizomerů BPD-MA_C a BPD-MA_D v poměru 1:1. Je používán jako léčivý přípravek, který se aktivuje světlem (fotosensitizer).

Klinicky doporučená dávka verteporfinu není sama o sobě cytotoxická. Cytotoxické látky se tvoří pouze po jeho aktivaci světlem za přítomnosti kyslíku. Když se energie absorbovaná porfyrinem transformuje na kyslík, vytvoří se vysoce reaktivní krátkodobá chemická vazba s kyslíkem. Chemická vazba kyslíku způsobuje poškození biologických struktur v rozsahu oblasti difuze, což vede k místnímu uzávěru cév, poškození buněk a za určitých podmínek k odumření buněk.

Selektivita fotodynamické léčby (PDT) využívající verteporfin je kromě lokální světelné expozice založena na selektivním a rychlém vychytávání a retenci verteporfinu rychle proliferujícími buňkami včetně endothelia chorioidální neovaskularizace.

Klinická účinnost a bezpečnost

Makulární degenerace související s věkem s převládající klasickou subfoveolární lézí

Visudyne byl testován ve dvou randomizovaných, placebem kontrolovaných, dvojitě slepých multicentrických studiích (BPD OCR 002 A a B nebo Léčba makulární degenerace související s věkem fotodynamickou terapií [TAP]). Do studií bylo zařazeno celkem 609 pacientů (z nich 402 dostávalo Visudyne a 207 placebo).

Cílem bylo prokázat dlouhodobou účinnost a bezpečnost fotodynamické léčby verteporfinem při současném omezení ztráty ostrosti vidění u pacientů se subfoveolární chorioidální neovaskularizací, související se stařeckou degenerací makuly.

Primárním ukazatelem účinnosti byla frekvence pozitivních odpovědí, definovaná jako poměrná část pacientů, kteří za 12 měsíců po terapii ztratili, v porovnání s počátečním stavem, méně než 15 písmen (ekvivalent 3 řádků) ostrosti vidění (měřeno podle tabulek ETDRS).

Do studie mohli být zařazeni pouze pacienti, kteří vyhověli těmto vstupním kritériím: byli starší než 50 let, byla u nich prokázána neovaskularizace související s AMD, byly přítomny klasické složky poškození vyskytující se u CNV (definované jako dobře ohraničená oblast na fluorescenčním angiogramu), CNV lokalizovaná subfoveolárně (včetně geometrického středu foveální a vaskulární zóny), plocha klasického okultního CVN činila ≥ 50 % celkového povrchu poškození, největší lineární rozsah úplné léze byl ≤ 9 makulární fotokoagulace kruhové oblasti (MPS) a nejlépe korigovaná ostrost vidění byla mezi 34. a 73. písmenem (tj. přibližně 20/40 a 20/200) u léčeného oka. Připouštěla se přítomnost okultních CNV lézí (fluorescence ohraničena na angiogramu nejasně).

Výsledky ukazují, že za 12 měsíců byl efekt Visudyne při srovnání počtu pacientů s pozitivní reakcí na léčbu statisticky významně lepší než placebo. Mezi léčenými skupinami ve studii byl rozdíl 15 % (61 % u Visudynem léčených pacientů a 46 % u pacientů, kteří dostávali placebo, $p < 0,001$, ITT analýza). Zmíněný rozdíl 15 % mezi léčenými skupinami byl potvrzen i po uplynutí 24 měsíců (53 % Visudyne oproti 38 % ve skupině placebo, $p < 0,001$).

U podskupiny pacientů s převážně klasickou CNV lézí (N=243; Visudyne 159, placebo 84) byla úspěšnost léčby ještě zřetelnější. Po 12 měsících činil u těchto pacientů rozdíl mezi skupinami 28 %

(67 % pro Visudyne a 39 % pro placebo, $p < 0,001$); úspěšnost léčby byla zřejmá i po 24 měsících (59 % ve srovnání s 31 %, $p < 0,001$).

Ve vztahu k TAP extenzi studie:

U pacientů, kteří byli sledováni od 24. měsíce a déle a byli léčeni v nekontrolované otevřené studii s Visudyne podle potřeby, dlouhodobé údaje extenze nasvědčují, že výsledky stavu zraku ve 24. měsíci by se mohly udržet až 60 měsíců.

Ve studii TAP u všech typů lézí byl průměrný počet léčení za rok 3,5 v prvním roce po stanovení diagnózy a 2,4 ve druhém v randomizované placebem kontrolované fázi a 1,3 ve třetím roce, 0,4 ve čtvrtém a 0,1 v pátém roce v otevřené fázi extenze.

Žádné další údaje týkající se bezpečnosti nebyly zjištěny.

Makulární degenerace související s věkem, s okultní nikoli klasickou subfoveolární lézí

Přínos léčby u skupiny pacientů s AMD, kteří měli okultní subfoveolární CNV s průkazem nedávné nebo současné progresy onemocnění, nebyl stanoven jednoznačně.

Dvě randomizované placebem kontrolované, dvojitě zaslepené, multicentrické, 24měsíční studie (BPD OCR 003 AMD nebo Verteporfin ve fotodynamické léčbě AMD [VIP-AMD], a BPD OCR 013 nebo Visudyne v okultní chorioidální neovaskularizaci [VIO]) byly provedeny u pacientů s AMD, charakterizované pouze jako okultní a nikoliv klasická subfoveolární CNV.

Studie VIO zahrnovala pacienty s okultní bez klasické subfoveolární CNV se skóre vizuální ostrosti 73-34 písmen (20/40-20/200), a pacienty s lézemi > 4 MPS, kteří měli výchozí vizuální ostrost < 65 písmen ($< 20/50$). Do této studie bylo zařazeno 364 pacientů (244 dostávalo verteporfin a 120 placebo). Primární parametr účinnosti byl stejný jako v TAP (viz výše), s doplňujícím cílovým parametrem účinnosti po 24. měsíci. Další parametr účinnosti byl rovněž definován: podíl pacientů, kteří ztratili méně než 30 písmen (ekvivalent 6 řádkům) vizuální ostrosti ve 12. a 24. měsíci ve srovnání s výchozí hodnotou. Studie neprokázala statisticky významnou změnu primárního parametru účinnosti ve 12. měsíci (15 písmen podíl odpovědí 62,7 % versus 55,0 %, $p=0,150$; 30 písmen podíl odpovědí 84,0% versus 83,3 %, $p=0,868$) nebo ve 24. měsíci (15 písmen podíl odpovědí 53,3 % versus 47,5 %, $p=0,300$; 30 písmen podíl odpovědí 77,5 % versus 75,0 %, $p=0,602$).

Větší procento pacientů, kteří dostávali Visudyne oproti skupině s placebem, mělo nežádoucí účinky (88,1 % oproti 81,7 %), přidružené nežádoucí účinky (23,0 % oproti 7,5 %), nežádoucí účinky vedoucí k přerušení léčby (11,9 % oproti 3,3 %) a nežádoucí účinky vedoucí k úmrtí ($n=10$ [4,1 %] oproti $n=1$ [0,8 %]). Žádné úmrtí nebylo vyhodnoceno jako související s léčbou.

VIP-AMD zahrnovala pacienty s okultní bez klasické subfoveolární CNV se skóre vizuální ostrosti > 50 písmen (20/100). Do této studie byli také zařazeni pacienti s klasickou CNV se skóre vizuální ostrosti > 70 písmen (20/40). Do této studie bylo zařazeno 339 pacientů (z nichž 225 dostávalo verteporfin a 114 placebo). Parametry účinnosti byly stejné jako u TAP a VIO (viz výše). Ve 12. měsíci studie nebyly pozorovány žádné statisticky významné změny primárních parametrů účinnosti (frekvence pozitivních odpovědí 49,3 % oproti 45,6 %, $p=0,517$). Ve 24. měsíci byl pozorován statisticky významný rozdíl 12,9 % u Visudyne ve srovnání s placebem (46,2 % oproti 33,3 %, $p=0,023$). U skupiny pacientů s okultní lézí bez klasické léze ($n=258$) byl pozorován ve srovnání s placebem statisticky významný rozdíl 13,7 % ve prospěch Visudyne (45,2 % oproti 31,5 %, $p=0,032$). Větší procento pacientů, kteří dostávali Visudyne oproti skupině s placebem, mělo nežádoucí účinky (89,3 % oproti 82,5 %), přidružené nežádoucí účinky (42,7 % oproti 18,4 %) a nežádoucí účinky, které vedly k přerušení léčby (6,2 % oproti 0,9 %). U menšího procenta pacientů s Visudyne se vyskytly nežádoucí účinky, které vedly k úmrtí ($n=4$ [1,8 %] oproti $n=3$ [2,6 %]); žádné úmrtí nebylo vyhodnoceno jako související s léčbou.

Patologická myopie

U pacientů se subfoveolární chorioidální neovaskularizací, způsobenou patologickou myopií, byla

provedena jedna multicentrická, dvojitě slepá, placebem kontrolovaná randomizovaná klinická studie (BPD OCR 003 PM [VIP-PM]). Do studie bylo zařazeno celkem 120 pacientů, z toho 81 dostávalo Visudyne a 39 placebo. Dávkování a opakování léčby probíhalo stejně jako ve studiích AMD.

Ve 12. měsíci studie byl léčebný efekt Visudyne pro primární cílový parametr účinnosti (procento pacientů, u nichž byla ztráta ostrosti vidění menší než 3 řádky) 86 % u Visudyne oproti 67 % u placeba, $p=0,011$. Procento pacientů, kteří ztratili méně než 1,5 řádku, činilo u Visudyne 72 % oproti 44 % u placeba ($p=0,003$).

Ve 24. měsíci ztratilo méně než 3 řádky vizuální ostrosti 79 % pacientů, kteří dostávali Visudyne, oproti 72 % pacientů, kteří dostávali placebo, ($p=0,38$). Procento pacientů, kteří ztratili méně než 1,5 řádku, bylo u Visudyne 64 % a u placeba 49 % ($p=0,106$).

To znamená, že klinický efekt Visudyne může časem klesat.

Ve vztahu k VIP-PM extenzi studie:

U pacientů, kteří byli sledováni od 24. měsíce a déle a byli léčeni v nekontrolované otevřené studii s Visudynem podle potřeby, dlouhodobé údaje extenze nasvědčují, že výsledky stavu zraku ve 24. měsíci by se mohly udržet až 60 měsíců.

Ve studii VIP-PM u patologické myopie byl průměrný počet léčení za rok 3,5 v prvním roce po stanovení diagnózy a 1,8 v druhém v randomizované placebem kontrolované fázi a 0,4 ve třetím roce, 0,2 ve čtvrtém a 0,1 v pátém roce v otevřené fázi extenze.

Žádné další údaje týkající se bezpečnosti nebyly zjištěny.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Oba regioizomery verteporfinu vykazují podobné farmakokinetické vlastnosti distribuce a eliminace a proto jsou z farmakokinetického hlediska oba izomery považovány za celkový verteporfin.

Distribuce

Maximální koncentrace C_{max} dosažená v cílové skupině obyvatelstva po 10minutové infuzi 6 mg/m² povrchu těla byla 1,5 µg/ml a u 12 mg/m² povrchu těla činila 3,5 µg/ml. Po desetiminutové infuzi v dávkovém rozmezí 3-14 mg/m² byl distribuční objem v ustáleném stavu asi 0,60 l/kg a clearance asi 101 ml/h/kg. Po aplikaci každé dávky Visudyne byla pozorována maximálně dvojnásobná variabilita plazmatické koncentrace C_{max} mezi jedinci (bezprostředně po ukončení infuze) a v době aplikace světla.

V plné lidské krvi je 90 % verteporfinu vázáno na bílkoviny plazmy a 10 % se váže na krvinky, přičemž jen velmi málo se z něho váže na buněčné membrány. V lidské plazmě je 90 % verteporfinu vázáno na lipoproteinovou frakci a jen asi 6 % se váže na albumin.

Biotransformace

Esterová skupina verteporfinu se hydrolyzuje prostřednictvím plazmy a jaterních esteráz, což vede ke tvorbě diacidových benzoporfyrinových derivátů (BPD-DA). BPD-DA je také fotosensitizer, ale jeho systemická expozice je nízká (5–10 % expozice verteporfinu potvrzuje, že většina léčivých látek se pravděpodobně vylučuje beze změny). Ve studiích *in vitro* se neprokázalo významné ovlivnění oxidativního metabolismu prostřednictvím enzymů cytochromu P450.

Eliminace

Průměrné hodnoty poločasu vylučování z plazmy se u verteporfinu nacházejí v rozmezí 5–6 hodin.

Vylučování verteporfinu a BDP-DA močí nepřesáhlo 1 %, což svědčí o pravděpodobném biliárním

vylučování.

Linearita/nelinearita

Rozsah expozice a maximální plazmatické koncentrace jsou přímo úměrné dávce v rozmezí 6 až 20 mg/m².

Zvláštní populace

Starší pacienti (65 let a více)

Ačkoli jsou průměrné plazmatické hodnoty C_{max} a AUC u starších pacientů, kterým byl podán verteporfin, vyšší než u mladých dobrovolníků nebo pacientů, tyto rozdíly nejsou považovány za klinicky významné.

Porucha funkce jater

Ve studii u pacientů s mírnou poruchou funkce jater (definovanou jako dva abnormální testy funkce jater) nebyly hodnoty AUC a C_{max} významně odlišné od kontrolní skupiny. Nicméně, došlo k významnému prodloužení poločasu přibližně o 20 %.

Porucha funkce ledvin

Nebyly provedeny farmakokinetické studie s verteporfinem u pacientů s poruchou funkce ledvin. Renální exkrece verteporfinu a jeho metabolitů je minimální (<1 % dávky verteporfinu), a proto jsou klinicky významné změny v expozici u pacientů s poruchou funkce ledvin nepravděpodobné.

Etnické skupiny/rasy

Po dávce 6 mg/m² v 10minutové infuzi byla u zdravých bělochů a Japonců farmakokinetika verteporfinu podobná.

Vliv pohlaví

Při stanovené dávce nejsou farmakokinetické parametry významně ovlivněny pohlavím.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxicita po jednorázovém a opakovaném podávání

Akutní a na světle závisící toxicita verteporfinu byla charakterizována jako poškození hlubokých tkání v závislosti na dávce v důsledku farmakologického účinku PDT s verteporfinem. Toxicita pozorovaná po opakovaných dávkách verteporfinu bez aktivace světlem byla převážně spojena s účinkem na systém krevetvorby. Rozsah a závažnost těchto účinků byly konzistentní mezi všemi studiemi a závisely na dávce a délce podávání.

Oční toxicita

Úroveň oční toxicity u zdravých králíků a opic, zvláště na retině/cévnatce, korelovala s dávkou přípravku, dávkou světla a dobou světelné terapie. Studie na retinální toxicitu u zdravých psů, kterým byl intravenózně podán verteporfin a do oka pronikalo okolní světlo, neodhalila žádnou oční toxicitu spojenou s léčbou.

Reprodukční toxicita

Intravenózní dávky verteporfinu 10 mg/kg/den (přibližně 40násobná expozice u samic potkanů ve srovnání s expozicí u lidí při 6 mg/m², založeno na AUC_{inf}) podané březím potkanům byly spojeny se zvýšeným výskytem anoftalmie/mikroftalmie a dávky 25 mg/kg/den (přibližně 125násobná expozice u samic potkanů ve srovnání s expozicí u lidí při 6 mg/m², založeno na AUC_{inf}) byly spojeny se zvýšeným výskytem volných žeber a anoftalmie/mikroftalmie. Nebyly pozorovány teratogenní účinky u králíků až do dávek 10 mg/kg/den (přibližně 20násobná expozice ve srovnání s expozicí u lidí při 6 mg/m², založeno ploše povrchu těla).

Nebyl pozorován vliv na plodnost samců nebo samic potkanů po intravenózním podání injekčního verteporfinu až do dávek 10 mg/kg/den (přibližně 60násobná expozice u samců a 40násobná expozice u samic ve srovnání s expozicí u lidí při 6 mg/m², založeno na AUC_{inf}).

Kancerogenita

Nebyly provedeny studie, které by hodnotily kancerogenní potenciál verteporfinu.

Mutagenicita

Na základě konvenčních studií genotoxicity nebyla prokázána genotoxicita verteporfinu za nebo bez přítomnosti světla. Nicméně, fotodynamická terapie (PDT) vyvolává tvorbu kyslíkových radikálů a bylo hlášeno, že měla za následek poškození DNA včetně zlomů řetězců DNA, alkalilabilních míst, degradace DNA a příčných vazeb (cross-links) DNA-protein, což může způsobit chromozomální aberace, výměnu sesterských chromatid (SCE) a mutace. Není známo, jak se potenciál PDT poškodit DNA přeneše do rizika pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktosy
Vaječný fosfatidylglycerol
Dimyristoyl-L-alfa-fosfatidylcholin
Askorbyl-palmitát
Butylhydroxytoluen (E321)

6.2 Inkompatibility

Visudyne precipituje v roztoku chloridu sodného. Nepoužívejte normální roztok chloridu sodného nebo jiné parenterální roztoky.

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Doba použitelnosti v neotevřené injekční lahvičce

4 roky

Doba použitelnosti po rekonstituci a naředění

Chemická a fyzikální stabilita pro použití byla prokázána po dobu 4 hodin při teplotě 25 °C. Z mikrobiologického hlediska má být léčivý přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchování přípravku před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 4 hodiny při teplotě do 25 °C a chránění před světlem.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchování tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci a naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

15 mg prášku pro infuzní roztok v jednorázové skleněné injekční lahvičce (typ I) uzavřené brombutylovou zátkou s odtrhávacím hliníkovým víčkem.

Balení obsahuje 1 lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Rekonstituujte Visudyne v 7 ml vody na injekci, aby se získalo 7,5 ml roztoku o koncentraci 2,0 mg/ml. Rekonstituovaný Visudyne je neprůhledný tmavě zelený roztok. Doporučuje se, aby před podáním byl rekonstituovaný Visudyne vizuálně prohlédnut z důvodu výskytu viditelných částic nebo změnám barvy. Pro dávku 6 mg/m² tělesného povrchu (viz bod 4.2) rozřeďte požadované množství roztoku Visudyne v infuzním roztoku glukózy 50 mg/ml (5 %) tak, abyste získali celkové množství 30 ml roztoku. Nepoužívejte roztok chloridu sodného (viz bod 6.2). Pro infuzi se doporučuje použít standardní infuzní hadičky a filtr s hydrofilními membránami (například z polyethersulfonu) s póry o minimální velikosti 1,2 µm.

Injekční lahvička a jakákoli nepoužitá část rekonstituovaného roztoku se musí po jednom použití znehodnotit.

Pokud se materiál rozlije, je třeba jej zachytit a utřít vlhkým hadříkem. Je třeba se vyvarovat styku materiálu s očima a pokožkou. Doporučuje se používat gumové rukavice a chránit si oči. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/00/140/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27. července 2000

Datum posledního prodloužení registrace: 5. května 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 23-24
17489 Greifswald
Německo

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ TOHOTO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Neuplatňuje se.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE, UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Visudyne 15 mg prášek pro infuzní roztok
verteporfinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje verteporfinum 15 mg. Po rekonstituci 1 ml obsahuje verteporfinum 2 mg. V 7,5 ml rekonstituovaného roztoku je obsaženo verteporfinum 15 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Monohydrát laktosy, vaječný fosfatidylglycerol, dimyristoyl-L-alfa-fosfatidylcholin, askorbyl-palmitát, butylhydroxytoluen (E321).

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro infuzní roztok

1 injekční lahvička s práškem.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Neroustejte v roztoku chloridu sodného.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Doba použitelnosti po rekonstituci a naředění: viz příbalová informace.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Injekční lahvička a jakákoliv nepoužitá část rekonstituovaného roztoku se musí po jednom použití znehodnotit v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

Ziegelhof 24

17489 Greifswald

Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/00/140/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:

NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA INJEKČNÍ LAHVIČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Visudyne 15 mg prášek pro infuzní roztok
verteporfinum
Intravenózní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

Jedna injekční lahvička obsahuje verteporfinum 15 mg

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Visudyne 15 mg prášek pro infuzní roztok verteporfinum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Visudyne a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude Visudyne podán
3. Jak se Visudyne používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Visudyne uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Visudyne a k čemu se používá

Co je Visudyne

Visudyne obsahuje léčivou látku verteporfin, který je aktivovaný světlem z laseru při takzvané fotodynamické léčbě. Když je Vám podána infuze přípravku Visudyne, je tento distribuován v těle krevními cévami, včetně cév na očním pozadí. Visudyne je aktivován, když se do oka posvítí laserem.

K čemu se Visudyne používá

Visudyne se používá se k léčbě vlhké formy stařecké makulární degenerace (AMD) a patologické myopie (PM).

Tato onemocnění vedou ke ztrátě zraku. Ta je způsobena novými krevními cévami (chorioidální neovaskularizace), které poškozují sítnici (světločivnou vrstvu, která pokrývá zadní stěnu oka). Existují dva typy chorioidální neovaskularizace: klasická a okultní.

Visudyne se používá k léčbě především klasické chorioidální neovaskularizace u dospělých pacientů se stařeckou okulární degenerací a také pro léčbu všech typů chorioidální neovaskularizace dospělých pacientů s patologickou myopií.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude Visudyne podán

Visudyne Vám nesmí být podán:

- jestliže jste **alergický(á)** na verteporfin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže trpíte **porfyrií** (vzácná choroba, která může zvyšovat citlivost ke světlu).
- jestliže trpíte závažným onemocněním **jater**.

Pokud se Vás týká kterýkoli z těchto bodů, **informujte svého lékaře. Visudyne Vám nesmí být podán.**

Upozornění a opatření

Před podáním přípravku Visudyne se poradte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou

- **Jestliže se u Vás v souvislosti s infuzí vyskytnou v průběhu léčby nebo po ní jakékoli potíže nebo příznaky**, jako je bolest na hrudi, pocení, točení hlavy, vyrážka, dušnost, zarudnutí, nepravidelný srdeční rytmus nebo epileptický záchvat, informujte o tom ihned svého ošetřujícího lékaře nebo zdravotní sestru, neboť může být nutné infuzi ukončit a zahájit okamžitou léčbu příznaků. V souvislosti s infuzí se může objevit také náhlá ztráta vědomí.
- **Jestliže máte jakékoli problémy s játry nebo ucpaný žlučodod**, informujte svého lékaře před zahájením léčby přípravkem Visudyne.
- **Jestliže se Visudyne během infuze dostane mimo žílu**, a zejména pokud je postižená plocha vystavena světlu, způsobí to bolest, zduření, puchýřovitost a změnu zbarvení kůže v oblasti úniku. V takovém případě musí být infuze okamžitě ukončena, přiložen studený obklad a pokožku je nutno chránit před světlem do doby, než zbarvení kůže vymizí. Je možné, že Vám bude třeba podat léky proti bolesti.
- **Po infuzi budete po dobu 48 hodin citlivý(á) na ostré světlo**. V této době nesmíte být vystaven(a) přímému slunečnímu záření, jasnému světlu v místnostech, jako jsou např. solária, ostrému halogenovému světlu, světlu o vysoké energii, které se používá na operačních sálech nebo v ordinaci stomatologa, nebo světlu vyzařovanému z lékařských přístrojů jako např. z pulzního oxymetru (zařízení k měření kyslíku v krvi). Pokud musíte jít během prvních 48 hodin po aplikaci ven za denního světla, musíte si chránit oči tmavými brýlemi a pokožku ochranným oděvem. Opalovací krémy ochranu neposkytují. Nepřímé osvětlení v místnosti je bezpečné.
- **Nezůstávejte ve tmě**, protože normální nepřímé osvětlení v místnosti napomáhá rychlejšímu vyloučení Visudyne z těla.
- **Jestliže budete mít jakékoli potíže s viděním po léčbě**, jako je například ztráta zraku, vyhledejte svého lékaře.

Další léčivé přípravky a Visudyne

Informujte svého lékaře, zdravotní sestru nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud užíváte některý z následujících léků, jehož užívání může zvýšit citlivost ke světlu:

- tetracykliny nebo sulfonamidy (užívají se k léčbě bakteriálních infekcí),
- fenotiaziny (užívají se k léčbě psychiatrických poruch, nebo nevolnosti a zvracení),
- sulfonylmočoviny (užívají se k léčbě cukrovky),
- léky určené ke snížení hladiny cukru v krvi,
- tiazidová diuretika (užívají se na snížení krevního tlaku),
- griseofulvin (užívá se k léčbě plísňových infekcí),
- blokátory kalciových kanálů (užívají se k léčbě vysokého krevního tlaku, anginy pectoris a nepravidelného srdečního rytmu),
- antioxidanty, jako je betakaroten nebo léky, které odstraňují nebo inaktivují volné radikály (jako je dimethylsulfoxid (DSMO), formiát, mannitol a alkohol),
- vazodilatancia (užívají se k rozšíření krevních cév uvolněním hladké svaloviny),
- nebo pokud podstupujete radioterapii (léčbu ozařováním).

Těhotenství a kojení

- S používáním přípravku Visudyne u těhotných žen je k dispozici velmi málo zkušeností. Je důležité, abyste informovala svého lékaře v případě, že jste těhotná, domníváte se, že byste mohla být těhotná, nebo plánujete těhotenství. Přípravek Visudyne by Vám měl být podán pouze tehdy, jestliže to lékař bude považovat za naprosto nevyhnutelné.
- Verteporfin přechází do mateřského mléka v malých množstvích. Prosím, informujte svého lékaře, pokud kojíte. Rozhodne, zda byste měla být léčena přípravkem Visudyne. V případě, že budete přípravkem Visudyne léčena, doporučuje se, abyste 48 hodin po jeho podání nekojila.

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Po léčbě Visudynem můžete mít problémy s viděním, jako jsou například abnormální nebo zhoršené vidění, které může být dočasné. Pokud k tomu dojde, neřídte dopravní prostředek ani nepoužívejte žádné přístroje nebo stroje, dokud se Vám zrak neupraví.

Visudyne obsahuje malé množství butylhydroxytoluenu (E321)

Tato látka dráždí oči, pokožku a sliznice. **Jestliže se dostanete do přímého styku s Visudynem, musíte důkladně opláchnout postižené místo vodou.**

3. Jak se Visudyne používá

Léčba přípravkem Visudyne je dvoustupňový proces.

- Nejdříve lékař nebo lékárník připraví infuzní roztok Visudyne, který Vám podá lékař nebo zdravotní sestra do žíly za použití kapací infuze.
- Druhý krok je aktivace přípravku Visudyne v oku do 15 minut po podání infuze. Lékař přiloží na oko speciální kontaktní čočku a k léčbě oka použije zvláštní laser. Tento proces, při němž Vám bude aplikována dávka nezbytná k aktivaci Visudyne, trvá celkem 83 sekund. Během této doby musíte přesně dodržovat pokyny lékaře a musíte udržet oko v klidu.

V případě potřeby lze léčbu Visudynem opakovat každé 3 měsíce, až 4x ročně.

Použití u dětí

Léčba přípravkem Visudyne je určena pouze pro dospělé pacienty a není u dětí indikována.

Jestliže Vám bylo podáno více Visudyne, než mělo být

Předávkování Visudynem může prodloužit dobu, během které jste citlivý(á) na světlo, a proto bude potřeba dodržovat po dobu delší než 48 hodin instrukce k ochraně uvedené v bodě 2. Váš ošetřující lékař Vás bude informovat.

Předávkování přípravkem Visudyne a světlem v léčeném oku může vést k závažnému zhoršení zraku.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné:

Časté (mohou se objevit až u 1 z 10 pacientů)

- **Poruchy oka:** závažné zhoršení zraku (o 4 řádky nebo více během 7 dnů od léčby), poruchy zraku, jako je například rozmazané, nejasné nebo neostře vidění, záblesky světla, zhoršení zraku a změna v zorném poli léčeného oka, jako jsou například šedé nebo černé stíny, slepé skvrny nebo černé skvrny.
- **Celkové poruchy:** přecitlivělost (alergické reakce), synkopa (mdloby), bolest hlavy, závratě, dušnost.

Méně časté (mohou se objevit až u 1 ze 100 pacientů)

- **Poruchy oka:** krvácení sítnice nebo do sklivce (čirá gelovitá hmota vyplňující oko za čočkou), otok sítnice nebo zadržení tekutiny v sítnici a posunutí sítnice v léčeném oku.

- **Nežádoucí účinky v místě infuze:** stejně jako u jiných injekcí může u některých pacientů dojít ke krvácení v místě infuze, změně zbarvení kůže a přecitlivělosti. Pokud se tak stane u Vás, bude v této části kůže zvýšená citlivost ke světlu až do doby, kdy zmizí zelené zbarvení.
- **Celkové poruchy:** vyrážka, kopřivka, svědění.

Vzácné (mohou se objevit až u 1 z 1 000 pacientů)

- **Oční poruchy:** nedostatečné prokrvení sítnice nebo cévnatky (cévnatá vrstva oka) v léčeném oku.
- **Celkové poruchy:** malátnost.

Není známo (četnost nelze z dostupných údajů určit)

- **Poruchy oka:** trhлина v barevné vrstvě sítnice, otok nebo zadržování tekutiny v makule.
- **Celkové poruchy:** vazovagální reakce (mdloby), pocení, zarudnutí nebo změny krevního tlaku. Ve vzácných případech mohou být tyto vazovagální reakce (mdloby) a reakce z přecitlivělosti závažné a mohou zahrnovat epileptický záchvat.
- Byly hlášeny případy **infarktu myokardu**, především u pacientů s předchozím srdečním onemocněním, někdy do 48 hodin po léčbě přípravkem Visudyne. V případě podezření na infarkt myokardu okamžitě vyhledejte lékařské ošetření.
- **Místní odumření kožní tkáně (nekróza).**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z těchto nežádoucích účinků, **sdělte to ihned svému lékaři.**

Další nežádoucí účinky:

Časté (mohou se objevit až u 1 z 10 pacientů)

- **Nežádoucí účinky v místě infuze:** stejně jako u jiných injekcí mohou někteří pacienti pociťovat bolest, otok, zánět a mokvání v místě infuze.
- **Celkové poruchy:** nevolnost (pocit na zvracení), reakce podobná spálení od slunce, únava, reakce na infuzi, především se projevující jako bolest na hrudi nebo bolest zad a zvýšení hladiny cholesterolu.

Méně časté (mohou se objevit až u 1 ze 100 pacientů)

- **Celkové poruchy:** bolest, zvýšení krevního tlaku, zvýšení citlivosti a horečka.

Není známo (četnost nelze z dostupných údajů určit)

- **Nežádoucí účinky v místě infuze:** stejně jako u jiných injekcí se mohou u některých pacientů objevit puchýře.
- **Celkové poruchy:** změny srdeční činnosti. Reakce spojené s infuzí, která se může šířit na další oblasti, včetně pánve, ramenou a žeber, ale i dalších.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, zdravotní sestře nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Visudyne uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a lahvičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C. Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek

chráněn před světlem.

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 4 hodin při teplotě 25 °C. Z mikrobiologického hlediska má být lék použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 4 hodiny při teplotě do 25 °C, chráněno před světlem.

6. Obsah balení a další informace

Co Visudyne obsahuje

- Léčivou látkou je verteporfinum. Jedna lahvička obsahuje verteporfinum 15 mg. Po rekonstituci 1 ml roztoku obsahuje verteporfinum 2 mg. V 7,5 ml rekonstituovaného roztoku je obsaženo verteporfinum 15 mg.
- Dalšími složkami jsou dimyristoyl-L-alfa-fosfatidylcholin, vaječný fosfatidylglycerol, askorbylpalmitát, butylhydroxytoluen (E321) a monohydrát laktosy.

Jak Visudyne vypadá a co obsahuje toto balení

Visudyne se dodává jako tmavě zelený až černý prášek v čirých skleněných injekčních lahvičkách. Ve vodě rekonstituovaný prášek má před použitím podobu neprůhledného tmavě zeleného roztoku.

Visudyne je dostupný v balení, které obsahuje 1 injekční lahvičku s práškem.

Držitel rozhodnutí o registraci

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Německo

Výrobce

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

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 23-24
17489 Greifswald
Německo

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Visudyne se rozpustí v 7,0 ml vody na injekce, aby se získalo 7,5 ml roztoku o koncentraci 2 mg/ml. Rekonstituovaný Visudyne je neprůhledný tmavě zelený roztok. Doporučuje se, aby před použitím byl rekonstituovaný Visudyne vizuálně zkontrolován kvůli viditelným částicám a změnám barvy. Pro dávku 6 mg/m² tělesného povrchu (doporučená dávka pro léčbu) rozřeďte požadované množství roztoku Visudyne v infuzním roztoku glukózy 50 mg/ml (5 %), tak abyste získali celkové množství 30 ml roztoku. Nepoužívejte k ředění roztok chloridu sodného. K infuzi se doporučuje použít standardní infuzní set a filtr s hydrofilními membránami (např. z polyethersulfonu) s póry o minimální velikosti 1,2 µm.

Podmínky pro uchovávání, viz bod 5 v této příbalové informaci.

Injekční lahvička a jakákoliv nepoužitá část rekonstituovaného roztoku se musí po jednom použití znehodnotit.

Pokud se materiál rozlije, je třeba jej zachytit a utřít vlhkým hadříkem. Je třeba se vyvarovat styku materiálu s očima a pokožkou. Doporučuje se používat gumové rukavice a chránit si oči. Všechny nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.