

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Visudyne 15 mg infusioonilahuse pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga viaal sisaldab 15 mg verteporfiini (*Verteporfinum*).

Pärast lahustamist sisaldab 1 ml 2 mg verteporfiini. 7,5 ml lahust sisaldab pärast lahustamist 15 mg verteporfiini.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse pulber

Tumeroheline kuni must pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Visudyne on näidustatud nende täiskasvanute raviks,

- kellel esineb eksudatiivne (märg) east tingitud maakula degeneratsioon (AMD) koos soonkesta valdavalt klassikalise subfoveolaarse neovaskularisatsiooniga (CNV) või
- kellel esineb patoloogilisest müoopiast tingitud sekundaarne subfoveolaarne soonkesta neovaskularisatsioon.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Visudyne'i tohib määrata ainult oftalmoloog, kellel on kogemus east tingitud maakula degeneratsiooni või patoloogilise müoopiaga patsientide ravimisel.

Annustamine

Täiskasvanud, sealhulgas eakad (≥65-aastased)

Visudyne'i fotodünaamiline ravi (PDT) on kaheastmeline protsess:

Esimeseks astmeks on Visudyne'i 10-minutiline intravenoosne infusioon annuses 6 mg/m² (kehapindala kohta), lahjendatuna 30 ml infusioonilahuses (vt lõik 6.6).

Teiseks teostatakse Visudyne'i valgusaktivatsioon 15 minuti möödumisel infusiooni alustamisest (vt „Manustamisviis“).

Patsientide seisundit peaks uuesti hindama iga kolme kuu järel. Veresoonte lekkimise kordumisel tohib Visudyne-ravi rakendada kuni 4 korda aastas.

Teise silma ravi Visudyne'iga

Puuduvad kliinilised andmed, mis toetaksid teise silma samaaegse ravi vajalikkust. Kui aga teise silma ravi peetakse vajalikuks, tuleks valgus suunata teise silma kohe pärast esimese silma ravi ja mitte hiljem kui 20 minuti möödumisel infusiooni alustamisest.

Patsientide erirühmad

Maksakahjustus

Ettevaatlikult tuleb Visudyne-ravi planeerida mõõduka maksakahjustusega või sapiteede obstruktsiooniga patsientidel, kuna nimetatud patsientide ravi osas seni kogemused puuduvad. Kuna verteporfiin eritub peamiselt sapiteede (maksa) kaudu, esineb verteporfiini suurenenud ekspositsiooni võimalus. Kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole verteporfiini ekspositsioon oluliselt suurenenud (vt lõik 5.2 „Biotransformatsioon“ ja „Eritumine“) ja nimetatud patsiendid ei vaja annuse kohandamist.

Visudyne on vastunäidustatud raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 4.3).

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole Visudyne'i uuritud, kuid farmakoloogilisi näitajaid arvestades ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2 „Biotransformatsioon“ ja „Eritumine“).

Lapsed

Visudyne'i ohutus ja efektiivsus lastel ei ole tõestatud. Visudyne ei ole näidustatud lastel kasutamiseks.

Manustamisviis

See ravimpreparaat on ette nähtud ainult veeniinfusiooni teel manustamiseks.

Visudyne'i valgusaktivatsiooniks kasutatakse pilulambi, fiiberoptilise vahendi ning sobivate kontaktläätsete abil dioodlaserit, mis tekitab mittetermilise punase valguse (lainepikkusega 689 ± 3 nm). Soovitatava valguse intensiivsuse 600 mW/cm^2 puhul kulub soovitud valgusannuse 50 J/cm^2 saavutamiseks 83 sekundit.

Suurimat soonkesta neovaskulaarse kahjustuse lineaarmõõdet hinnatakse fluorestsüangiograafia ja silmapõhja fotograafia abil. Selleks on soovitatavad 2,4...2,6-kordse suurendusega funduse kaamerad. Kogu neovaskulariseeritud ala, veri ja/või blokeeritud fluorestsentsiga ala peab ravitäpi poolt kaetud olema. Et tagada halvasti piirdunud kahjustuse servade ravi, tuleb nähtavale kahjustusalale lisada täiendav 500 μm ääris. Ravitäpi nasaalne serv peab jääma nägemisnärvi diski temporaalsest servast vähemalt 200 μm kaugusele. Kliinilistes uuringutes kasutatud ravitäpi maksimaalseks suuruseks esimese raviprotseduuri käigus oli 6400 μm . Kahjustuste korral, mille pindala on suurem kui maksimaalne ravitäpi suurus, tuleb valgust lasta võimalikult suurele aktiivse kahjustuse alale.

Optimaalse ravitulemuse saavutamiseks on oluline järgida ülaltoodud soovitusi.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Visudyne on vastunäidustatud ka patsientidel, kellel esineb porfüüria, ning raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 4.2 „Maksakahjustus“).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Valgustundlikkus ja kokkupuude valgusega

Visudyne'i saavad patsiendid on 48 tundi pärast infusiooni valguse suhtes tundlikud, mistõttu patsientidel on soovitatav vältida nahapiirkondade ja silmade ekspositsiooni otsesele päikesevalgusele või eredale kunstvalgusele (solaariumid, ere halogeenvalgusti, suure võimsusega valgustid

operatsioonitoas või hambaravikabinetis). Pärast Visudyne'i manustamist tuleb 48 tunni jooksul vältida pikaajalist ekspositsiooni ka valgust emiteeriva meditsiiniaparatuuri (nagu näiteks pulssoksümeetrid) valgusele.

Kui patsient peab 48 tunni jooksul pärast ravi viibima päevavalguses, tuleb kasutada kaitsvaid riietusesemeid ning tumedaid päikeseprille. UV-kaitsefiltreid sisaldavad kreemid ei kaitse efektiivselt valgustundlikkusest tingitud reaktsioonide eest.

Tavaline sisevalgustus on ohutu. Patsiendid ei pea viibima pimedas. Neid tuleb julgustada oma nahka normaalse sisevalgustuse tingimustes mitte katma, kuna selle toimet kiireneb ravimi elimineerumine organismist (lagunemine valguse toimet).

Kasutamine mõõduka maksakahjustusega või sapiteede obstruktsiooniga patsientidel

Ettevaatlikult tuleks Visudyne-ravi planeerida mõõduka maksakahjustusega või sapiteede obstruktsiooniga patsientidel, kuna nimetatud patsientide ravi osas seni kogemused puuduvad. Kuna verteporfiin eritub peamiselt sapiteede (maksa) kaudu, esineb verteporfiini suurenenud ekspositsiooni võimalus.

Nägemise olulise halvenemise oht

Patsientidel, kellel esimese ravijärgse nädala jooksul nägemine oluliselt halveneb (4 või enama ühiku võrra), ei tohi ravi korrata enne, kui nägemine on täielikult taastunud ravieelsele tasemele ning raviarst on hoolikalt hinnanud ravi jätkamisest oodatava kasu ja võimalike riskide suhet.

Infusioonilahuse ekstravasatsioon

Visudyne'i ekstravasatsiooni tulemusel (eriti siis kui kahjustatud piirkond on eksponeeritud valgusele) võib tekkida tugev valu, põletik, turse, villid või värvimuutus süstekohas. Valu leevendamiseks võib olla vajalik valuravi. Teatatud on ka ekstravasatsiooni järgsest piirdunud (naha) nekroosist süstekohas. Ravimi sattumisel väljapoole veresoont tuleb infusioon koheselt katkestada. Vastavat piirkonda tuleb kaitsta ereda otsese valguse eest kuni turse ja värvimuutus on taandunud. Manustamiskohale asetada külm kompress. Ekstravasatsiooni vältimiseks tuleb enne Visudyne-infusiooni alustamist tagada vabalt läbitav veenitee. Infusiooni manustamiseks tuleks kasutada kõige suuremat käeveeni, eelistatult küünarvarveeni, ja vältida väikesi veene käeseljal.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Visudyne'i kasutamisega seoses on esinenud valu rindkeres, vasovagaalseid reaktsioone ja ülitundlikkusreaktsioone. Nii vasovagaalse kui ka ülitundlikkusreaktsiooniga võivad kaasneda üldised sümptomid, nagu minestus, higistamine, pearinglus, nahaalööve, düspnoe, nahaõhetus ning vererõhu ja südamelöögisageduse muutused. Harvadel juhtudel võivad reaktsioonid olla tõsised ning esineda krambid. Visudyne-infusiooni ajal peavad patsiendid jääma pideva meditsiinilise järelevalve alla.

Visudyne't saanud patsientidel on täheldatud anafülaktiliste reaktsioonide juhte. Anafülaktilise või mõne teise raske allergilise reaktsiooni korral infusiooni ajal või pärast infusiooni tuleb Visudyne'i manustamine kohe katkestada ja alustada vastava raviga.

Anesteesia

Visudyne'i kasutamise kohta anesteseeritud patsientidel kliinilised kogemused puuduvad. Anesteseeritud sigadel kutsus Visudyne'i boolussüst, mis ületas rohkem kui 10-kordselt patsientidele soovitatavaid annuseid, esile raskeid hemodünaamika häireid, sh surma. Tõenäoliselt oli nende põhjuseks komplemendi süsteemi aktivatsioon. Premedikatsioon difenhüdramiiniga vähendas neid toimeid, mis viitab histamiini võimalikule rollile nendes protsessides. Seda toimet ei ole täheldatud teadvusel sigadel või teistel loomaliikidel ega ka inimesel. Verteporfiini suurem kui 5-kordne maksimaalne plasmakontsentratsioon põhjustas *in vitro* katsetes inimeste veres vähest komplemendi

aktivatsiooni. Kliinilistes uuringutes ei ole teatatud kliiniliselt olulisest komplemendi süsteemi aktivatsioonist, kuid jätku-uuringute ajal on teatatud anafülaktilistest reaktsioonidest. Inimesed peavad Visudyne-infusiooni ajaks jääma pideva meditsiinilise järelvalve alla. Ettevaatus on vajalik Visudyne'i kasutamisel üldanesteetias patsientidel.

Teised hoiatused

Visudyne sisaldab väikeses koguses butüülhüdrosütolueeni (E 321), mis võib ärritada silmi, nahka ja limaskesti. Seetõttu tuleb otsese kokkupuute korral Visudyne'iga see hoolikalt veega maha pesta.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole inimestel uuritud.

Teised valgustundlikkust põhjustavad ained

Teised valgustundlikkust põhjustavad ravimid (näiteks tetratsükliinid, sulfoonamiidid, fenotiasiinid, sulfonüüluurea, hüpopglükeemilised ravimid, tiasiidid ja griseofulviin) võivad valgustundlikkust suurendada. Seetõttu peab olema ettevaatlik Visudyne'i kasutamisel koos teiste fotosensibiliseerivate ravimitega (vt lõik 4.4 „Valgustundlikkus ja kokkupuude valgusega“).

Ained, mis suurendavad verteporfiini imendumist veresoonte endoteelis

Ained, nagu kaltsiumkanali blokaatorid, polümüksiin B ja radioloogiline ravi muudavad teadaolevalt veresoonte endoteeli. Teoreetilistele andmetele tuginedes ja ilma kliiniliste tõenditeta võivad need ained korduval kasutamisel viia suurenenud verteporfiini imendumiseni kudedes.

Vabade radikaalide elimineerijad

Kuigi puuduvad kliinilised tõendid, viitavad teoreetilised andmed, et antioksidandid (nt beeta-karoteen) või ravimid, mis elimineerivad vabu radikaale (nt dimetüülsulfoksiid (DMSO), metaanhappe ühendid, mannitool või alkohol) võivad vähendada verteporfiini poolt aktiveeritud hapnikuühendite reageerimisvõimet, mis vähendab verteporfiini aktiivsust.

Ravimid, mis takistavad veresoonte oklusiooni

Kuna verteporfiini peamine toimemehhanism on veresoonte okluseerimine, on teoreetiline võimalus, et vasodilaatorid ja ained, mis vähendavad hüübimist ning vereliistakute agregatsiooni (nt tromboksaan A2 inhibiitorid), takistavad verteporfiini toimet.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Verteporfiini kasutamise kohta raseduse ajal ei ole kliinilisi andmeid. Loomkatsetes on ühel uuritud loomaliigil (rott) täheldatud teratogeenset toimet (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Visudyne'i ei tohi kasutada raseduse ajal kui see ei ole hädavajalik (kui eeldatav kasu ületab võimaliku riski lootele).

Imetamine

Verteporfiin ja tema metaboolne dihape on vähesel hulgal eritunud rinnapiima. Seetõttu ei tohi Visudyne'i manustada imetavatele emadele või tuleks rinnaga toitmine katkestada 48 ravijärgseks tunniks.

Fertiilsus

Verteoporiini kohta inimestelt saadud viljakuse andmed puuduvad. Mittekliinilistes uuringutes ei ole täheldatud viljakuse langust ega genotoksilisust (vt lõik 5.3). Kliiniline tähtsus on teadmata. Reproduktiivses eas patsiendid peavad olema teadlikud sellest, et viljakuse andmed puuduvad ning Visudyne'i tohib manustada ainult pärast individuaalse kasu ja riski suhte hindamist.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Visudyne-ravi ajal võivad patsientidel tekkida ajutised nägemise muutused (nägemishäired, nägemisteravuse halvenemine, vaatevälja defektid), mis võivad mõjutada patsiendi võimet autot juhtida ja masinatega töötada. Enne sümptomite kadumist ei tohi patsiendid autot juhtida ega masinatega töötada.

4.8 Kõrvaltoimed

Enamus kõrvaltoimeid olid kerge kuni keskmise raskusega ja mööduvad. Patoloogilise müoopia patsientidel kirjeldatud kõrvaltoimed olid sarnased AMD patsientidel kirjeldatud kõrvaltoimetega.

Visudyne'i (infundeeritava verteoporiini) korral kõige sagedamini registreeritud kõrvaltoimed on süstekoha reaktsioonid (valu, turse, põletik, ekstrasvasatsioon, lööve, verejooks, värvimuutus) ja nägemishäired (ebaselge või ähmane nägemine, valgussähvatused, nägemisteravuse halvenemine ning vaatevälja defektid nagu skotoomid ja mustad laigud).

Visudyne'i kasutamisega võivad kaasneda alljärgnevad kõrvaltoimed. Kõrvaltoimed on järjestatud organsüsteemi klasside ja esinemissageduse alusel, kasutades järgmist konventsiooni: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$) teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Immuunsüsteemi häired	
Sage	Ülitundlikkus ¹ .
Teadmata	Anafülaktiline reaktsioon.
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Sage	Hüperkolesteroleemia.
Närvisüsteemi häired	
Sage	Minestus, peavalu, peapööritus ¹ .
Aeg-ajalt	Ülitundlikkus.
Teadmata	Vasovagaalsed reaktsioonid ¹ .
Silma kahjustused	
Sage	Raske nägemisteravuse langus ² , nägemishäired nagu nägemisteravuse halvenemine, ebaselge või ähmane nägemine, valgussähvatused, vaatevälja defektid nagu skotoomid, hallid või tumedad ringid, mustad laigud.
Aeg-ajalt	Võrkkesta irdumine, retinaalne hemorraagia, klaaskeha hemorraagia, reetina turse.
Harv	Reetina isheemia (verevoolu puudumine võrk- või soonkestas).
Teadmata	Võrkkesta pigmentepiteeli rebend, maakula turse.
Südame häired	
Teadmata	Müokardiinfarkt ³ .
Vaskulaarsed häired	
Aeg-ajalt	Hüpertensioon.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Sage	Düspnoe.
------	----------

Seedetrakti häired

Sage	Iiveldus.
------	-----------

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage	Valgustundlikkuse reaktsioonid ⁴ .
------	---

Aeg-ajalt	Lööve, urtikaaria, sügelus ¹
-----------	---

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Sage	Valu, turse, põletik ja ekstravasatsioon süstekohas, astenia.
------	---

Aeg-ajalt	Ülitundlikkus süstekohas, verejooks süstekohas, värvimuutus süstekohas, palavik, valu.
-----------	--

Harv	Üldine halb enesetunne ¹ .
------	---------------------------------------

Teadmata	Vesivillid süstekohas, süstekoha nekroos.
----------	---

Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused

Sage	Infusiooniga seotud rinnavalgu ⁵ , infusiooniga seotud valu, mis avaldub peamiselt seljavaluna ^{5,6} .
------	--

¹ Visudyne'i kasutamisega seoses on registreeritud vasovagaalseid reaktsioone ja ülitundlikkusreaktsioone. Üldised sümptomid on peavalu, nõrkusetunne, minestus, liighigistamine, pearinglus, nahalööve, urtikaaria, kihelemine, düspnoe, nahaõhetus ning vererõhu ja südamelöögisageduse muutused. Harvadel juhtudel võivad reaktsioonid olla tõsised ning esineda krambid.

² Platseebokontrolliga III faasi kliinilises uuringus teatas raskest nägemisteravuse langusest (4 rida või enam seitsme päeva jooksul pärast ravi) 2,1% verteporfiiniga ravitud patsientidest ja kontrollita teostatud kliinilistes uuringutes alla 1% patsientidest. Seda kõrvaltoimet esines peamiselt patsientidel, kellel oli ainult varjatud (4,9%) või minimaalselt klassikalisi CNV kahjustusi (vanusega seotud maakula degeneratsiooni tõttu). Platseebot saanud patsientidel seda kõrvaltoimet ei esinenud. Mõnedel patsientidel on täheldatud nägemise osalist taastumist.

³ Mõnikord on 48 tunni jooksul pärast infusiooni registreeritud müokardiinfarkti, eriti patsientidel, kellel on eelnevalt esinenud kardiovaskulaarseid häireid.

⁴ Valgustundlikkuse reaktsioonid (2,2%-l patsientidest ja <1% Visudyne-ravi saanutest) avaldusid päiksepõletusena naha kokkupuutel päiksekiirgusega ja tekkisid tavaliselt 24 tunni jooksul pärast Visudyne-ravi. Selliseid reaktsioone saab vältida, kui patsient järgib juhiseid, mis on toodud lõigus 4.4.

⁵ Infusiooniga seotud selja- ja rinnavalgu, mis võib muuhulgas kiirguda teistesse piirkondadesse nagu näiteks vaagnavöötmesse, õlga või rinnakorvi.

⁶ Visudyne'i rühmas sagedamini esinenud infusiooniga seotud seljavalu ei seostatud ühegi hemolüüsi või allergilise reaktsiooni nähuga ja see taandus tavaliselt infusiooni lõppedes.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Ravimi ja/või valguse üleannustamine ravitavasse silma võib põhjustada võrkkesta normaalsetes veresoontes mitteselektiivseid perfusioonihäireid, millega võib kaasneda tõsine nägemislangus.

Ravimi üleannustamine võib pikendada valgustundlikkuse kestust. Sellistel juhtudel peaks patsient kauem kaitsma nahka ja silmi otsese päikesevalguse või ereda sisevalguse eest, tehes seda proportsionaalselt manustatud üleannusega.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Oftalmoloogilised preparaadid, neovaskularisatsioonivastased ained, ATC-kood: S01LA01

Toimemehhanism

Verteporfiin, teada ka kui bensoporfüriini monohappe-derivaadid (BPD-MA), koosneb võrdse aktiivsusega regioisomeeride BPD-MA_C ja BPD-MA_D 1:1 segust. Seda kasutatakse valgusega aktiveeritava ravimpreparaadina (fotosensibilisaator).

Kliiniliseks kasutamiseks soovitatud verteporfiini annus ei ole iseenesest tsütotoksiline. Tsütotoksilised ained tekivad toimeaine valgusega aktiveerimisel hapniku juuresolekul. Kui porfüriini poolt omastatud energia kantakse üle hapnikule, tekib väga reaktiivne lühikese elueaga ühevalentne hapnik. Ühevalentne hapnik kahjustab bioloogilisi struktuure difusiooni ulatuses, põhjustades veresoonte lokaalse ummistumise, rakukahjustuse ja teatud tingimustes ka raku surma.

Fotodünaamilise ravi selektiivsus verteporfiini kasutamisel põhineb lisaks lokaliseeritud valgusele ka verteporfiini selektiivsel ja kiirel omastamisel ning retentsioonil kiiresti proliferereervate rakkude poolt, sh soonkesta uute veresoonte endoteelirakud.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Vanusest tingitud maakula degeneratsioon peamiselt klassikaliste subfoveolaarsete lesioonidega

Visudyne'i on uuritud kahes randomiseeritud, platseebo-kontrollitud, topeltpimedas, mitmekeskuselises uuringus (BPD OCR 002 A ja B või east tingitud maakula degeneratsiooni fotodünaamiline ravi [TAP]), kuhu kaasati kokku 609 patsienti (402 Visudyne'i ja 207 platseebogruppi).

Eesmärgiks oli näidata fotodünaamilise ravi ja verteporfiini pikaajalist efektiivsust ja ohutust nägemisteravuse languse pidurdamisel vanusest tingitud maakula degeneratsioonist põhjustatud subfoveolaarse neovaskularisatsiooniga patsientidel.

Esmaseks efektiivsuse näitajaks oli ravile allunute hulk. Seda defineeriti nende patsientide osakaaluna, kelle nägemisteravus langes 12 kuu jooksul vähem kui 15 tähte (s.o 3 rea võrra mõõdetud ETDRS kaartidega) võrreldes ravieelse algväärtusega.

Patsientide uuringusse arvamise kriteeriumiteks olid: vanus üle 50 aasta, AMD-le sekundaarse CNV olemasolu, CNV klassikaliste kahjustuskomponentide esinemine (defineeritud kui hästi piirnenud ala fluorestsents-angiogrammil), subfoveolaarse asukohaga CNV (hõlmab fovea avaskulaarse tsooni geomeetrilise keskkoha), klassikalise+varjatud CNV piirkond $\geq 50\%$ kogu lesiooni pinnast, kogu kahjustuse suurim läbimõõt ≤ 9 diski ala (*Macular Photocoagulation Study* (MPS) kriteeriumi järgi) ja enim korregeeritud nägemisteravus vahemikus 34 ja 73 tähte (st ligikaudu 20/40 ja 20/200) ravitud silma osas. Varjatud CNV kahjustuse olemasolu (fluorestsents-angiogrammil halvasti piirdunud ala) oli lubatud.

Tulemused näitasid, et 12 kuu möödumisel oli ravile allunud patsientide arv Visudyne'i rühmas platseeborühmaga võrreldes statistiliselt parem. Uuringud näitasid 15%-list erinevust ravigruppide vahel (61% Visudyne'iga ravitud patsientidel võrreldes 46%-ga platseebot saanud patsientidel, $p < 0,001$, ITT analüüs). Seda 15% erinevust ravigruppide vahel kinnitati 24. kuul (53% Visudyne vs 38% platseebo, $p < 0,001$).

Peamiselt klassikalise CNV lesioonidega alagrupi patsientidel (N=243; Visudyne 159, platseebo 84)

oli suurem tõenäosus ravist kasu saamiseks. Pärast 12 kuud oli ravigruppide vaheline erinevus 28% (67% Visudyne'i patsientidel, 39% platseebot saanutel, $p<0,001$); ning 24 kuu möödumisel oli tulemus säilinud (59% vs 31%, $p<0,001$).

TAP uuringu jätkumine:

Patsientidel, kelle jälgimine jätkus pärast 24 nädalat ilma kontrollgrupita avatud leibliga faasis ning kes said vajadusel Visudyne'iga ravi, püsis 24 nädalaks saavutatud nägemisvõime kuni 60 kuuni.

TAP uuringus oli keskmine ravikordade arv kõikide kahjustustüüpide korral 3,5 esimesel aastal pärast diagnoosi ning 2,4 teisel aastal randomiseeritud platseebokontrolliga faasis ning 1,3 ravikorda kolmandal, 0,4 neljandal ja 0,1 viiendal aastal avatud leibliga jätku-uuringus.

Täiendavaid ohutusega seotud probleeme ei täheldatud.

Vanusest tingitud maakula degeneratsioon ilma klassikaliste kahjustusteta

Ravimi efektiivsust ei ole järjekindlalt demonstreeritud haiguse progresseerumisel AMD patsientide populatsioonis, kellel esines subfoveolaarne CNV.

Kaks randomiseeritud, platseebo-kontrollitud, topeltpimedat, mitmekeskuselist, 24 kuud kestnud uuringut (BPD OCR 003 AMD ehk verteporfiin fotodünaamilises ravis-AMD [VIP-AMD] ja BPD OCR 013 ehk Visudyne varjatud subfoveolaarse neovaskularisatsiooni korral [VIO]) viidi läbi AMD-ga patsientidel, kellel esines varjatud mitte-klassikaline subfoveolaarne CNV.

Uuringus VIO osalesid varjatud mitte-klassikalise subfoveolaarse CNV-ga patsiendid nägemisteravuse skooriga 73...34 tähte (20/40...20/200) ning patsientidel, kelle kahjustuste läbimõõt oli >4 MPS diski ala, pidi nägemisteravuse algväärtus olema <65 tähte ($<20/50$). Selles uuringus osales 364 patsienti (244 verteporfiin, 120 platseebo). Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli sama mis uuringus TAP (vt eespool), täiendavaks tulemusnäitajaks oli 24. kuu. Veel üheks efektiivsuse näitajaks oli patsientide osakaal, kelle nägemisteravuse langus oli vähem kui 30 tähte (vastab 6 reale) 12. ja 24. kuul võrreldes algväärtusega. Uuringust ei ilmnenud esmase efektiivsuse tulemusnäitaja statistiliselt olulisi tulemusi 12. kuul (ravile allunute osakaal, kelle nägemisteravus langes vähem kui 15 tähte 62,7% versus 55,0%, $p=0,150$; ravile allunute osakaal, kelle nägemisteravus langes vähem kui 30 tähte 84,0% versus 83,3%, $p=0,868$) või 24. kuul (ravile allunute osakaal, kelle nägemisteravus langes vähem kui 15 tähte 53,3% versus 47,5%, $p=0,300$; ravile allunute osakaal, kelle nägemisteravus langes vähem kui 30 tähte 77,5% versus 75,0%, $p=0,602$). Võrrelduna platseeboga esines Visudyne'i saanud patsientidel rohkem kõrvaltoimeid (88,1% versus 81,7%), seotud kõrvaltoimeid (23,0% versus 7,5%), ravimi kasutamise lõpetamist põhjustanud kõrvaltoimeid (11,9% versus 3,3%) ning surmaga lõppenud kõrvaltoimeid ($n=10$ [4,1%] versus $n=1$ [0,8%]). Ükski surmajuht ei olnud seotud ravimi kasutamisega.

VIP-AMD uuringus osalesid varjatud mitte-klassikalise subfoveolaarse CNV-ga patsiendid nägemisteravuse skooriga >50 tähte (20/100). Selles uuringus osalesid ka klassikalise CNV-ga patsiendid nägemisteravuse skooriga >70 tähte (20/40). Sellesse uuringusse kaasati 339 patsienti (225 verteporfiin, 114 platseebo). Efektiivsusnäitaja oli sama mis uuringutes TAP ja VIO (vt eestpoolt). 12 kuu möödudes ei näidanud uuring statistiliselt olulist tulemust esmase tulemusnäitaja osas (ravile allunute osakaal 49,3% versus 45,6%, $p=0,517$). 24 kuu möödudes täheldati statistiliselt olulist 12,9%-list erinevust Visudyne'i kasuks võrreldes platseeboga (46,2% versus 33,3%, $p=0,023$). Varjatud, kuid klassikalise lesioonita patsientide grupis ($n=258$) esines statistiliselt oluline erinevus 13,7% Visudyne-i kasuks võrreldes platseeboga (45,2% versus 31,5%, $p=0,032$). Võrrelduna platseeboga esines kõrvaltoimeid suuremal protsendil Visudyne'i saanud patsientidel (89,3% versus 82,5%), seotud kõrvaltoimeid (42,7% vs 18,4%) ning ravi katkestamist põhjustanud kõrvaltoimeid (6,2% versus 0,9%). Vähemal protsendil Visudyne'i saanud patsientidel esines surmaga lõppenud kõrvaltoimeid ($n=4$ [1,8%] versus $n=3$ [2,6%]); ükski surmajuhtudest ei olnud seotud raviga.

Patoloogiline müoopia

Üks mitmekeskuseline, topeltpime, platseebo-kontrollitud randomiseeritud uuring (BPD OCR 003 PM

[VIP-PM]) viidi läbi patsientidega, kellel esines patoloogilisest müoopiast tingitud subfoveolaarne soonkesta neovaskularisatsioon. Uuringusse kaasati kokku 120 patsienti (81 Visudyne, 39 platseebo). Annustamine ja kordusravi olid samad, mis AMD uuringutes.

12 kuu möödudes oli kasu Visudyne'i esmase tulemusnäitaja osas (patsientide osakaal, kelle nägemisteravus vähenes vähem kui 3 rida) – 86% Visudyne vs 67% platseebo osas, $p=0,011$. Patsientide osakaal, kelle nägemisteravus vähenes alla 1,5 rea, oli 72% Visudyne'i ja 44% platseebogrupis ($p=0,003$).

24 kuu möödudes oli 79%-l Visudyne'i saanud patsientidest vs 72%-l platseebogrupi patsientidest nägemisteravus langenud alla 3 rea ($p=0,38$). Nende patsientide osakaal, kelle nägemisteravus vähenes vähem kui 1,5 rida, oli 64% Visudyne'i ja 49% platseebogrupis ($p=0,106$).

See näitab, et kliiniline kasu võib aja jooksul väheneda.

VIP-PM uuringu jätkumine:

Patsientidel, kelle jälgimine jätkus pärast 24 nädalat ilma kontrollgrupita avatud leibliga faasis ning kes said vajadusel Visudyne'iga ravi, püsis 24 nädalaks saavutatud nägemisvõime kuni 60 kuuni.

VIP-PM uuringus oli patoloogilise müoopia korral keskmine ravikordade arv 3,5 esimesel aastal pärast diagnoosi ning 1,8 teisel aastal randomiseeritud platseebokontrolliga faasis ning 0,4 ravikorda kolmandal, 0,2 neljandal ja 0,1 viiendal aastal avatud leibliga jätku-uuringus.

Täiendavaid ohutusega seotud probleeme ei täheldatud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Verteporfiini kahel regioisomeeril on jaotumisel ja eritumisel sarnased farmakokineetilised omadused ja seetõttu loetakse farmakokineetilisest perspektiivist mõlemad isomeerid tervikuna verteporfiiniks.

Jaotumine

Pärast 10-minutilist infusiooni annuses 6 ja 12 mg/m² kehapindala kohta on C_{max} sihtrühmas vastavalt ligikaudu 1,5 ja 3,5 µg/ml. Annusevahemikus 3...14 mg/m² on pärast 10-minutilist infusiooni teatatud jaotusruumalast 0,60 l/kg tasakaalukontsentratsioonid ja kliirensist ligikaudu 101 ml/h/kg. Kõikide manustatud Visudyne'i annuste juures tehti kindlaks kuni kahekordne isikutevaheline varieerumine plasmakontsentratsioonide osas C_{max} juures (vahetult pärast infusiooni lõpetamist) ja valguse manustamise ajaks.

Inimveres on 90% verteporfiinist seondunud plasmaga ja 10% vererakkudega, viimasest väga väike osa on seondunud membraanile. Inimese plasmas on 90% verteporfiinist seondunud plasma lipoproteiinide fraktsiooniga ja ligikaudu 6% albumiiniga.

Biotransformatsioon

Verteporfiini esterrühm hüdrolyüsitakse plasma ja maksa esteraaside poolt, mis viib bensoporfüriini kahehappelise derivaadi (BPD-DA) moodustumisele. BPD-DA on samuti fotosensibilisaator, kuid selle süsteemne saadavus on väike (5...10% verteporfiinist, mille järgi eritatakse enamus toimeainest muutumatul kujul). *In vitro* uuringud ei ole näidanud P450 ensüümide olulist osalemist oksüdatiivses metabolismis.

Eritumine

Plasma eliminatsiooni poolväärtusaja keskmised näitajad on verteporfiini puhul vahemikus 5...6 tundi.

Verteporfiini ja BPD-DA eritumine inimese uriini oli kokku alla 1%, mis viitab eritumisele sapiga.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Ekspositsiooni ja maksimaalse plasmakontsentratsiooni määr on proportsionaalsed annusega vahemikus 6 kuni 20 mg/m².

Patsientide erirühmad

Eakad (65 aastased või vanemad)

Kuigi keskmine C_{max} ja AUC on verteporfiini saavatel eakatel kõrgem kui noortel tervetel vabatahtlikel, on need erinevused kliiniliselt ebaolulised.

Maksakahjustus

Uuringus kerge maksakahjustusega patsientidel (defineeritud kui kaks normist kõrvalekaldunud maksafunktsiooni testide tulemust uuringusse värbamisel) ei olnud AUC ega C_{max} oluliselt erinevad kontrollrühmast. Poolväärtusaeg oli siiski oluliselt tõusnud (umbes 20%).

Neerukahjustus

Ei ole teatatud uuringutest verteporfiini farmakokineetika kohta neerukahjustusega patsientidel. Verteporfiini ja tema metaboliitide renaalne ekskretsioon on minimaalne (<1% verteporfiini annusest) ja seetõttu on neerukahjustusega patsientidel kliiniliselt olulised muutused verteporfiini ekskretsioonis ebatõenäolised.

Etnilised rühmad/rassid

Tervetel europiidsest rassist ja jaapani meestel oli pärast annuse 6 mg/m² 10-minutilist infusiooni verteporfiini farmakokineetika sarnane.

Sooline mõju

Soovituslikus annuses ei mõjuta sugu oluliselt farmakokineetilisi näitajaid.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ühekordse ja korduva annuse toksilisus

Verteporfiini akuutset ja valgusest sõltuvat toksilisust iseloomustas PDT ja verteporfiini farmakoloogilisest toimest tulenevalt annusest sõltuv sügav lokaliseeritud koekahjustus. Koekahjustust, mida kirjeldati pärast mitut verteporfiini annust ilma valguseta, seostati põhiliselt toimega hematopoeetilisele süsteemile. Selle toime ulatus ja raskusaste olid sarnaned kõikides uuringustes ja olid sõltuvad ravimi annusest ja manustamise kestusest.

Silmatoksilisus

Tervetel küülikutel ja ahvidel korreleerus silma-, eriti reetina/soonkesta toksilisus ravimi annuse, valguse annuse ja valgusravi ajaga. Reetina toksilisuse uuringus ei esinenud tervetel koertel intravenoosse verteporfiini ja silma suunatud muutuva valguse korral raviga seotud silmate toksilisust.

Reproduktsioonitoksilisus

Tiinetel rottidel seostati intravenoosseid verteporfiini annuseid 10 mg/kg/päev (emastel rottidel ligikaudu 40-kordne inimese ekspositsioon 6 mg/m² AUC_{inf} järgi) suurenenud anoftalmia/mikroftalmia esinemisega ja annuseid 25 mg/kg/päev (emastel rottidel ligikaudu 125-kordne inimese ekspositsioon 6 mg/m² AUC_{inf} järgi) suurenenud laineliste roiete ja anoftalmia/mikroftalmia esinemisega. Küülikutel ei täheldatud teratogeenset toimet annuses kuni 10 mg/kg/päev (ligikaudu 20-kordne inimese ekspositsioon 6 mg/m² keha pindala järgi).

Kuni 10 mg/kg/päev intravenoossete verteporfiini annuste (isastel ja emastel rottidel vastavalt ligikaudu 60 ja 40-kordne inimese ekspositsioon 6 mg/m² AUC_{inf} järgi) korral ei ole kirjeldatud toimet isaste ja emaste rottide fertiilsusele.

Kartsinogeensus

Verteporfiini kartsinogeensusu potentsiaali hindamiseks ei ole uuringuid läbi viidud.

Mutageensus

Tavapärastes genotoksilisuse testides ei olnud verteporfiin valguse juuresolekul või ilma genotoksiline. Siiski põhjustab fotodünaamiline ravi (PDT) reaktiivsete hapnikuosakeste teket ja viib DNA kahjustusteni, sealhulgas DNA ahela katkemine, leelisele tundlikud piirkonnad, DNA degradatsioon ja DNA-valkude ristahelad, mis võib viia kromosoomihälvete, õdekromatiidide vahetumise (*sister chromatid exchanges*, SCE) ja mutatsioonideni. Ei ole teada, kuidas DNA kahjustuste potentsiaal koos PDT-ga kajastub riskis inimesele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Laktoosmonohüdraat
Muna fosfatidüülglütserool
Dimüristoüülfosfatidüülkoliin
Askorbüülpalmitaat
Butüülhüdroksütolueen (E321)

6.2 Sobimatus

Visudyne moodustab naatriumkloriidilahuses sademe. Mitte kasutada tavalist naatriumkloriidilahust ega teisi parenteraalseid lahuseid.

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Suletud viaalide kõlblikkusaeg

4 aastat

Valmistatud ja lahjendatud lahuse kõlblikkusaeg

Valmislahuse keemilised ja füüsikalised omadused püsivad temperatuuril 25°C kuni 4 tundi. Mikrobioloogilisest vaatepunktist lähtudes tuleb ravimit manustada kohe pärast valmistamist. Kui ravimit ei manustata koheselt, vastutab kasutamiseelse säilitusaja ja –tingimuste eest kasutaja. Lahjendatud ravimit tohib hoida pimedas ja temperatuuril alla 25°C kuni 4 tundi.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida viaali välispakendis valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

15 mg infusioonilahuse pulber ühekordselt kasutatavas klaasviaalis (tüüp I), suletud bromobutüülkorgi ja eemadatava alumiiniumrõngaga.

Pakendis 1 viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Visudyne'i lahustamisel 7,0 ml süstevees saadakse 7,5 ml lahust kontsentratsiooniga 2,0 mg/ml. Lahustatud Visudyne on opaakne tumeroheline lahus. Enne manustamist tuleks lahust kontrollida visuaalselt osiste puudumise ja värvimuutuste suhtes. Annuse 6 mg/m² (kehapindala) saamiseks (vt lõik 4.2) lahjendada vajalik Visudyne'i lahuse kogus 50 mg/ml (5%) dekstroosi infusioonilahuses kuni lõplikuks koguseks saadakse 30 ml. Mitte kasutada naatriumkloriidilahust (vt lõik 6.2). Soovitatav on kasutada standardset hüdrofiilse membraaniga (nagu näiteks polüetersulfoon) infusioonifiltrit, mille poori läbimõõt on vähemalt 1,2 µm.

Viaal ja manustamisest järele jäänud lahus tuleb hävitada pärast ravimi manustamist.

Kui lahust läheb maha, tuleb see niiske lapiga ära pühkida. Vältida lahuse sattumist silma ja nahale. Soovitatav on kasutada kummikindaid ja kaitseprille. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/00/140/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 27. juuli 2000
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 5. mai 2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava te tootja te nimi ja aadress

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

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 23-24
17489 Greifswald
Saksamaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

Ei kohaldata.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Visudyne 15 mg infusioonilahuse pulber
Verteporfinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga viaal sisaldab 15 mg verteporfiini. Pärast lahustamist sisaldab 1 ml lahust 2 mg verteporfiini.
7,5 ml manustamiskõlblikku lahust sisaldab 15 mg verteporfiini.

3. ABIAINED

Laktoosmonohüdraat, dimüristoüülfosfatidüülkoliin, muna fosfatidüülgütserool, askorbüülpalmitaat, butüülhüdrosütolueen (E321).

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse pulber

1 viaal pulbriga.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Mitte lahustada naatriumkloriidilahuses.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida viaali välispakendis valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist: vt pakendi infoleht.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Pärast ühekordset kasutamist tuleb viaal ja manustamisest järele jäänud lahus hävitada vastavalt kohalikele nõuetele

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/00/140/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Visudyne 15 mg infusioonilahuse pulber
Verteporfinum
Intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

Iga viaal sisaldab 15 mg verteporfiini

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Visudyne 15 mg infusioonilahuse pulber Verteporfiin (*Verteporfinum*)

Enne ravimi saamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Visudyne ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne, kui teile manustatakse Visudyne'i
3. Kuidas Visudyne'i kasutatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Visudyne'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Visudyne ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Visudyne

Visudyne sisaldab toimeainena verteporfiini, mis aktiveeritakse laserivalgusega fotodünaamilise ravi käigus. Kui teile infundeeritakse Visudyne'i, liigub see teie kehas laiali mööda veresooni, sealhulgas ka silma tagaosas asuvatesse veresoontesse. Kui silma suunatakse laserivalgus, Visudyne aktiveerub.

Milleks Visudyne'i kasutatakse

Visudyne'i kasutatakse vanusest tingitud silma võrkkesta keskosa (maakula) degeneratsiooni märja vormi ja haigusliku lühinägevuse raviks.

Need haigused viivad nägemise halvenemisele. Nägemise halvenemise põhjuseks on uute veresoonte tekkimine (soonkesta neovaskularisatsioon), mis kahjustab võrkkesta (silma tagaosa vooderdav valgustundlik membraan). Soonkesta neovaskularisatsiooni liike on kaks: klassikaline ja varjatud.

Visudyne'i kasutatakse peamiselt klassikalise soonkesta neovaskularisatsiooni raviks täiskasvanutel, kellel esineb vanusest tingitud maakula taandarenemine ja ka soonkesta neovaskularisatsiooni kõikide liikide raviks täiskasvanutel, kellel esineb patoloogiline müoopia.

2. Mida on vaja teada enne, kui teile manustatakse Visudyne'i

Teile ei tohi Visudyne'i manustada

- kui olete verteporfiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**.
- kui teil on **porfüüria** (harvaesinev haigus, mis võib suurendada valgustundlikkust).
- kui teil on mõni raske **maksahäire**.

Kui teil esineb mis tahes nimetatud seisunditest, **rääkige sellest oma arstile. Teile ei tohi Visudyne'i manustada.**

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Visudyne'i kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega

- Rääkige oma arstile või õele kohe, **kui teil esineb ravi ajal või pärast ravi mingeid probleeme või sümptomeid seoses infusiooni kasutamisega**, nagu rinnavalgu, higistamist, pearinglust,

- löövet, hingeldust, nahaõhetust, südame löögisageduse häireid või krampe, kuna infusiooni võib olla vaja peatada ja teie seisundit kiiresti ravida. Infusiooniga seotud probleemiks võib olla ka ootamatu teadvuse kadu.
- **Kui teil esineb maksahäireid või sapiteede ummistust**, rääkige sellest palun enne Visudyne'iga ravi alustamist oma arstile.
 - **Kui Visudyne'i satub infusiooni ajal väljapoole veeni** ja eriti kui kahjustatud piirkond saab valgust, põhjustab see manustamiskohas valu, turset, villide teket ja nahavärvuse muutust. Kui nii peaks juhtuma, tuleb ravimi infusioon peatada ja manustamiskohale asetada külm kompress. Nahka tuleb täielikult kaitsta valguse eest kuni nahavärvus muutub tagasi normaalseks. Vajalik võib olla valuvaigistite kasutamine.
 - **Te olete tundlik ereda valguse suhtes kuni 48 tundi pärast infusiooni.** Selle aja jooksul hoiduge otsese päikesevalguse eest, ereda kunstvalguse eest, nagu näiteks solaariumides, eredad halogeenvalgustid, suure võimsusega lambid kirurgiliste protseduuride tubades ja hambaravikabinettides või meditsiiniseadmetest, näiteks pulssoksümeetrid (kasutatakse hapniku mõõtmiseks veres), pärineva valguse eest. Kui te peate esimese 48 tunni jooksul pärast ravi minema päevasel ajal välja, peate te kaitsma oma nahka ja silmi kaitseriiete ja tumedate päikeseprillide abil. Päikesekreemid ei paku piisavat kaitset. Tavaline siseruumi valgus on ohutu.
 - **Ärge jääge pimedasse ruumi**, kuna normaalse valgusega kokkupuutel eritub Visudyne organismist kiiremini.
 - **Kui teil tekib ravijärgselt probleeme silmadega**, nagu nägemise kaotus, rääkige sellest oma arstile.

Muud ravimid ja Visudyne

Teatage oma arstile, meditsiiniõele või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate mis tahes alljärgnevatest ravimitest, sest need võivad suurendada valgustundlikkust:

- tetratsükliinid või sulfoonamiidid (kasutatakse bakteriaalsete nakkuste raviks),
- fenotiasiinid (kasutatakse psühhiaatriliste häirete raviks või iivelduse ja oksendamise korral),
- sulfonüüluurea (kasutatakse diabeedi raviks),
- veresuhkru alandamiseks kasutatavad ravimid,
- tiasiiddiureetikumid (kasutatakse vererõhu alandamiseks),
- griseofulviin (kasutatakse seennakkuse raviks),
- kaltsiumkanali blokaatorid (kasutatakse kõrge vererõhu, stenokardia ja rütmihäirete raviks),
- antioksidandid, nagu beeta-karoteen või ravimid, mis eemaldavad või inaktiveerivad vabu radikaale (näiteks dimetüülsulfoksiid (DMSO), metaanhappe ühendid, mannitool ja alkohol),
- vasodilaatorid (kasutatakse veresoonte laiendamiseks, mille tulemusena silelihased lõõgastuvad),
- või, kui teile tehakse kiiritusravi,

Rasedus ja imetamine

- Visudyne'i kasutamise kogemus rasedatel naistel on väga piiratud. Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Teile tohib Visudyne'i manustada ainult juhul, kui teie arst leiab, et see on äärmiselt vajalik.
- Verteporfiin eritub vähesel määral rinnapiima. Kui te toidate last rinnaga, rääkige sellest oma arstile. Arst otsustab, kas teile võib Visudyne'i manustada. 48 tunni jooksul pärast Visudyne'i manustamist on soovitatav last rinnaga mitte toita.

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Pärast Visudyne-ravi võivad teil tekkida nägemisprobleemid, nagu nägemise halvenemine või nägemishäired, mis võivad olla ajutised. Kui nii juhtub, ärge juhtige autot ega kasutage masinaid või tööriistu enne, kui teie nägemine paraneb.

Visudyne sisaldab väikeses koguses butüülhüdroksütolueeni (E321)

See koostisosa ärritab silmi, nahka ja limaskesti. **Otsese kokkupuute korral Visudyne'iga peate te selle hoolikalt veega maha pesema.**

3. Kuidas Visudyne'i kasutatakse

Ravi Visudyne'iga on kaheastmeline

- Kõigepealt valmistab teie arst või apteeker Visudyne'i infusioonilahuse. Arst või meditsiiniõde manustab selle tilguti abil veeni (intravenoosne infundeerimine).
- Teine aste on Visudyne'i aktiveerimine silmas 15 minuti möödudes infundeerimise algusest. Arst asetab teie silmale spetsiaalse kontaktläätse ja ravib teie silma spetsiaalse laseri abil. Visudyne'i aktiveerimiseks vajaliku laseri annuse saamine kestab 83 sekundit. Selle aja jooksul peate te järgima arsti poolt antavaid juhiseid ja hoidma silmi liikumatuna.

Vajadusel korratakse Visudyne-ravi iga 3 kuu järel, kuni 4 korda aastas.

Kasutamine lastel

Visudyne on ette nähtud täiskasvanute raviks ja ei ole lastele näidustatud.

Kui teile manustatakse Visudyne'i rohkem kui ette nähtud

Visudyne'i üleannustamine võib pikendada aega, kui te olete valguse suhtes tundlik ning teil võib olla vaja järgida lõigus 2 toodud kaitset puudutavaid juhiseid rohkem kui 48 tunni jooksul. Arst juhendab teid vastavalt.

Visudyne'i üleannustamine ja ravitava silma valgusega kokkupuutumine võib põhjustada tõsist nägemise halvenemist.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised:

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- **Silma kahjustused:** nägemislangus (4 või enama rea võrra 7 ravipäeva jooksul), nägemishäired nagu ebaselge, udune või ähmane nägemine, valgussälvatused, nägemisteravuse halvenemine, ravitava silma vaatevälja defektid nagu hallid või tumedad varjud, pimedad või mustad laigud.
- **Üldised häired:** ülitundlikkus (allergilised reaktsioonid), minestus, peavalu, peapööritus, õhupuudus.

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- **Silma kahjustused:** võrkkesta verejooks või verejooks klaaskehanestesse (läbipaistev geeljas aine, mis täidab silmamuna läätsetagust osa), turse või vedelikupeetus võrkkestas ja ravitava silma võrkkesta nihkumine.
- **Infusioonikoha kõrvaltoimed:** nagu ka teiste ravimite süstimise puhul võib osadel patsientidel tekkida verejooks süstekohal, nahavärvuse muutus ja ülitundlikkusreaktsioonid. Kui teiega nii juhtub, on vastav nahapiirkond valguse suhtes tundlikum kuni rohelise värvuse kadumiseni.
- **Üldised häired:** lööve, nõgestõbi, sügelus.

Harv (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

- **Silma kahjustused:** ravitud silma võrkkesta või soonkesta verevarustuse häired.

- **Üldised häired:** halb enesetunne.

Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- **Silma kahjustused:** võrkkesta värvilise kihi irdumine, turse, vedelikupeetus maakulas.
- **Üldised häired:** vasovagaalsed reaktsioonid (minestus), higistamine, nahaõhetus või vererõhu muutused. Harvadel juhtudel võivad vasovagaalsed ja ülitundlikkusreaktsioonid olla tõsised ning esineda krampid.
- Mõnikord on 48 tunni jooksul pärast Visudyne'i-ravi teatatud **südameatakist**, eriti patsientidel, kellel on eelnevalt esinenud südamehaigusi. Südameataki kahtluse korral pöörduge koheselt arsti poole.
- **Nahakoe piirdunud kärbus (nekroos).**

Kui teil tekib mõni neist kõrvaltoimetest, **rääkige sellest kohe oma arstile.**

Muud kõrvaltoimed:

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- **Infusioonikoha kõrvaltoimed:** nagu ka teiste ravimite süstimise puhul võib osadel patsientidel tekkida süstekohas valu, turse, põletik ja ravimi lekkimine.
- **Üldised häired:** halb enesetunne (iiveldus), päikesepõletusele sarnanevad nahud, väsimus, infusioonist tingitud reaktsioonid, mis väljenduvad peamiselt rinnaku- või seljavaluna ja kolesteroolisisalduse suurenemine veres.

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- **Üldised häired:** valu, kõrge vererõhk, tundlikkuse suurenemine ja palavik.

Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- **Infusioonikoha kõrvaltoimed:** nagu ka teiste ravimite süstimise puhul võivad osadel patsientidel tekkida villid.
- **Üldised häired:** südamelöögisageduse muutused. Infusiooniga seotud reaktsioon, mis võib kiirguda teistesse kehapiirkondadesse, kaasa arvatud (kuid mitte ainult) vaagnapiirkonda, õlgadesse või rinnakorvi.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Visudyne'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaalil pärast „Kõlblik kuni“/ „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 25°C. Hoida viaali välispakendis valguse eest kaitstult.

Valmislahuse keemilised ja füüsikalised omadused püsivad temperatuuril 25°C kuni 4 tundi. Mikrobioloogilisest vaatepunktist lähtudes tuleb lahust manustada kohe pärast valmistamist. Kui ravimit ei manustata koheselt, vastutab kasutamiseelse säilitusaja ja –tingimuste eest kasutaja. Lahjendatud ravimit tohib hoida temperatuuril alla 25°C kuni 4 tundi valguse eest kaitstud kohas.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Visudyne sisaldab

- Toimeaine on verteporfiin. Iga viaal sisaldab 15 mg verteporfiini. Pärast lahustamist sisaldab 1 ml lahust 2 mg verteporfiini. 7,5 ml manustamiskõlblikku lahust sisaldab 15 mg verteporfiini.
- Teised koostisosad on dimüristoiüülfosfatidüülkoliin, muna fosfatidüülgütserool, askorbüülpalmitaat, butüülhüdoksütolueen (E321) ja laktoosmonohüdraat.

Kuidas Visudyne välja näeb ja pakendi sisu

Visudyne on tumeroheline kuni must pulber läbipaistvas klaasviaalis. Pulber lahustatakse enne kasutamist vees ja sellest moodustub läbipaistmatu tumeroheline lahus.

Visudyne'i pakendis on 1 viaal pulbriga.

Müügiloo hoidja

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Saksamaa

Tootja

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

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 23-24
17489 Greifswald
Saksamaa

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>

Järgnev teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Visudyne'i lahustamisel 7,0 ml süstevees saadakse 7,5 ml lahust kontsentratsiooniga 2,0 mg/ml. Lahustatud Visudyne on opaakne tumeroheline lahus. Enne manustamist tuleks lahust kontrollida visuaalselt osiste puudumise ja värvimuutuste suhtes. Annuse 6 mg/m² (kehapindala) saamiseks (raviks soovitatav annus) lahjendada vajalik Visudyne'i lahuse kogus 50 mg/ml (5%) dekstroosi infusioonilahuses kuni lõplikuks koguseks saadakse 30 ml. Mitte kasutada naatriumkloriidilahust. Soovitatav on kasutada standardset hüdrofiilse membraaniga (nagu näiteks polüeetersulfoon) infusioonifiltrit, mille poori läbimõõt on vähemalt 1,2 µm.

Säilitustingimuste kohta vaadake palun selle infolehe lõiku 5.

Viaal ja manustamisest järele jäänud lahus tuleb hävitada pärast ravimi manustamist.

Kui lahust läheb maha, tuleb see niiske lapiga ära pühkida. Vältida lahuse sattumist silma ja nahale. Soovitatav on kasutada kummikindaid ja kaitseprille. Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.