

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Visudyne 15 mg prašak za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadržava 15 mg verteporfina.

Nakon rekonstitucije, 1 ml sadržava 2 mg verteporfina. 7,5 ml rekonstituirane otopine sadržava 15 mg verteporfina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za infuziju

Tamnozeleni do crni prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Visudyne je indiciran za liječenje:

- odraslih bolesnika s eksudativnom (vlažnom) senilnom makularnom degeneracijom okarakteriziranom predominantno klasičnom subfovealnom neovaskularizacijom žilnice ili
- odraslih bolesnika sa subfovealnom neovaskularizacijom žilnice izazvanom patološkom kratkovidnošću.

4.2 Doziranje i način primjene

Visudyne smiju primjenjivati samo oftalmolozi s iskustvom u zbrinjavanju bolesnika sa senilnom makularnom degeneracijom (AMD – age-related macular degeneration) ili s patološkom kratkovidnošću.

Doziranje

Odrasli, uključujući i starije (≥ 65 godina)

Fotodinamsko liječenje Visudyneom odvija se u dvije faze:

U prvom se koraku Visudyne daje u intravenskoj infuziji tijekom 10 minuta, u dozi od 6 mg/m² tjelesne površine, razrijeđen u 30 ml infuzijske otopine (vidjeti dio 6.6).

U drugom se koraku Visudyne aktivira svjetlošću, 15 minuta nakon početka infuzije (pogledajte „Način primjene“).

Bolesnike treba ponovno procjenjivati svaka 3 mjeseca. U slučaju ponovnog propuštanja kod neovaskularizacije žilnice, terapija Visudyneom se može davati do 4 puta na godinu.

Liječenje drugog oka Visudyneom

Nema kliničkih podataka koji bi poduprli potrebu istodobnog liječenja drugog oka. No, ako se liječenje drugog oka smatra nužno potrebnim, treba ga osvijetliti odmah nakon što se osvijetli prvo oko, a svakako najkasnije u roku od 20 minuta od početka infuzije.

Posebne populacije

Oštećenje jetre

Moguću primjenu Visudynea u bolesnika s umjerenom disfunkcijom jetre ili bilijarnom opstrukcijom potrebno je pažljivo razmotriti. Nema dostupnih podataka u takvih bolesnika. Kako se verteporfin izlučuje prije svega putem žuči (jetre), moguća je povišena izloženost verteporfinu. Izloženost verteporfinu nije bila značajno povišena u bolesnika s blagim oštećenjem jetre (vidjeti „Biotransformacija“ i „Eliminacija“ u dijelu 5.2) te ne zahtijeva nikakvu prilagodbu doze.

Visudyne je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.3).

Oštećenje bubrega

Primjena Visudynea nije ispitivana u bolesnika s oštećenjem bubrega. No, farmakološka svojstva ne ukazuju na potrebu za prilagodbom doze (vidjeti „Biotransformacija“ i „Eliminacija“ u dijelu 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Visudynea u djece nisu još ustanovljene. Visudyne nije indiciran za primjenu u ovoj populaciji.

Način primjene

Ovaj lijek namijenjen je samo za primjenu u intravenskoj infuziji.

Za svjetlosnu aktivaciju Visudynea koristi se diodni laser s crvenom svjetlošću bez topline (valna duljina $689 \text{ nm} \pm 3 \text{ nm}$) koji se primjenjuje pomoću svjetiljke s uskim otvorom opremljene uređajem s optičkim vlaknima, uz uporabu prikladnih kontaktnih leća. Pri preporučenom intenzitetu svjetlosti od 600 mW/cm^2 , potrebna doza svjetlosti od 50 J/cm^2 primijeni se za 83 sekunde.

Najveća linearna dimenzija neovaskularne lezije žilnice se procjenjuje korištenjem fluoresceinske angiografije i fotografiranjem fundusa oka. Preporučuju se kamere za snimanje fundusa s povećanjem u rasponu 2,4-2,6X. Svjetlost treba primijeniti na područje cijele neovaskulature kod fluorescencije krvi i/ili blokirane fluorescencije. Kako bi se osiguralo da se obuhvate i slabo označena rubna područja lezije, granice područja treba proširiti za još $500 \mu\text{m}$ povrh vidljivih rubova lezije. Nazalni rub područja primjene mora biti najmanje $200 \mu\text{m}$ udaljen od temporalnog ruba optičkog diska. U kliničkim je ispitivanjima najveća veličina područja primjene pri prvom liječenju iznosila $6400 \mu\text{m}$. Za liječenje lezija većih od maksimalnog područja primjene, svjetlost treba primijeniti na najveću moguću površinu aktivne lezije.

Da bi se postigao optimalni učinak liječenja, važno je pridržavati se gore navedenih preporuka.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Visudyne je također kontraindiciran u bolesnika s porfirijom i u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (vidjeti „Oštećenje jetre“ u dijelu 4.2).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Fotosenzibilnost i izloženost svjetlosti

Bolesnici koji primaju Visudyne osjetljivi su na svjetlost tijekom 48 sati nakon infuzije. Tijekom tog razdoblja, bolesnici moraju izbjegavati izlaganje nezaštićene kože, očiju i ostalih dijelova tijela izravnoj sunčevoj svjetlosti i jakom svjetlu u prostorijama, npr. solarijima, jakom svjetlu halogenih svjetiljki i jakom svjetlu svjetiljki u kirurškim dvoranama ili stomatološkim ordinacijama. Tijekom

48 sati nakon infuzije Visudyneom potrebno je izbjegavati i produženo izlaganje svjetlosti iz medicinskih proizvoda koji emitiraju svjetlost, npr. pulsni oksimetar.

Ako bolesnik mora izaći na danje svjetlo unutar prvih 48 sati nakon liječenja, mora zaštititi kožu prikladnom odjećom a oči tamnim sunčanim naočalama. Sredstva za zaštitu kože od UV-zraka ne pružaju zaštitu od reakcija fotosenzibilnosti.

Uobičajeno sobno svjetlo nije štetno. Bolesnici ne smiju biti u mraku i treba ih ohrabrivati da kožu izlažu običnom sobnom svjetlu, jer to pomaže da se lijek brže ukloni kroz kožu procesom koji se naziva fotoizbjeljivanje.

Primjena u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre ili bilijarnom opstrukcijom

Visudyne terapiju treba primjenjivati oprezno u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre ili bilijarnom opstrukcijom, jer ne postoji iskustvo o primjeni lijeka u tih bolesnika. Kako se verteporfin izlučuje prije svega putem žuči (jetre), moguća je povišena izloženost verteporfinu.

Rizik ozbiljnog pogoršanja vida

Bolesnicima kojima se vid tjedan dana nakon liječenja znatno pogorša (slabiji vid za 4 ili više redaka) lijek se ne smije ponovno davati, barem dok se vid potpuno ne oporavi do razine prije liječenja, a liječnik koji liječi bolesnika mora prije ponovnog davanja lijeka pažljivo procijeniti očekivanu korist i mogući rizik.

Ekstravazacija otopine za infuziju

Ekstravazacija Visudynea, posebno ako je zahvaćeno područje izloženo svjetlosti, može izazvati jaku bol, upalu, oteklinu, pojavu mjehurića i diskoloraciju na mjestu injekcije. Bol će možda trebati ublažiti davanjem analgetika. Prijavljeni su slučajevi lokalizirane (kožne) nekroze na mjestu primjene injekcije nakon ekstravazacije. Nastupi li ekstravazacija, infuziju treba odmah prekinuti. Zahvaćeno područje treba dobro zaštititi od jake izravne svjetlosti, sve dok se oteklini i diskoloracija ne povuku, a na mjesto injekcije treba stavljati hladne obloge. Kako bi se izbjegla ekstravazacija, prije početka infuzije Visudyneom treba uspostaviti liniju za intravensku (i.v.) infuziju, osigurati slobodan protok i neprekidno ga kontrolirati. Za infuziju treba odabrati najveću venu na ruci, po mogućnosti antekubitalnu, dok male vene na stražnjoj strani šake treba izbjegavati.

Reakcije preosjetljivosti

Zabilježeni su slučajevi boli u prsnoj koži, vazovagalnih reakcija i reakcija preosjetljivosti vezano uz infuziju Visudynea. I vazovagalne reakcije i reakcije preosjetljivosti povezane su s općim simptomima poput sinkope, znojenja, omaglice, osipa, dispneje, navale crvenila te promjena krvnog tlaka i pulsa. U rijetkim slučajevima te reakcije mogu biti teške i potencijalno uključivati konvulzije. Bolesnike treba pažljivo pratiti tijekom infuzije Visudyneom.

Zabilježeni su slučajevi anafilaktičkih reakcija u bolesnika koji su primali Visudyne. Ako se tijekom ili nakon infuzije javi anafilaktička ili druga ozbiljna alergijska reakcija, potrebno je odmah prekinuti primjenu Visudynea i započeti s odgovarajućim liječenjem.

Anestezija

Nema kliničkih podataka o primjeni Visudynea u anesteziranih bolesnika. U sediranih ili anesteziranih svinja, Visudyne je u dozi znatno većoj od preporučene doze u ljudi, primijenjen injekcijom u bolusu, izazvao teške hemodinamske učinke, uključujući smrt, vjerojatno zbog aktiviranja komplementa. Prethodnim davanjem difenhidramina ti su učinci ublažili, što upućuje na zaključak da histamin ima ulogu u tom procesu. Taj učinak nije uočen u budnih nesesediranih svinja, niti u koje druge vrste, uključujući čovjeka. Verteporfin je *in vitro*, u koncentraciji više od 5 puta većoj od one najveće očekivane u plazmi liječenih bolesnika, izazvao samo slabo aktiviranje komplementa u ljudskoj krvi.

U kliničkim ispitivanjima nije uočena klinički značajna aktivacija komplementa, no zabilježena je pojava anafilaktičkih reakcija u postmarketinškom praćenju. Tijekom infuzije Visudynea bolesnici moraju biti pod pažljivim liječničkim nadzorom, a nužan je oprez i pri davanju Visudynea bolesnicima u općoj anesteziji.

Ostalo

Visudyne sadrži manje količine butilhidroksitoluena (E321), koji može nadražiti oči, kožu i sluznice. Stoga se mora temeljito isprati vodom u slučaju izravnog kontakta.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija u ljudi.

Ostali lijekovi koji izazivaju fotosenzibilnost

Pri istovremenoj primjeni s drugim lijekovima koji izazivaju fotosenzibilnost (npr. tetraciklini, sulfonamidi, fenotiazini, sulfonilurea, hipoglikemijski lijekovi, tiazidni diuretici i grizeofulvin) mogla bi se povećati mogućnost pojave reakcija fotosenzibilnosti. Potreban je oprez prilikom istodobne primjene Visudynea i ostalih lijekova koji izazivaju fotosenzibilnost (vidjeti „Fotosenzibilnosti i izloženost svjetlosti“ u dijelu 4.4).

Lijekovi koji povećavaju unos verteporfina u endotel krvnih žila

Poznato je da lijekovi kao što su blokatori kalcijevih kanala i polimiksin B, i liječenje zračenjem, izazivaju promjene na endotelu krvnih žila. Na temelju teorijskih podataka i unatoč nedostatku kliničkih dokaza, kada se primjenjuju istodobno, takve terapije mogu izazvati povećan unos verteporfina u tkivo.

Blokatori slobodnih radikala

Iako nema kliničkih dokaza, teorijski podaci upućuju na to da antioksidansi (npr. betakaroten) ili lijekovi koji blokiraju slobodne radikale (npr. dimetilsulfoksid (DMSO), format, manitol ili alkohol) mogu „ugasiti“ aktivirane kisikove vrste koje stvara verteporfin, što ima za posljedicu smanjeno djelovanje verteporfina.

Lijekovi koji sprečavaju okluziju krvnih žila

Kako je okluzija krvnih žila glavni mehanizam djelovanja verteporfina, teorijski postoji mogućnost da lijekovi poput vazodilatatora i onih koji smanjuju zgrušavanje krvi i agregaciju trombocita (npr. inhibitori tromboksana A2) mogu umanjiti djelovanje verteporfina.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje klinički podaci o izloženosti verteporfinu u trudnoći. Verteporfin je pokazao teratogeno djelovanje u jedne vrste (štakor) (vidjeti dio 5.3). Mogući rizik u ljudi nije poznat. Visudyne se ne smije primjenjivati u trudnoći, osim ako to doista nije neophodno (samo ako očekivana korist nadmašuje mogući rizik za plod).

Dojenje

Verteporfin i njegov dvokiselinski metabolit izlučuju se u majčino mlijeko u manjim količinama. Stoga se ne bi trebao primjenjivati tijekom dojenja ili je dojenje potrebno prekinuti nakon primjene na 48 sati.

Plodnost

Nema podataka o učincima verteporfina na plodnost u ljudi. U nekliničkim ispitivanjima nisu zapažene smanjena plodnost i genotoksičnost (vidjeti dio 5.3). Značaj za kliničku primjenu nije poznat. Bolesnici u generativnoj dobi moraju biti upoznati s činjenicom da ne postoje podaci o učincima na plodnost te se Visudyne smije primijeniti tek nakon razmatranja individualnih rizika i koristi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

U bolesnika su, nakon primjene Visudynea, mogući prolazni poremećaji vida, poput abnormalnog vida, slabijeg vida i nedostataka vidnog polja, koji mogu utjecati na bolesnikovu sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Sve dok simptomi traju, bolesnik ne smije upravljati vozilima ni raditi na strojevima.

4.8 Nuspojave

Nuspojave su većinom bile blage do umjerene i prolazne. Nuspojave prijavljene u bolesnika s patološkom kratkovidnošću bile su slične onima prijavljenim u bolesnika s AMD-om.

Najčešće prijavljivane nuspojave Visudynea (verteporfina u intravenskoj infuziji) su reakcije na mjestu injekcije (uključujući bol, edem, upalu, ekstravazaciju, osipe, krvarenje, diskoloraciju) i oštećenje vida (uključujući zamagljen, nejasan vid, fotopsiju, smanjenu vidnu oštrinu i ispade vidnog polja, uključujući skotome i crne mrlje).

Za sljedeće nuspojave smatralo se da bi mogle biti povezane s terapijom Visudyneom. Nuspojave su razvrstane prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti uz primjenu sljedeće konvencije: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su navedene prema padajućem redoslijedu ozbiljnosti.

Poremećaji imunološkog sustava

Često	Preosjetljivost ¹ .
Nepoznato	Anafilaktička reakcija

Poremećaji metabolizma i prehrane

Često	Hiperkolesterolemija.
-------	-----------------------

Poremećaji živčanog sustava

Često	Sinkopa, glavobolja, omaglica ¹
Manje često	Hiperestezija.
Nepoznato	Vazovagalne reakcije ¹ .

Poremećaji oka

Često	Jako smanjena vidna oštrina ² , oštećenje vida kao što je smanjena vidna oštrina, zamagljen, nejasan vid ili fotopsija, ispadi vidnog polja kao što su skotomi, sive ili tamne aureole i crne mrlje.
Manje često	Odvajanje mrežnice, retinalno krvarenje, krvarenje u staklovinu, edem mrežnice.
Rijetko	Retinalna ishemija (izostanak perfuzije mrežnice ili žilnice).
Nepoznato	Ruptura pigmentnog epitela mrežnice, makularni edem.

Srčani poremećaji

Nepoznato	Infarkt miokarda ³ .
-----------	---------------------------------

Krvožilni poremećaji

Manje često	Hipertenzija.
-------------	---------------

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Često	Dispneja
-------	----------

Poremećaji probavnog sustava

Često	Mučnina.
-------	----------

Poremećaji kože i potkožnog tkivaČesto Reakcija fotosenzibilnosti⁴.Manje često Osip, urtikarija, pruritus¹**Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene**

Često Bol na mjestu injiciranja, edem na mjestu injiciranja, upala na mjestu injiciranja, ekstravazacija mjesta injiciranja, astenija.

Manje često Preosjetljivost na mjestu injiciranja, krvarenje na mjestu injiciranja, promjena boje kože na mjestu injiciranja, pireksija, bol.

Rijetko Malaksalost¹.

Nepoznato Vezikule na mjestu injiciranja, nekroza na mjestu primjene injekcije.

Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacijeČesto Bol u prsnom košu povezana s infuzijom⁵, reakcija povezana s infuzijom koja se primarno javlja kao bol u leđima^{5, 6}.

¹ Zabilježene su vazovagalne reakcije i reakcije preosjetljivosti vezano uz infuziju Visudynea. Opći simptomi mogu uključivati glavobolju, malaksalost, sinkopu, znojenje, omaglicu, osip, urtikariju, pruritus, dispneju, navalu crvenila te promjene krvnoga tlaka i pulsa. U rijetkim slučajevima te reakcije mogu biti teške i potencijalno uključivati konvulzije.

² Jako smanjena vidna oštrina, koja odgovara smanjenju za najmanje 4 ili više redaka, unutar sedam dana nakon liječenja, zabilježena je u 2,1% bolesnika liječenih verteporfinom u placebo kontroliranim očnim kliničkim ispitivanjima III. faze te u manje od 1% bolesnika u nekontroliranim kliničkim ispitivanjima. Ta se nuspojava većinom javljala u bolesnika sa samo okultnim lezijama (4,9%) te u bolesnika s minimalnim klasičnim lezijama CNV-a koji su imali AMD, a nije uočena u bolesnika koji su primali placebo. Djelomični oporavak vida zabilježen je u nekih bolesnika.

³ Zabilježen je infarkt miokarda, osobito u bolesnika s prethodnom bolesti srca i krvnih žila u anamnezi, ponekad unutar 48 sati nakon infuzije.

⁴ Reakcije fotosenzibilnosti (u 2,2% bolesnika i <1% infuzija Visudyneom) javljale su se u obliku sunčanih opekline nakon izlaganja sunčevoj svjetlosti, obično unutar 24 sata od liječenja Visudyneom. Te se reakcije moraju izbjegavati pridržavanjem uputa o zaštiti od fotosenzibilnosti, navedenih u poglavlju 4.4.

⁵ Uočena je i pojava boli u leđima povezana s primjenom infuzije te boli u prsnom košu koja se može širiti u druge dijelove tijela, uključujući zdjelicu, rameni obruč i rebra, no ne ograničavajući se samo na njih.

⁶ Veća incidencija boli u leđima tijekom infuzije u skupini koja je primala Visudyne nije bila povezana ni sa kojim znakom hemolize ni alergijske reakcije, a do kraja infuzije bol bi obično prošla.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Predoziranje lijekom i/ili svjetlošću može u liječenom oku izazvati neselektivan izostanak perfuzije normalnih krvnih žila mrežnice te za posljedicu imati tešku slabovidnost.

Zbog predoziranja lijekom može se produžiti razdoblje tijekom kojeg u bolesnika postoji fotosenzibilnost. U takvim se slučajevima, razmjerno predoziranju, mora produžiti i razdoblje zaštite kože i očiju od izravne sunčeve svjetlosti, kao i zaštite od jakog sobnog svjetla.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Oftalmološki lijekovi, antineovaskularizacijski lijekovi, ATK oznaka: S01LA01

Mehanizam djelovanja

Verteporfin, koji se naziva i monokiselinski derivat benzoporfirina (BPD-MA – benzoporphyrin derivative monoacids), sastoji se od smjese 1:1 jednako djelatnih regioizomera BPD-MA_C i BPD-MA_D. Koristi se kao lijek koji se aktivira svjetlošću (fotosenzibilizirajući lijek).

Verteporfin sam po sebi nije citotoksičan u klinički preporučenoj dozi. Citotoksične produkte stvara samo nakon aktivacije svjetlošću u prisutnosti kisika. Kada se energija koju apsorbira porfirin prenese na kisik, stvara se vrlo reaktivan, kratkoživi singletni kisik. Singletni kisik oštećuje biološke strukture unutar područja difuzije, s posljedičnom okluzijom lokalnog krvnog optoka i oštećenjem stanica, a pod određenim uvjetima i smrti stanica.

Selektivnost fotodinamske terapije (PDT – photodynamic therapy) verteporfinom zasniva se, osim na lokaliziranoj izloženosti svjetlosti, i na selektivnom i brzom ulasku i zadržavanju verteporfina u stanicama koje brzo proliferiraju, uključujući endotel neovaskulature žilnice.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Senilna makularna degeneracija s predominantno klasičnim subfovealnim lezijama

Visudyne je ispitivan u dva randomizirana, placebom kontrolirana, dvostruko slijepa multicentrična ispitivanja (BPD OCR 002 A i B ili Liječenje senilne makularne degeneracije fotodinamskom terapijom [TAP]). U njima je sudjelovalo ukupno 609 bolesnika (402 Visudyne, 207 placebo).

Cilj je bio dokazati dugoročnu djelotvornost i sigurnost fotodinamske terapije verteporfinom u usporavanju smanjenja vidne oštine u bolesnika sa subfovealnom neovaskularizacijom žilnice zbog senilne makularne degeneracije.

Primarni pokazatelj djelotvornosti bila je stopa bolesnika s odgovorom, koja se definirala kao udio bolesnika čija se vidna oština (mjereno tablicom ETDRS) nakon 12 mjeseci smanjila za manje od 15 znakova (što je jednako 3 reda) u odnosu na početno stanje.

Kriteriji za uključivanje u ispitivanje bili su sljedeći: dob bolesnika veća od 50 godina, prisutnost CNV-a zbog AMD-a, prisutnost komponenata klasičnih lezija CNV-a (definirano kao dobro ograničeno područje fluorescencije na angiografiji), subfovealna lokalizacija CNV-a (sa zahvaćenim geometrijskim središtem fovealne zone bez vaskulature), zbroj površina klasičnog i prikrivenog CNV-a $\geq 50\%$ ukupne površine lezije, najveća linearna dimenzija cijele lezije ≤ 9 područja diska u ispitivanju makularne fotokoagulacije (Macular Photocoagulation Study, MPS) i vidna oština oka koje se liječi između 34 i 73 znaka (t.j. između 20/40 i 20/200) pri najboljoj mogućoj korekciji. Bila je dopuštena prisutnost okultnih lezija CNV-a (područja fluorescencije nejasno ograničena na angiogramu).

Rezultati su pokazali statističku superiornost Visudynea prema placebo u udjelu bolesnika koji su reagirali na liječenje nakon 12 mjeseci. Ispitivanja su pokazala razliku od 15% između dviju ispitivanih skupina (61% bolesnika koji su liječeni Visudyneom, u usporedbi s 46% onih koji su primali placebo; $p < 0,001$, analiza ITT). Ta se razlika od 15% između dviju ispitivanih skupina potvrdila i nakon 24 mjeseca (53% za Visudyne u odnosu na 38% za placebo, $p < 0,001$).

Korist od liječenja bila je veća u skupini bolesnika s predominantno klasičnim lezijama CNV-a (N=243; Visudyne 159, placebo 84). Nakon 12 mjeseci, u tih je bolesnika razlika između dviju ispitivanih skupina iznosila 28% (67% bolesnika koji su primali Visudyne, u usporedbi s 39% onih

koji su primali placebo, $p < 0,001$); ta se razlika održala i nakon 24 mjeseca (59% u odnosu na 31%, $p < 0,001$).

Podaci o nastavku TAP kliničkog ispitivanja:

Dugoročno praćenje bolesnika nakon 24 mjeseca, koji su Visudyne primali prema potrebi, na nekontrolirani način i znajući što dobivaju, upućuje na zaključak da se učinak liječenja na vid, postignut nakon 24 mjeseca, može održati i do 60 mjeseci.

U TAP ispitivanju svih vrsta lezija, prosječni broj primjena lijeka na godinu iznosio je 3,5 u prvoj godini nakon postavljanja dijagnoze i 2,4 u drugoj godini tijekom randomizirane i placebo kontrolirane faze, te 1,3 u trećoj godini, 0,4 u četvrtoj godini i 0,1 u petoj godini tijekom otvorenog nastavka ispitivanja.

Nije bilo nikakvih dodatnih problema vezanih uz sigurnost.

Senilna makularna degeneracija s prikrivenim lezijama, ali bez klasičnih lezija

Korist od primjene lijeka u populaciji bolesnika s AMD-om koji imaju okultni subfovealni CNV uz znakove nedavnog ili tekućeg napredovanja bolesti još uvijek nije sustavno utvrđena.

Dva randomizirana, placebo kontrolirana, dvostruko slijepa, multicentrična, 24-mjesečna ispitivanja (BPD OCR 003 AMD, ili Verteporfin u fotodinamskoj terapiji-AMD [VIP-AMD], i BPD OCR 013, ili Visudyne u prikrivenoj neovaskularizaciji žilnice [VIO]) provedena su u bolesnika s AMD-om koji karakterizira prikriveni, ali ne i klasični subfovealni CNV.

U ispitivanju VIO sudjelovali su bolesnici s prikrivenim, ali bez klasičnog subfovealnog CNV-a, s rezultatom vidne oštine između 73 i 34 slova (20/40-20/200), i bolesnici s lezijama u >4 područja diskova u MPS-u koji su u početku morali imati vidnu oštrinu oka <65 slova ($<20/50$). U ovo ispitivanje upisano je 364 bolesnika (244 u skupinu liječenu verteporfinom, 120 u skupinu liječenu placebo). Primarni parametar djelotvornosti bio je isti kao i u ispitivanju TAP (vidjeti gore), ali je definiran dodatni ishod nakon 24 mjeseca. Definiran je još jedan parametar djelotvornosti: udio bolesnika koji su izgubili manje od 30 slova (jednakovrijedno 6 redaka) vidne oštine nakon 12 i 24 mjeseca u odnosu na početnu vrijednost. Ispitivanje nije pokazalo statistički značajne rezultate s obzirom na primarni parametar djelotvornosti nakon 12 mjeseci (stopa bolesnika koji su izgubili manje od 15 slova bila je 62,7% u odnosu na 55,0%, $p=0,150$; stopa bolesnika koji su izgubili manje od 30 slova bila je 84,0% u odnosu na 83,3%, $p=0,868$) ili nakon 24 mjeseca (stopa bolesnika s odgovorom za 15 slova bila je 53,3% u odnosu na 47,5%, $p=0,300$; stopa bolesnika s odgovorom za 30 slova bila je 77,5% u odnosu na 75,0%, $p=0,602$). U bolesnika koji su primali Visudyne, ako ih usporedimo s onima koji su primali placebo, u višem su postotku zabilježeni štetni događaji (88,1% u odnosu na 81,7%), povezani štetni događaji (23,0% u odnosu na 7,5%), događaji koji su doveli do prekida liječenja (11,9% u odnosu na 3,3%) i događaji koji su doveli do smrti ($n=10$ [4,1%] u odnosu na $n=1$ [0,8%]). Ni za jednu se smrt nije smatralo da je povezana s liječenjem.

U ispitivanje VIP-AMD bili su uključeni bolesnici s prikrivenim, ali bez klasičnog subfovealnog CNV-a s vidnom oštrinom >50 znakova (20/100). U ispitivanju su sudjelovali i bolesnici s klasičnim CNV-om i vidnom oštrinom >70 znakova (20/40). U ispitivanje je uključeno 339 bolesnika (225 ih je primalo verteporfin, 114 je primalo placebo). Parametar djelotvornosti bio je isti kao i u ispitivanjima TAP i VIO (vidjeti gore). Nakon 12 mjeseci, između dviju skupina nije uočena nikakva statistički značajna razlika s obzirom na primarni pokazatelj djelotvornosti (stopa bolesnika s odgovorom 49,3% u odnosu na 45,6%, $p=0,517$). Nakon 24 mjeseca, uočena je statistički značajna razlika od 12,9% u korist liječenja Visudyneom u odnosu na placebo (46,2% u odnosu na 33,3%, $p=0,023$). U skupini bolesnika s prikrivenim lezijama, koji nemaju klasične lezije ($n=258$), dobivena je statistički značajna razlika od 13,7% u korist liječenja Visudyneom, u odnosu na placebo (45,2% u odnosu na 31,5%, $p=0,032$). Bolesnici koji su primali Visudyne, ako ih usporedimo s onima koji su primali placebo, u većem su postotku bilježili štetne događaje (89,3% u odnosu na 82,5%), povezane štetne događaje (42,7% u odnosu na 18,4%) i događaje koji su doveli do prekida terapije (6,2% u odnosu na 0,9%).

Bolesnici koji su primali Visudyne u manjem su postotku bilježili događaje koji su doveli do smrti (n=4 [1,8%] u odnosu na n=3 [2,6%]); ni za jednu se smrt nije smatralo da je povezana s liječenjem.

Patološka kratkovidnost

Jedno je multicentrično, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano, randomizirano kliničko ispitivanje (BPD OCR 003 PM [VIP-PM]) provedeno u bolesnika sa subfovealnom neovaskularizacijom žilnice izazvanom patološkom kratkovidnošću. Obuhvatilo je ukupno 120 bolesnika (81 je primao Visudyne, 39 ih je primalo placebo). Doziranje i način primjene lijeka bili su jednaki kao i u ispitivanju bolesnika s AMD-om.

Nakon 12 mjeseci uočena je korist od liječenja Visudyneom u smislu učinkovitosti kao primarnog ishoda (postotak bolesnika u kojih se vidna oštrina smanjila za manje od 3 retka) – uočeno je 86% odgovora u skupini koja je primala Visudyne, u usporedbi s 67% u skupini koja je primala placebo, $p=0,011$. Postotak bolesnika u kojih se vidna oštrina smanjila za manje od 1,5 redaka iznosio je 72% u skupini koja je primala Visudyne i 44% u skupini koja je primala placebo ($p=0,003$).

Nakon 24 mjeseca vidna se oštrina smanjila za manje od 3 retka u 79% bolesnika koji su primali Visudyne i u 72% onih koji su primala placebo ($p=0,38$). Postotak bolesnika čija se vidna oštrina smanjila za manje od 1,5 redaka iznosio je 64% za Visudyne, a 49% za placebo ($p=0,106$).

To ukazuje da se postignuta klinička korist s vremenom može smanjiti.

Podaci o nastavku VIP-PM kliničkog ispitivanja:

Podaci o dugoročnom praćenju bolesnika od 24 mjeseca nadalje, koji su primali Visudyne prema potrebi, na nekontrolirani način i znajući što primaju, upućuju na zaključak da se klinička korist postignuta do 24 mjeseca može održati do 60 mjeseci.

U VIP-PM ispitivanju u bolesnika s patološkom kratkovidnošću, prosječni broj primjena lijeka na godinu iznosio je 3,5 u prvoj godini nakon postavljanja dijagnoze i 1,8 u drugoj godini nakon postavljanja dijagnoze tijekom randomizirane i placebom kontrolirane faze te 0,4 u trećoj godini, 0,2 u četvrtoj godini i 0,1 u petoj godini tijekom otvorenog nastavka ispitivanja.

Nije bilo nikakvih dodatnih problema vezanih uz sigurnost.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Dva regioizomera verteporfina pokazuju slična farmakokinetička svojstva distribucije i eliminacije te se tako s farmakokinetičkoga gledišta oba izomera smatraju verteporfinom.

Distribucija

C_{max} nakon infuzije od 6 i 12 mg/m² tjelesne površine u trajanju od 10 minuta u ciljne populacije iznosi 1,5 odnosno 3,5 µg/ml. Volumen distribucije od oko 0,60 l/kg u stanju dinamičke ravnoteže i klirens od oko 101 ml/h/kg zabilježeni su nakon 10-minutne infuzije u rasponu doze od 3-14 mg/m². Za svaku od primijenjenih doza Visudynea izmjereno je variranje vrijednosti koncentracije u plazmi različitih bolesnika za najviše dva puta pri C_{max} (odmah nakon završetka infuzije) i u trenutku primjene svjetlosti.

U punoj ljudskoj krvi, 90% verteporfina povezuje se s plazmom, a 10% s krvnim stanicama, pri čemu je samo malen dio vezan uz stanične membrane. U ljudskoj je plazmi 90% verteporfina povezano s lipoproteinskom frakcijom plazme, a oko 6% s albuminom.

Biotransformacija

Esterska skupina verteporfina se hidrolizira posredstvom esteraza u plazmi i jetri, pri čemu nastaje dikiselinski derivat benzoporfirina (benzoporphyrin derivative diacid, BPD-DA). BPD-DA se također

aktivira djelovanjem svjetlosti, no sustavna izloženost toj tvari je mala (5-10% od izloženosti verteporfinu, što ukazuje da se većina lijeka eliminira u nepromijenjenu obliku). In vitro ispitivanja nisu pokazala znatniji udio oksidacijskog metabolizma posredovanog enzimima citokroma P450.

Eliminacija

Srednje vrijednosti poluvremena eliminacije verteporfina iz plazme kreću se u rasponu od 5 do 6 sati.

U ljudi je kombinirano izlučivanje verteporfina i BPD-DA u mokraći iznosilo manje od 1%, što ukazuje da se lijek izlučuje putem žuči.

Linearnost/nelinearnost

Stupanj izloženosti i najveća moguća koncentracija u plazmi razmjerni su dozi od 6 do 20 mg/m².

Posebne populacije

Stariji (65 godina ili stariji)

Iako su prosječne vrijednosti C_{max} i AUC-a u plazmi u starijih bolesnika koji su primali verteporfin više od onih u mladim dobrovoljacima ili bolesnika, takve se razlike ne smatraju klinički značajnima.

Oštećenje jetre

U ispitivanju s bolesnicima s blagim oštećenjem jetre (definira se kao dva poremećaja rezultata pretraga funkcije jetre u vrijeme uključivanja u ispitivanje), AUC i C_{max} nisu se značajno razlikovali u odnosu na kontrolnu skupinu. Poluvijek se, međutim, značajno povećao za otprilike 20%.

Oštećenje bubrega

Nema prijavljenih ispitivanja farmakokinetike verteporfina u bolesnika s oštećenjem bubrega. Izlučivanje verteporfina i njegovih metabolita putem bubrega je minimalno (<1% doze verteporfina) te stoga klinički značajne promjene u izloženosti verteporfinu u bolesnika s oštećenjem bubrega nisu vjerojatne.

Etničke grupe/rase

Farmakokinetika verteporfina je prema izvješćima bila slična u zdravih bijelaca i Japanaca nakon primjene doze od 6 mg/m² intravenskom infuzijom u trajanju od 10 minuta.

Učinci spola

Pri planiranoj dozi spol nema značajnog utjecaja na farmakokinetičke parametre.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksičnost pojedinačne i ponovljenih doza

Za akutnu i o svjetlosti ovisnu toksičnost verteporfina bilo je svojstveno o dozi ovisno lokalizirano dubinsko oštećenje tkiva kao posljedica farmakološkog učinka PDT-a tijekom primanja verteporfina. Toksičnost zapažena nakon višestrukih doza verteporfina bez svjetlosti bila je povezana uglavnom s učincima na hematopoetski sustav. Razmjeri i težina tih učinaka bili su dosljedni u svim ispitivanjima i ovisili su o dozi lijeka i trajanju doziranja.

Oftalmološka toksičnost

Stupanj okularne toksičnosti u zdravih kunića i majmuna, posebno toksičnih učinaka na mrežnicu i žilnicu, bio je u korelaciji s dozom lijeka, dozom svjetlosti i dužinom primjene svjetlosti. Ispitivanje toksičnih učinaka intravenski primijenjenog verteporfina i sobnog svjetla na mrežnicu zdravih pasa nije pokazalo okularnu toksičnost povezanu s primjenom lijeka.

Reproduktivna toksičnost

U gravidnih ženki štakora intravenske doze verteporfina od 10 mg/kg/dan (približno 40 puta veće od izloženosti u ljudi od 6 mg/m² na temelju vrijednosti AUC_{inf} u ženki štakora) bile su povezane s povišenom incidencijom anoftalmije/mikroftalmije, dok su doze od 25 mg/kg/dan (približno 125 puta veće od izloženosti u ljudi od 6 mg/m² na temelju vrijednosti AUC_{inf} u ženki štakora) bile povezane s povišenom incidencijom valovitih rebra i anoftalmije/mikroftalmije. U kunića pri dozama od najviše 10 mg/kg/dan (približno 20 puta većim od izloženosti u ljudi od 6 mg/m² tjelesne površine) nisu zapaženi teratogeni učinci.

Nisu zapaženi nikakvi učinci na plodnost mužjaka ili ženki štakora nakon intravenske primjene doza verteporfina od najviše 10 mg/kg/dan (približno 60 puta odnosno 40 puta veće od izloženosti u ljudi od 6 mg/m² na temelju vrijednosti AUC_{inf} u mužjaka odnosno ženki štakora).

Kancerogenost

Nisu provedena nikakva ispitivanja kojima bi se ocijenio karcenogeni potencijal verteporfina.

Mutagenost

Verteporfin nije bio genotoksičan u odsutnosti ili prisutnosti svjetlosti u standardnoj bateriji testova genotoksičnosti. Međutim, fotodinamska terapija (PDT) dovodi do nastanka reaktivnih kisikovih spojeva i zabilježeno je da ima za posljedicu oštećenje DNK-a uključujući lomove lanca DNK-a, alkalno-labilna mjesta, raspadanje DNK-a i unakrsno međusobno povezivanje lanaca DNK-a i proteina, što može imati za posljedicu kromosomalne aberacije, izmjene sestrinskih kromatida (SCE) i mutacije. Nije poznato kako se potencijal za oštećenje DNK-a tijekom uzimanja PDT lijekova pretvara u rizik za ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

laktoza hidrat
fosfatidilglicerol iz jaja
dimiristoilfosfatidilkolin
askorbilpalmitat
butilhidroksitoluen (E321)

6.2 Inkompatibilnosti

Visudyne precipitira u otopini natrijeva klorida. Ne smiju se koristiti otopine natrijeva klorida ili druge otopine za parenteralnu primjenu.

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Rok valjanosti neotvorene bočice

4 godine

Rok valjanosti nakon rekonstitucije i razrjeđivanja

Kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni je dokazana tijekom 4 sata pri 25°C. S mikrobiološkog stajališta, lijek treba primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije

primjene odgovornost su korisnika i normalno ne smiju biti dulji od 4 sata ispod 25°C, zaštićeno od svjetlosti.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

15 mg praška za otopinu za infuziju u staklenoj bočici za jednokratnu primjenu (staklo tip I) zatvorenoj bromobutilnim čepom i aluminijskim prstenom.

Pakiranje sadrži 1 bočicu.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Visudyne treba rekonstituirati u 7,0 ml vode za injekcije, kako bi se dobilo 7,5 ml otopine koncentracije 2,0 mg/ml. Rekonstituirani Visudyne je neprozirna tamnozeleno otopina. Preporučuje se vizualno pregledati rekonstituirani Visudyne prije primjene, kako bi se provjerilo da nema čestica ni promjene boje. Za dozu od 6 mg/m² tjelesne površine (vidjeti dio 4.2), potrebnu količinu otopine Visudinea treba razrijediti s 5%-tnom (50 mg/ml) otopinom glukoze za infuziju do konačnog volumena od 30 ml. Otopina natrijeva klorida se ne smije koristiti (vidjeti dio 6.2). Preporučuje se uporaba standardnog filtera infuzijske linije s hidrofилnim membranama (npr. polietersulfon) i promjerom pora većim od 1,2 µm.

Bočica i sva rekonstituirana otopina preostala nakon jednokratne uporabe trebaju se ukloniti.

Ako se otopina prolije, treba je obrisati vlažnom krpom. Treba izbjegavati dodir s očima i kožom. Preporučuje se korištenje gumenih rukavica i zaštita očiju. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/00/140/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27. srpnja 2000.

Datum posljednje obnove odobrenja: 05. svibnja 2010.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 23-24
17489 Greifswald
Njemačka

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

Nije primjenjivo.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KARTONSKA KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Visudyne 15 mg prašak za otopinu za infuziju
verteporfin

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadržava 15 mg verteporfina. Nakon pripreme otopine za primjenu 1 ml sadrži 2 mg verteporfina. 7,5 ml pripremljene otopine sadrži 15 mg verteporfina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Laktoza hidrat, dimiristoilfosfatidilkolin, fosfatidilglicerol iz jaja, askorbilpalmitat, butilhidroksitoluen (E321).

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za otopinu za infuziju

1 bočica s praškom.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Ne otapati u otopini natrijeva klorida.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu u venu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Rok valjanosti nakon pripreme otopine za primjenu i razrjeđivanja: vidjeti uputu o lijeku.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Bočica i sva rekonstituirana otopina preostala nakon jednokratne uporabe trebaju se ukloniti u skladu s lokalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/00/140/001

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA BOČICE
--

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Visudyne 15 mg prašak za otopinu za infuziju
verteporfin
Za primjenu u venu

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

Jedna bočica sadržava 15 mg verteporfina

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Visudyne 15 mg prašak za otopinu za infuziju verteporfin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Visudyne i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Visudyne
3. Kako primjenjivati Visudyne
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Visudyne
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Visudyne i za što se koristi

Što je Visudyne

Visudyne sadrži djelatnu tvar verteporfin, koja se aktivira svjetlošću lasera u terapiji koju nazivamo fotodinamskom terapijom. Kada primete infuziju Visudynea, ona se distribuira po Vašem tijelu preko krvnih žila, uključujući krvne žile u stražnjem dijelu oka. Kada se svjetlost lasera usmjeri na oko, Visudyne se aktivira.

Za što se Visudyne koristi

Visudyne se koristi za liječenje vlažnog oblika senilne makularne degeneracije i patološke kratkovidnosti.

Te bolesti dovode do gubitka vida. Uzrok gubitka vida su nove krvne žile (neovaskularizacija žilnice) koje oštećuju mrežnicu (fotosenzibilnu membranu kojom je prekriven stražnji dio oka). Postoje dvije vrste neovaskularizacije žilnice: klasična i prikrivena.

Visudyne se koristi za liječenje uglavnom klasične neovaskularizacije žilnice u odraslih bolesnika sa senilnom makularnom degeneracijom, kao i za liječenje svih vrsta neovaskularizacije žilnice u odraslih osoba s patološkom kratkovidnošću.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Visudyne

Nemojte primjenjivati Visudyne

- ako ste **alergični** na verteporfin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako imate **porfiriju** (rijedak poremećaj koji može pojačati osjetljivost na svjetlost).
- ako imate teško **oštećenje jetre**.

Ako se išta od toga odnosi na vas, **obratite se svojem liječniku. Ne biste smjeli primati Visudyne.**

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite Visudyne

- **Ako osjetite bilo kakve probleme vezano uz infuziju ili simptome tijekom ili nakon liječenja** kao što su bol u prsnom košu, znojenje, omaglica, osip, zadihanost, navala crvenila,

nepravilni otkucaji srca ili napadaji, molimo Vas da odmah obavijestite svojeg liječnika ili medicinsku sestru, jer infuziju možda treba prekinuti i Vaše stanje hitno liječiti. Problemi vezani uz infuziju mogu također uključivati i iznenadni gubitak svijesti.

- **Ako imate bilo kakvih teškoća s jetrom ili začepljenje žučovoda**, molimo Vas da obavijestite svojeg liječnika prije početka terapije Visudyneom.
- **Ako tijekom infuzije Visudyne istječe mimo vene**, osobito ako je zahvaćeno područje izloženo svjetlosti, to može izazvati bol, oticanje, plikove i promjenu boje kože na mjestu istjecanja lijeka. Ako se to dogodi, infuziju treba odmah prekinuti, na kožu staviti hladan oblog i dobro ju zaštititi od svjetlosti, sve dok ponovno ne poprimi uobičajenu boju. Možda ćete morati uzeti lijek protiv bolova.
- **Ako primete Visudyne, biti ćete osjetljivi na svjetlost tijekom 48 sati nakon primjene lijeka.** Za to vrijeme morate izbjegavati izlaganje izravnoj sunčevoj svjetlosti, jakoj sobnoj svjetlosti, poput one u solarijima, svjetlosti halogene svjetiljke, svjetlosti jakih svjetiljaka kakve koriste kirurzi i stomatolozi te svjetlosti medicinskih proizvoda koji emitiraju svjetlost, poput pulsniha oksimetara. Morate li izaći na danje svjetlo unutar 48 sati nakon liječenja, oči morate zaštititi tamnim sunčanim naočalama, a kožu prikladnom odjećom. Sredstva za zaštitu kože od sunca ne pružaju zaštitu. Uobičajeno sobno svjetlo ne šteti.
- **Nemojte boraviti u mraku**, jer izlaganje uobičajenom sobnom svjetlu pomaže bržem oporavku od djelovanja Visudynea.
- **Ako nakon liječenja imate bilo kakvih problema**, o tome obavijestite svog liječnika.

Drugi lijekovi i Visudyne

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova, jer mogu povećati Vašu osjetljivost na svjetlost:

- tetraciklini ili sulfonamidi (kojima se liječe bakterijske infekcije),
- fenotijazini (kojima se liječe psihijatrijski poremećaji ili mučnina i povraćanje),
- sulfonilureja (kojom se liječi šećerna bolest),
- lijekovi kojima se snižava koncentracija šećera u krvi,
- tiazidni diuretici (kojima se snižava visoki krvni tlak),
- grizeofulvin (kojim se liječe gljivične infekcije),
- blokatori kalcijevih kanala (kojima se liječe visoki krvni tlak, angina i abnormalni srčani ritmovi),
- antioksidansi kao što su betakaroten ili lijekovi koji mogu ukloniti ili inaktivirati slobodne radikale (kao što su dimetilsulfoksid (DMSO), format, manitol i alkohol),
- vazodilatatori (kojima se proširuju krvne žile uslijed opuštanja glatkih mišića),
- ili, ako primete terapiju zračenjem,

Trudnoća i dojenje

- Ima vrlo malo iskustva o primjeni Visudynea u trudnica. Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Visudyne se smije koristiti samo uz suglasnost vašeg liječnika.
- Verteporfin u manjim količinama ulazi u mlijeko liječenih žena. Molimo obavijestite svojeg liječnika ako dojite. On/ona će odlučiti biste li trebali primati Visudyne. Preporučuje se da, ako primete Visudyne, nakon primjene lijeka prekinete dojenje na 48 sati.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nakon liječenja Visudyneom mogu se javiti određeni problemi s vidom, kao što su poremećen ili oslabljen vid, što može biti privremeno. Ako Vam se to dogodi, ne smijete upravljati vozilima ni strojevima, sve dok se vid ne popravi.

Visudyne sadrži male količine butilhidroksitoluena (E321)

Ovaj sastojak nadražuje oči, kožu i sluznicu. **Ako dođete u izravan kontakt s Visudyneom, morate ga odmah temeljito isprati vodom.**

3. Kako primjenjivati Visudyne

Liječenje Visudyneom je dvodjelni postupak.

- Prvo će Vaš liječnik ili ljekarnik pripremiti infuzijsku otopinu Visudyne. Liječnik ili medicinska sestra dat će Vam lijek u venu putem dripa (intravenske infuzije).
- Drugi je korak aktivacija Visudyne u oku 15 minuta nakon početka infuzije. Liječnik će Vam na oko staviti posebnu kontaktnu leću i osvijetliti oko posebnim laserom. To će trajati 83 sekunde, tijekom kojih će oko primiti dozu laserske svjetlosti potrebnu za aktivaciju Visudyne. Tijekom tog vremena morate se pridržavati liječničkih uputa i paziti da oči miruju.

Ukoliko je potrebno, liječenje Visudyneom može se ponavljati svaka tri mjeseca, a najviše 4 puta godišnje.

Primjena u djece

Visudyne je namijenjen isključivo odraslim bolesnicima i nije indiciran za primjenu u djece.

Ako primijenite više Visudyne nego što ste trebali

Predoziranje Visudyneom može produžiti vrijeme tijekom kojeg ćete biti osjetljivi na svjetlost i možda će biti potrebno da se pridržavate uputa o zaštiti koje se nalaze u dijelu 2 i dulje od 48 sati. Liječnik će Vas savjetovati o tome.

Predoziranost Visudyneom i svjetlost u tretiranom oku mogli bi imati za posljedicu jako slabljenje vida.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Neke nuspojave mogu biti ozbiljne:

Često (pojavljuju se u najviše 1 na 10 osoba)

- **Poremećaji oka:** jako slabljenje vida (gubitak 4 retka ili više u roku od 7 dana nakon liječenja), smetnje vida kao što su zamagljen, maglovit ili nejasan vid, bljeskovi svjetla, oslabljen vid ili promjene vidnog polja u liječenom oku kao što su sive ili tamne sjene, slijepe točke ili crne točke.
- **Opći poremećaji:** Preosjetljivost (alergijske reakcije), sinkopa (nesvjestica), glavobolja, ošamućenost, nedostatak zraka.

Manje često (pojavljuju se u najviše 1 na 100 osoba)

- **Poremećaji oka:** krvarenje mrežnice ili u tekućini u staklovini (prozirna tvar nalik gelu koja ispunjava očnu jabučicu iza leća), oticanje ili zadržavanje tekućine u mrežnici i odvajanje mrežnice u liječenom oku.
- **Nuspojave na mjestu uboda:** kao i s drugim vrstama injekcija, u nekih se bolesnika javilo krvarenje na mjestu injekcije, promjena boje kože i preosjetljivost. Ako se to Vama dogodi, taj će dio kože biti osjetljiviji na svjetlost sve dok zelena boja kože ne nestane.
- **Opći poremećaji:** osip, urtikarija, svrbež

Rijetko (pojavljaju se u najviše 1 na 1000 osoba)

- **Poremećaji oka:** nedostatna cirkulacija krvi u mrežnici ili žilnici (žilni sloj oka) liječenog oka.
- **Opći poremećaji:** lose osjećanje.

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

- **Poremećaji oka:** rupture u obojenom sloju mrežnice, oticanje ili zadržavanje tekućine u makuli.
- **Opći poremećaji:** zabilježene su vazovagalne reakcije (nesvjestica), znojenje, navalu crvenila ili promjene krvnog tlaka. U rijetkim slučajevima vazovagalne i reakcije preosjetljivosti mogu biti teške i potencijalno uključivati napadaje.
- **Srčani udar** je zabilježen, osobito u bolesnika s bolesti srca u anamnezi, ponekad u roku od 48 sati nakon liječenja Visudyneom. U slučaju sumnje na srčani udar, odmah potražite liječničku pomoć.
- **Lokalizirano odumiranje kožnog tkiva (nekroza).**

Ako osjetite bilo kojih od sljedećih simptoma, **odmah obavijestite svojeg liječnika.**

Ostale nuspojave:

Često (pojavljaju se u najviše 1 na 10 osoba)

- **Nuspojave povezane s mjestom injiciranja:** kao i s drugim vrstama injekcija, u nekih se bolesnika javila bol, oticanje, upala i istjecanje iz mjesta injiciranja.
- **Opći poremećaji:** mučnina, reakcije slične opeklinama od sunca, umor, reakcija povezana s injiciranjem, koja se primarno javlja kao bol u prsnoj koži ili leđima i povišene vrijednosti kolesterola.

Manje često (pojavljaju se u najviše 1 na 100 osoba)

- **Opći poremećaji:** bol, povišeni krvni tlak, pojačani osjet i vrućica.

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

- **Nuspojave povezane s mjestom injiciranja:** kao i s drugim vrstama injekcija, u nekih se bolesnika pojavljuju mjehurići.
- **Opći poremećaji:** promjene u frekvenciji rada srca. Reakcija povezana s injiciranjem, a koja se može širiti i u druga područja uključujući, među ostalim, zdjelicu, ramena ili prsni koš.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Visudyne

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i bočici iza oznake „Rok valjanosti/EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C. Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni je dokazana tijekom 4 sata pri 25°C. S mikrobiološkog stajališta, lijek treba primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika i normalno ne smiju biti dulji od 4 sata ispod 25°C, zaštićeno od svjetlosti.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Visudyne sadrži

- Djelatna tvar je verteporfin. Svaka bočica sadrži 15 mg verteporfina. Nakon pripreme otopine za primjenu 1 ml sadrži 2 mg verteporfina. 7,5 ml pripremljene otopine sadrži 15 mg verteporfina.
- Drugi sastojci su dimiristoilfosfatidilkolin, fosfatidilglicerol iz jaja, askorbilpalmitat, butilhidroksiltoluen (E321) i laktoza hidrat.

Kako Visudyne izgleda i sadržaj pakiranja

Visudyne se isporučuje kao prašak tamnozeleno do crne boje u prozirnoj staklenoj bočici. Prašak se prije primjene priprema u vodi kako bi se dobila neprozirna tamnozeleno otopina.

Visudyne je dostupan u pakiranjima koja sadrže 1 bočicu praška.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Njemačka

Proizvođač

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

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 23-24
17489 Greifswald
Njemačka

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Drugi izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Visudyne treba rekonstituirati u 7,0 ml vode za injekcije, kako bi se dobilo 7,5 ml otopine koncentracije 2,0 mg/ml. Rekonstituirani Visudyne je neprozirna tamnozeleno otopina. Preporučuje se vizualno pregledati rekonstituirani Visudyne prije primjene, kako bi se provjerilo da nema čestica ni promjene boje. Za dozu od 6 mg/m² tjelesne površine (doza preporučena za liječenje), potrebnu količinu otopine Visudynea treba razrijediti s 5%-tnom (50 mg/ml) otopinom glukoze za infuziju do konačnog volumena od 30 ml. Otopina natrijeva klorida se ne smije koristiti. Preporučuje se uporaba standardnog filtera infuzijske linije s hidrofilnim membranama (npr. polietersulfon) i promjerom pora većim od 1,2 µm.

Za uvjete čuvanja, molimo pogledajte dio 5 u ovoj uputi.

Bočica i sva rekonstituirana otopina preostala nakon jednokratne uporabe trebaju se ukloniti.

Ako se materijal prolije, treba ga obrisati vlažnom krpom. Treba izbjegavati dodir s očima i kožom. Preporučuje se korištenje gumenih rukavica i zaštita očiju. Sav materijal treba ukloniti u skladu s propisima za zbrinjavanje opasnog otpada.