

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Visudyne 15 mg milteliai infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename flakone yra 15 mg verteporfino (*Verteporfinum*).

Po ištirpinimo 1 ml tirpalo yra 2 mg verteporfino. 7,5 ml tirpalo yra 15 mg verteporfino.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai infuziniam tirpalui

Tamsiai žalios - juodos spalvos milteliai.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Visudyne skirtas gydyti

- suaugusiuosius, kuriems yra eksudacinė (šlapioji) senatvinė tinklainės dėmės degeneracija (*age-related macular degeneration*, AMD) su vyraujančia klasikine poduobutine gyslainės neovaskuliarizacija (*choroidal neovascularisation*, CNV) arba
- suaugusiuosius su poduobutine gyslainės neovaskuliarizacija dėl patloginės miopijos.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Visudyne gali skirti tik oftalmologas, turintis patirties kaip gydyti pacientus, kuriems yra senatvinė tinklainės dėmės degeneracija ar patloginė miopija.

Dozavimas

Suaugusiesiems, įskaitant senyvus asmenis (>65 metų)

Fotodinaminis gydymas (*Photodynamic Therapy*, PDT) Visudyne yra dviejų dalių procesas:

Pirmasis žingsnis yra 10 minučių intraveninė 6 mg/m² kūno paviršiaus ploto Visudyne dozės, praskiestos 30 ml infuzinio tirpalo, infuzija (žr. 6.6 skyriuje).

Antrasis žingsnis yra Visudyne aktyvinimas šviesa po 15 minučių nuo infuzijos pradžios (žr. „Vartojimo metodas“).

Paciento būklę būtina kartotinai vertinti kas 3 mėnesius. Pasikartojus CNV (poduobutinės gyslainės neovaskuliarizacijai), gydyti Visudyne galima iki 4 kartų per metus.

Antrosios akies gydymas Visudyne

Klinikinių duomenų, pagrindžiančių abiejų akių gydymą vienu metu, nėra. Tačiau, jeigu manoma, kad būtina gydyti ir antrąją akį, į ją šviesos spindulys turi būti nukreipiamas iš karto po to, kai buvo apšviesta pirmoji akis, bet ne vėliau kaip po 20 minučių nuo infuzijos pradžios.

Ypatingos populiacijos

Pacientams, kuriems yra kepenų veiklos sutrikimas

Reikia atidžiai apsvarstyti gydymo Visudyne skyrimą pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas arba tulžies takų obstrukcija. Vaisto vartojimo šiems pacientams patirties nėra. Gali padidėti verteporfino ekspozicija, kadangi preparato daugiausia išskiriama su tulžimi. Pacientams, kuriems yra nesunkus kepenų veiklos sutrikimas, verteporfino ekspozicija reikšmingai nepadidėja (žr. 5.2 skyrius „Biotransformacija“ ir „Eliminacija“), todėl jiems dozės koreguoti nereikia.

Visudyne nėra skirtas pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.3 skyrių).

Pacientams, kuriems yra inkstų veiklos sutrikimas

Visudyne vartojimas pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, netirtas. Tačiau farmakologinės preparato savybės nerodo, kad reikėtų kaip nors koreguoti jo dozę (žr. 5.2 skyrius „Biotransformacija“ ir „Eliminacija“).

Vaikų populiacija

Visudyne saugumas ir veiksmingumas vaikų populiacijoje neištirti. Visudyne vaikams neskiriamas.

Vartojimo metodas

Šis vaistinis preparatas skiriamas tik intraveninės infuzijos būdu.

Visudyne aktyvinimui šviesa naudojamas diodinis lazeris, generuojantis nešiluminį raudonos šviesos spindulį (bangos ilgis – $689 \text{ nm} \pm 3 \text{ nm}$), nukreipiamą per plyšinėje lempos įmontuotą pluoštinį optinį prietaisą ir atitinkamą kontaktinį lęšį. Taikant rekomenduojamą 600 mW/cm^2 šviesos intensyvumą, pakanka 83 sekundžių reikiamai 50 J/cm^2 šviesos dozei nukreipti.

Didžiausia gyslainės neovaskulinio pažeidimo linijinė dimensija nustatoma naudojant fluoresceino angiografiją ir dugno fotografiją. Rekomenduojama naudoti kameras, didinančias 2,4–2,6 karto. Gydomoji dėmė turi dengti visas naujas kraujagysles, kraują ir (ar) blokuotą fluorescenciją. Kad būtų gydomi ir blogai atskiriami pažeidimo kraštai, aplink matomą pažeidimą reikia papildomai pridėti $500 \mu\text{m}$ kraštą. Gydomosios dėmės nosinis kraštas turi būti mažiausiai $200 \mu\text{m}$ nutolęs nuo optinio disko smilkininio krašto. Klinikinių tyrimų metu didžiausias dėmės dydis per pirmąjį gydymą buvo $6\ 400 \mu\text{m}$. Jei pažeidimas didesnis negu didžiausia gydomoji dėmė, reikia švitinti didžiausią įmanomą aktyvaus pažeidimo plotą.

Geriausiam gydymo poveikiui pasiekti svarbu laikytis anksčiau nurodytų rekomendacijų.

Vaistinio preparato ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Be to, Visudyne negalima skirti pacientams, kuriems yra porfirija, ir tiems, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.2 skyrių „Pacientams, kuriems yra kepenų veiklos sutrikimas“).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Padidėjęs jautrumas šviesai ir apsauga nuo šviesos

Visudyne vartojantys pacientai bus jautrūs šviesai 48 valandas po infuzijos. Per šį laikotarpį jie turi saugoti neuždengtą odą, akis ir kitus organus nuo tiesioginių saulės spindulių ar ryškios patalpų šviesos, pvz., soliariumo šviesos, ryškios halogeninės šviesos ar stipraus operacinės ar dantų chirurgo kabineto apšvietimo. Taip pat 48 valandas po Visudyne vartojimo reikia vengti ilgesnio šviesą sklaidžiančių medicinos prietaisų, pvz., pulsinių oksimetrų, šviesos poveikio.

Pacientas, kuriam reikia išeiti į dienos šviesą per pirmąsias 48 valandas po gydymo, privalo apsaugoti odą apsauginiais drabužiais, o akis – tamsiais akiniais. Apsauginės priemonės nuo ultravioletinių spindulių neapsaugo nuo fotosensibilizacijos reakcijų.

Įprastinė patalpų šviesa yra saugi. Pacientui nereikia būti tamsoje, jį reikia padirginti nesaugoti odos nuo įprastinės patalpų šviesos, kuri padės greičiau vaistiniam preparatui išsiskirti pro odą vykstant vadinamajam fotobalinimui.

Vartojimas pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimas ar tulžies takų obstrukcija

Būtina kruopščiai įvertinti, ar Visudyne gydyti pacientus, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų nepakankamumas ar tulžies latakų obstrukcija, nes nėra patirties gydant tokius asmenis. Kadangi verteporfino daugiausia išskiriama su tulžimi, gali padidėti jo ekspozicija.

Ryškaus regos pablogėjimo rizika

Pacientų, kuriems per vieną savaitę po gydymo labai pablogėjo rega (atitinka 4 eilutes ar daugiau), kartotinai gydyti negalima, bent jau tol, kol rega sugrįš iki lygio, buvusio prieš gydymą, ir tik tada, kai gydytojas kruopščiai įvertins galimą tolesnio gydymo naudą bei riziką.

Infuzinio tirpalo ekstravazacija

Visudyne ekstravazacija, ypač jei pažeista vieta neapsaugota nuo šviesos, gali sukelti stiprų injekcijos vietos skausmą, uždegimą, tinimą, pūslių atsiradimą ar spalvos pokytį. Skausmui malšinti kartais prireikia analgetikų. Taip pat gauta pranešimų apie lokalizuotos injekcijos vietos (odos) nekrozės atvejus po ekstravazacijos. Įvykus ekstravazacijai, infuziją nedelsiant sustabdyti. Pažeistą vietą saugoti nuo tiesioginės ryškios šviesos, kol išnyks tinimas ir sunormalės odos spalva, ant injekcijos vietos uždėti šaltą kompresą. Ekstravazacijai išvengti prieš Visudyne infuziją būtina įstatyti laisvai pratekamą intraveninę sistemą ir ją stebėti. Infuzijai pasirinkti didžiausią rankos veną (geriausiai priekinę alkūnės), nelašinti į mažas nugarinės plaštakos srities venas.

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Gali būti krūtinės skausmas, vazovaginių ir padidėjusio jautrumo reakcijų, susijusių su Visudyne infuzija. Ir vazovaginės, ir padidėjusio jautrumo reakcijos pasireiškia bendraisiais požymiais, pvz., alpimu, prakaitavimu, galvos svaigimu, bėrimu, dusuliu, raudonių ir pakitusiu kraujospūdžiu bei širdies ritmu. Retkarčiais šios reakcijos gali būti sunkios ir sukelti traukulius. Visudyne infuzijos metu pacientą būtina atidžiai stebėti.

Pacientams, vartojantiems Visudyne, pasireiškė anafilaksinių reakcijų. Jei infuzijos metu arba po jos atsiranda anafilaksinė ar kitokia sunki alerginė reakcija, Visudyne vartojimą reikia nedelsiant nutraukti ir pradėti tinkamą gydymą.

Anestezija

Nėra klinikinių duomenų apie Visudyne vartojimą anestezuojamiems pacientams. Kiaulėms, kurioms buvo taikoma sedacija ar anestezija, gerokai didesnės negu rekomenduojamos žmogui Visudyne dozės, sušvirkštos boliusu, sukėlė sunkių hemodinamikos efektų, iš jų ir mirtį, galbūt dėl aktyvinamo komplemento. Prieš dozę vartojamas difenhidraminas sumažina šiuos efektus, todėl manoma, kad šiam procesui gali turėti įtakos histaminas. Šio poveikio nestebėta sąmoningoms, sedacijos nepatyrusioms kiaulėms ar bet kurios rūšies gyvūnams bei žmogui. Daugiau kaip 5 kartus didesnė negu didžiausia gydomų pacientų verteporfino koncentracija plazmoje mažai aktyvina komplementą žmogaus kraujyje *in vitro*. Klinikinių tyrimų metu nestebėtas kliniškai svarbus komplemento aktyvinimas, tačiau vaisto naudojimo medicinos praktikoje metu pasitaikė anafilaksinių reakcijų.

Pacientą Visudyne infuzijos metu būtina atidžiai stebėti, o skirti bendrąją anesteziją šios infuzijos metu reikia labai atsargiai.

Kitos būklės

Visudyne sudėtyje yra nedaug butilinto hidroksitolueno (E321), kuris gali sudirginti akis, odą ir gleivines. Todėl preparatui tiesiogiai patekus į akis, ant odos ar gleivinių, jį būtina gausiai nuplauti vandeniu.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Žmonėms sąveikos tyrimų neatlikta.

Kiti fotosensibilizuojantys preparatai

Kartu vartojami kiti fotosensibilizuojantys vaistiniai preparatai (pvz., tetraciklinai, sulfonamidai, fenotiazinai, sulfanilslapalo dariniai, hipoglikeminiai vaistiniai preparatai, tiazidų grupės diuretikai ir grizeofulvinas) gali padidinti fotosensibilizacijos reakcijų riziką. Todėl Visudyne reikia atsargiai vartoti kartu su kitais fotosensibilizuojančiais vaistiniais preparatais (žr. 4.4 skyrių „Padidėjęs jautrumas šviesai ir apsauga nuo šviesos“).

Preparatai, kurie didina verteporfino prasiskverbimą pro kraujagyslių endotelį

Žinoma, kad tokie preparatai, kaip kalcio kanalų blokatoriai ir polimiksinas B, bei radioterapija pakeičia kraujagyslių endotelio funkciją. Nepaisant klinikinių įrodymų trūkumo, tačiau remiantis teoriniais duomenimis, kartu vartojant šių preparatų gali padidėti verteporfino prasiskverbimas į audinius.

Laisvuosius radikalus sujungiantys preparatai

Nors klinikinių įrodymų nėra, tačiau teoriniai duomenys rodo, kad antioksidantai (pvz., beta karotinas) ir laisvuosius radikalus sujungiantys vaistiniai preparatai (pvz., dimetilsulfoksidas (DMSO), formatas, manitolis arba alkoholis) gali sujungti verteporfino aktyvuotus deguonies atomus, todėl gali sumažėti verteporfino veiksmingumas.

Vaistiniai preparatai, kurie slopina kraujagyslių okliuziją

Kraujagyslių okliuzija yra svarbiausias verteporfino veikimo mechanizmas, todėl yra teorinė galimybė, kad kraujagysles plečiantys preparatai ir preparatai, kurie slopina krešulių susidarymą bei trombocitų agregaciją (pvz., tromboksano A2 inhibitoriai), gali slopinti verteporfino poveikį.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Klinikinių duomenų apie verteporfino vartojimą nėštumo metu nėra. Atliekant tyrimus su gyvūnais, teratogeninis poveikis atsirado vienos rūšies gyvūnams (žiurkėms) (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas. Visudyne nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus (skirti tik tada, kai nauda pateisina galimą riziką vaisiui).

Žindymas

Verteporfino ir jo dirgšties metabolito nedideliais kiekiais patenka į motinos pieną. Todėl jo negalima skirti žindymams arba kūdikio nežindyti 48 valandas po vaisto vartojimo.

Vaisingumas

Duomenų apie verteporfino poveikį žmonių vaisingumui nėra. Atliktų ikiklinikinių tyrimų duomenimis, gyvūnų vaisingumo sutrikimų ir genotoksinio poveikio nepastebėta (žr. 5.3 skyrių). Klinikinis šių duomenų aktualumas nežinomas. Vaisingo amžiaus pacientus reikia įspėti dėl duomenų apie verteporfino poveikį žmonių vaisingumui nebuvimo, o Visudyne reikėtų skirti tik kiekvienam pacientui atskirai įvertinus preparato riziką ir naudą.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Po gydymo Visudyne pacientams gali laikinai sutrikti rega, pvz., gali būti nenormali ar susilpnėjusi rega, akimado defektai, kurie gali trikdyti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Kol yra šių simptomų, negalima vairuoti ar valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Dauguma nepageidaujamų reakcijų buvo nesunkios ar vidutinio sunkumo ir laikinos. Patologine miopija sergantiems pacientams pasireiškę nepageidaujami reiškiniai buvo panašūs į nepageidaujamus reiškinius, pasireiškusius pacientams, kuriems yra AMD.

Dažniausios Visudyne (verteporfino infuzinio tirpalo) sukeltos nepageidaujamos reakcijos, apie kurias gauta pranešimų, yra injekcijos vietos reakcijos (įskaitant skausmą, edemą, uždegimą, ekstravazaciją, bėrimą, kraujosruvą, pasikeitusią odos spalvą) ir regos sutrikimai (įskaitant neryškų, miglotą matymą, fotopsiją, susilpnėjusį regos aštrumą, akimado defektus, pvz., skotomą ir juodas dėmes).

Toliau išvardijamos nepageidaujamos reakcijos, kurios laikomos galimai susijusios su gydymu Visudyne. Nepageidaujamos reakcijos išvardijamos pagal organų sistemų klases ir pasireiškimo dažnį, naudojant tokius dažnio apibūdinimus: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai reti ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

Imuninės sistemos sutrikimai	
Dažni	Padidėjusio jautrumo reakcijos ¹ .
Dažnis nežinomas	Anafilaksinė reakcija.
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Dažni	Hipercholesterolemija.
Nervų sistemos sutrikimai	
Dažni	Apalpinimas, galvos skausmas, galvos svaigimas ¹ .
Nedažni	Hiperestezija.
Dažnis nežinomas	Vazovagalinės reakcijos ¹ .
Akių sutrikimai	
Dažni	Ryškiai pablogėjęs regos aštrumas ² , regos sutrikimas, pavyzdžiui, susilpnėjęs regos aštrumas, neryškus, miglotas matymas ar fotopsija, akimado defektai (pavyzdžiui, skotoma, pilkos ar tamsios aureolės ir juodos dėmės).
Nedažni	Tinklainės atšoka, kraujosruvos į tinklainę, kraujosruvos į stiklakūnį, tinklainės edema.
Reti	Tinklainės išemija (tinklainės ar gyslainės kraujagyslių perfuzijos išnykimas).
Dažnis nežinomas	Tinklainės pigmentinio epitelio įplyšimas, geltonosios dėmės edema.

Širdies sutrikimai

Dažnis nežinomas	Miokardo infarktas ³ .
------------------	-----------------------------------

Kraujagyslių sutrikimai

Nedažni	Hipertenzija.
---------	---------------

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai

Dažni	Dusulys ¹ .
-------	------------------------

Virškinimo trakto sutrikimai

Dažni	Pykinimas.
-------	------------

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Dažni	Padidėjusio jautrumo šviesai reakcija ⁴ .
-------	--

Nedažni	Išbėrimas, dilgėlinė, niežulys ¹ .
---------	---

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Dažni	Injekcijos vietos skausmas, injekcijos vietos edema, injekcijos vietos uždegimas, injekcijos vietos ekstravazacija, astenija.
-------	---

Nedažni	Padidėjęs injekcijos vietos jautrumas, injekcijos vietos kraujosruva, pakitusi odos spalva injekcijos vietoje, karščiavimas, skausmas.
---------	--

Reti	Bendras negalavimas ¹ .
------	------------------------------------

Dažnis nežinomas	Pūslelių susidarymas injekcijos vietoje, injekcijos vietos nekrozė.
------------------	---

Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos

Dažni	Su infuzija susijęs krūtinės skausmas ⁵ , su infuzija susijusi reakcija, dažniausia pasireiškianti nugaros skausmu ^{5,6} .
-------	--

¹ Pranešta apie vazovagalių reakcijų ir padidėjusio jautrumo reakcijų atvejus, susijusių su Visudyne infuzija. Bendrieji jų požymiai gali būti galvos skausmas, negalavimas, sinkopė, sustiprėjęs prakaitavimas, galvos svaigimas, bėrimas, dilgėlinė, niežulys, dusulys, karščio pylimas ir pakitę kraujospūdis bei širdies susitraukimų dažnis. Retais atvejais šios reakcijos gali būti sunkios ir sukelti traukulius.

² Ryškiai pablogėjęs regos aštrumas, atitinkantis 4 eilutes ar daugiau, per septynias dienas po gydymo pasireiškė 2,1 % verteporfinu gydytų pacientų placebo kontroliuojamų III fazės akių ligų klinikinių tyrimų metu ir mažiau kaip 1 % pacientų – nekontroliuojamų klinikinių tyrimų metu. Šis reiškinys dažniausiai pasireiškė AMD (senatvine dėmės degeneracija) sergantiems pacientams, kuriems yra slaptas (4,9 %) ar neryškus klasikinis CNV pažeidimas, ir nestebėtas placebo vartojusiems pacientams. Kai kuriems pacientams rega iš dalies atsistatė.

³ Gauta pranešimų apie miokardo infarkto atvejus, ypatingai anksčiau širdies ir kraujagyslių ligomis sirgusiems pacientams, kurie kartais pasireiškė per 48 valandas po vaisto infuzijos.

⁴ Padidėjusio jautrumo šviesai reakcijos (2,2 % pacientų ir <1 % Visudyne gydymo kursų) pasireiškė kaip saulės nudegimas po saulės spindulių poveikio, paprastai per 24 valandas po Visudyne vartojimo. Šių reakcijų galima išvengti laikantis apsaugos nuo padidėjusio jautrumo šviesai priemonių, nurodytų 4.4 skyriuje.

⁵ Su infuzija susijęs nugaros ir krūtinės skausmas, kuris gali plisti į kitas sritis, įskaitant dubenį, peties juostą ar krūtinės ląstą, bei kitur.

⁶ Dažnesnis nugaros skausmas gydymo Visudyne grupės pacientams infuzijos metu nebuvo susijęs su jokiais hemolizės ar alerginės reakcijos požymiais; ir iki infuzijos pabaigos jis paprastai išnykdavo.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Vaistinio preparato ir (arba) šviesos perdozavimas gali sukelti gydamos akies neselektyvų normalių tinklainės kraujagyslių kraujotakos išnykimą ir labai pabloginti regą.

Dėl vaistinio preparato perdozavimo gali pailgėti laikotarpis, kurio metu pacientas būna jautrus šviesai. Tuomet jis turėtų ilgiau, atsižvelgiant į dozę, saugoti odą ir akis nuo tiesioginių saulės spindulių ar ryškios patalpų šviesos.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistai akių ligoms gydyti, vaskuliarizaciją slopinantys vaistai, ATC kodas – S01LA01

Veikimo mechanizmas

Verteporfinas, dar vadinamas benzoporfirino monorūgštiniu dariniu (BPD-MA), yra vienodai aktyvių regioizomerų BPD-MA_C ir BPD-MA_D mišinys santykiu 1:1. Jis yra vaistinis preparatas, įjautrinantis šviesai (fotosensibilizatorius).

Verteporfinas, vartojamas kliniškai rekomenduojamomis dozėmis, nėra citotoksiškas. Jis sudaro citotoksinius junginius tik po aktyvinimo šviesa ir dalyvaujant deguoniui. Kai porfirinų absorbuojama energija perduodama deguoniui, susidaro labai reaktyvių, trumpai gyvuojančių singletinio deguonies atomų. Singletinio deguonies atomai pažeidžia biologines struktūras difuzijos ribose, sukelia vietinį kraujagyslių nepralaidumą, ląstelių pažeidimą ir tam tikromis sąlygomis ląstelių žūtį.

PDT (fotodinaminio gydymo) selektyvumas vartojant verteporfiną, greta lokalaus apšvitinimo, yra pagrįstas selektyviu ir greitai verteporfino patekimu į greitai proliferuojančias ląsteles, įskaitant gyslainės kraujagyslių endotelį, ir kaupimusi jose.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Senatvinė tinklainės dėmės degeneracija su vyraujančiu klasikiniu poduobutiniu pažeidimu

Visudyne buvo tirtas dviejų randomizuotų, placebo kontroliuojamų, dvigubai slaptų, daugiacentrių tyrimų metu (BPD OCR 002 A ir B arba senatvinės tinklainės geltonosios dėmės degeneracijos fotodinaminis gydymas (*Treatment of Age-related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy*) [TAP]). Iš viso dalyvavo 609 pacientai (402 – Visudyne, 207 – placebo grupėje).

Tyrimo tikslas buvo nustatyti ilgalaikį fotodinaminio gydymo verteporfinu efektyvumą ir saugumą stabdant regos aštrumo mažėjimą pacientams, kuriems yra poduobutinė gyslainės neovaskuliarizacija dėl senatvinės tinklainės geltonosios dėmės degeneracijos.

Pagrindinis efektyvumo kintamasis buvo pacientų, kuriems gautas efektas, rodiklis, nustatytas pagal dalį (procentą) tiriamųjų, kurie neteko mažiau kaip 15 raidžių (atitinka 3 eilutes) regos aštrumo nuo pradinio lygio (nustatoma EDTRS lentelėmis), praėjus 12 mėnesių.

Toliau nurodyti įtraukimo kriterijai, pagal kuriuos skirtas gydymas: vyresni kaip 50 metų pacientai, antrinė CNV dėl AMD, klasikiniai CNV pažeidimo komponentai (apibūdinami gerai atskiriamu fluorescenciniu plotu angiografijoje), poduobutinė CNV (apima geometrinį neovaskuliarinės duobutės zonos centrą), klasikinės ir slaptosios CNV plotas $\geq 50\%$ bendrojo pažeidimo ploto, didžiausias linijinis viso pažeidimo matmuo ≤ 9 MPS (*Macular Photocoagulation Study*) disko ploto ir geriausiai koreguotas gydytos akies regos aštrumas nuo 34 iki 73 raidžių (t.y. maždaug 20/40 ir 20/200). Galėjo būti slapstasis CNV pažeidimas (neryškiai atskirtas fluorescencinis plotas angiogramoje).

Tyrimai rodo, kad 12-ąjį mėnesį Visudyne buvo statistiškai patikimai efektyvesnis negu placebo vertinant pacientų, kuriems gautas gydymo efektas, dalį. Tyrimai parodė 15 % skirtumą tarp tirtųjų grupių (61 % Visudyne gydytiems pacientams lyginant su 46 % placebo vartojusiems pacientams, $p<0,001$, ITT analizė). Šis 15 % skirtumas buvo patvirtintas po 24 mėnesių (53 % Visudyne lyginant su 38 % placebo, $p<0,001$).

Tikėtina, kad pacientams, kuriems vyrauja klasikinis CNV pažeidimas ($N=243$; Visudyne – 159, placebo – 84) gydymas bus naudingesnis. Po 12 mėnesių nustatyta 28 % skirtumas tarp tirtųjų grupių (67 % Visudyne gydytiems pacientams lyginant su 39 % placebo vartojusiems pacientams, $p<0,001$); šis poveikis išliko 24 mėnesius (59 % lyginant su 31 %, $p<0,001$).

Dėl TAP pratęsimo:

Po 24 mėnesių pacientai buvo toliau stebimi ir gydomi pagal poreikį nekontroliuojamo, atviro Visudyne ilgalaikio tyrimo pratęsimo metu ir gauti duomenys rodė, kad po 24 gydymo mėnesių gautas poveikis regėjimui gali išlikti iki 60 mėnesių.

Per TAP visų tipų pažeidimų tyrimą randomizuotos placebo kontroliuojamos stadijos metu pirmaisiais metais po diagnozės nustatymo gydyti reikėjo vidutiniškai 3,5 karto ir 2,4 karto antraisiais metais, o atviros pratęsimo stadijos metu – 1,3 trečiaisiais, 0,4 ketvirtaisiais ir 0,1 karto penktaisiais metais.

Jokių papildomų įspėjimų dėl saugumo nebuvo gauta.

Senatvinė dėmės degeneracija su slapčiuoju pažeidimu, be klasikinio pažeidimo

Preparato nauda pacientams, kuriems yra AMD su slapčiuoju poduobutine CNV bei neseniai buvusios ar esančios ligos progresavimo požymiais, nėra aiškiai įrodyta.

Du randomizuoti, placebo kontroliuojami, dvigubai akli, daugiacentriai 24 mėnesių tyrimai (BPD OCR 003 AMD arba verteporfino taikymas fotodinaminiam AMD gydymui [angl. *Verteporfin in Photodynamic Therapy-AMD VIP-AMD*] ir BPD OCR 013 arba Visudyne taikymas slapčiajam gyslainės neovaskuliarizacijai gydyti [angl. *Visudyne in Occult Choroidal Neovascularization VIO*]) buvo atlikti pacientams, sergantiems AMD, kuriems būdinga slaptoji CNV, be klasikinės poduobutinės CNV.

Į VIO tyrimą buvo įtraukti pacientai, kuriems būdinga slaptoji CNV, be klasikinės poduobutinės CNV su regos aštrumo rodikliu nuo 73 iki 34 raidžių (20/40-20/200), o pacientų, kuriems būdingi pažeidimai >4 MPS disko ploto, regėjimo aštrumas, atliekant pradinį įvertinimą, turėjo būti <65 raidės ($<20/50$). Į tyrimą buvo įtraukti 364 pacientai (244 – verteporfino, 120 – placebo grupėje). Pagrindiniai efektyvumo rodikliai buvo tokie pat kaip ir TAP tyrimo metu (žr. aukščiau), efektyvumo rodikliai papildomai nustatyti ir 24-ąjį mėnesį. Be to, buvo apibrėžtas dar vienas efektyvumo rodiklis: pacientų, kurių regos aštrumas, praėjus 12 ir 24 mėnesiams, pablogėjo mažiau kaip 30 raidžių (atitinka 6 eilutes), lyginant su pradiniu lygiu, dalis. Tyrimo metu nenustatyta jokių statistiškai patikimų pagrindinių efektyvumo rodiklių rezultatų 12-ąjį mėnesį (pacientų, kuriems gautas 15 raidžių efektas, buvo 62,7 % lyginant su 55,0 %, $p=0,150$; pacientų, kuriems gautas 30 raidžių efektas, buvo 84,0 % lyginant su 83,3 %, $p=0,868$) ar 24-ąjį mėnesį (pacientų, kuriems gautas 15 raidžių efektas, buvo 53,3 % lyginant su 47,5 %, $p=0,300$; pacientų, kuriems gautas 30 raidžių efektas, buvo 77,5 % lyginant su 75,0 %, $p=0,602$). Didesniam procentui pacientų, vartojusių Visudyne, lyginant su placebo vartojusių grupe, pasireiškė nepageidaujami reiškiniai (88,1 % lyginant su 81,7 %), susiję nepageidaujami reiškiniai (23,0 % lyginant su 7,5 %), reiškiniai, dėl kurių reikėjo nutraukti preparato vartojimą (11,9 % lyginant su 3,3 %) ir mirtį sąlygoję reiškiniai ($n=10$ [4,1 %] lyginant su $n=1$ [0,8 %]). Su gydymu susijusių mirties atvejų nestebėta.

Į VIP-AMD tyrimą buvo įtraukti pacientai, kuriems būdinga slaptoji CNV, be klasikinės poduobutinės CNV su regos aštrumo rodikliu >50 raidžių (20/100). Be to, į šį tyrimą buvo įtraukti pacientai, kuriems būdinga klasikinio pažeidimo CNV su regos aštrumo rodikliu >70 raidžių (20/40). Į tyrimą buvo įtraukti 339 pacientai (225 – verteporfino, 114 – placebo grupėje). Efektyvumo rodikliai buvo

tokie pat kaip ir TAP bei VIO tyrimuose (žr. aukščiau). Tyrimo 12-ąjį mėnesį nenustatyta statistiškai patikimų pagrindinių efektyvumo rodiklių rezultatų (pacientų, kuriems gautas efektas, buvo 49,3 % lyginant su 45,6 %, $p=0,517$). 24-ąjį mėnesį stebėtas 12,9 % statistiškai patikimas skirtumas Visudyne naudai lyginant su placebo (46,2 % lyginant su 33,3 %, $p=0,023$). Pacientams, kuriems buvo slaptoji be klasikinio pažeidimo CNV ($n=258$), nustatytas statistiškai patikimas 13,7 % skirtumas Visudyne naudai lyginant su placebo (45,2 % lyginant su 31,5 %, $p=0,032$). Didesniam procentui pacientų, vartojusių Visudyne, lyginant su placebo vartojusių grupe, pasireiškė nepageidaujami reiškiniai (89,3 % lyginant su 82,5 %), susiję nepageidaujami reiškiniai (42,7 % lyginant su 18,4 %) ir reiškiniai, dėl kurių reikėjo nutraukti preparato vartojimą (6,2 % lyginant su 0,9 %). Mažesniai procentai Visudyne vartojusių pacientų pasireiškė mirtį sąlygoję reiškiniai ($n=4$ [1,8 %] lyginant su $n=3$ [2,6 %]); su gydymu susijusių mirties atvejų nestebėta.

Patologinė miopija

Buvo atliktas vienas daugiacentris, dvigubai slaptas, placebo kontroliuojamas, randomizuotas tyrimas (BPD CCR 003 PM [VIP-PM]) pacientams, kuriems buvo poduobutinė gyslainės neovaskuliarizacija, sukelta patologinės miopijos. Iš viso tirta 120 pacientų (81 – Visudyne, 39 – placebo grupėje). Dozavimas ir kartotinis gydymas buvo toks pat kaip AMD tyrimų metu.

12-ąjį mėnesį teigiamas Visudyne poveikis pagrindiniam efektyvumo rezultatui (pacientų, kurių regos aštrumas sumažėjo mažiau kaip 3 eilutėmis, procentui) buvo 86 % Visudyne grupės pacientams ir 67 % placebo grupės pacientams, $p=0,011$. Pacientų, kurių regos aštrumas pablogėjo mažiau kaip 1,5 eilutės, vartojusių Visudyne buvo 72 %, placebo – 44 % ($p=0,003$).

24-ąjį mėnesį 79 % Visudyne gydytų pacientų ir 72 % placebo vartojusių pacientų regos aštrumas sumažėjo mažiau kaip 3 eilutėmis ($p=0,38$). Visudyne grupės pacientų, kurių regos aštrumas pablogėjo mažiau kaip 1,5 eilutės, buvo 64 %, placebo grupės – 49 % ($p=0,106$).

Tai rodo, kad klinikinė nauda ilginiui gali sumažėti.

Dėl VIP-PM pratęsimo:

Po 24 mėnesių pacientai buvo toliau stebimi ir gydomi pagal poreikį nekontroliuojamo, atviro Visudyne ilgalaikio tyrimo pratęsimo metu ir gauti duomenys rodė, kad po 24 gydymo mėnesių gautas poveikis regėjimui gali išlikti iki 60 mėnesių.

Per VIP-PM patologinės miopatijos tyrimą randomizuotos placebo kontroliuojamos stadijos metu pirmaisiais metais po diagnozės nustatymo gydyti reikėjo vidutiniškai 3,5 karto ir 1,8 karto antraisiais metais, o atviros pratęsimo stadijos metu – 0,4 trečiaisiais, 0,2 ketvirtaisiais ir 0,1 karto penktaisiais metais.

Jokių papildomų įspėjimų dėl saugumo nebuvo gauta.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Dviems verteporfino regioizomerams būdingos panašios pasiskirstymo ir eliminacijos farmakokinetinės savybės, todėl farmakokinetikos požiūriu abu izomerai vertinami kaip vienas verteporfinas.

Pasiskirstymas

Po 10 minučių 6 mg/m² ir 12 mg/m² kūno paviršiaus ploto dozės infuzijos tirtųjų pacientų C_{max} būna atitinkamai maždaug 1,5 µg/ml ir 3,5 µg/ml. Po 10 minučių 3-14 mg/m² kūno paviršiaus ploto dozės infuzijos nustatytas pasiskirstymo tūris buvo maždaug 0,60 l/kg nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai, o klirensas – maždaug 101 ml/h/kg. Didžiausia koncentracija plazmoje, kai yra C_{max} (iš karto po infuzijos) ir švitinimo metu, vartojant abi Visudyne dozes, atskiriems pacientams skyrėsi daugiausia 2 kartus.

Tiriant visą kraują, nustatyta, kad 90 % verteporfino yra susiję su plazma ir 10 % - su kraujo ląstelėmis, iš kurių labai mažai – su ląstelės membrana. Tiriant žmogaus plazmą, nustatyta, kad 90 % verteporfino yra susiję su lipoproteinų frakcija ir maždaug 6 % - su albuminu.

Biotransformacija

Verteporfino esterio grupę hidrolizuoja plazmos ir kepenų esterazės, todėl susidaro benzoporfirino darinio dirūgštis (BPD-DA). BPD-DA taip pat yra fotosensibilizatorius, tačiau jos sisteminė ekspozicija yra maža (5–10 % verteporfino ekspozicijos, dėl to galima daryti prielaidą, kad daugiausia išsiskiria nepakitusios veikliosios medžiagos). Tyrimai *in vitro* neparodė reikšmingo oksidacinio metabolizmo dalyvaujant citochromo P450 fermentams.

Eliminacija

Verteporfino vidutinis plazmos pusinės eliminacijos periodas yra apie 5–6 val.

Su žmogaus šlapimu išsiskiria mažiau kaip 1 % verteporfino kartu su BPD-DA. Tai rodo, kad daugiausia vaisto išsiskiria su tulžimi.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Ekspozicijos dydis ir didžiausioji koncentracija plazmoje yra proporcingi dozei, skiriant tarp 6 mg/m² ir 20 mg/m² kūno paviršiaus ploto dozės.

Specialios pacientų grupės

Senyvi pacientai (65 metų ir vyresni)

Nors vidutiniai C_{max} ir AUC rodikliai plazmoje senyviems pacientams, kurie vartojo verteporfino, yra didesni nei atitinkami rodikliai jaunesniems sveikiems savanoriams ar pacientams, šie skirtumai nelaikomi kliniškai reikšmingais.

Pacientai, kuriems sutrikusi kepenų veikla

Tiriant pacientus, kuriems buvo nesunkus kepenų veiklos sutrikimas (apibūdinamas kaip nustatyti du pakitę kepenų funkcijos tyrimų rodikliai prieš įtraukiant į tyrimą), reikšmingų AUC ir C_{max} rodiklių skirtumų lyginant su kontroline grupe nenustatyta. Tačiau pusinės eliminacijos laikas buvo reikšmingai padidėjęs maždaug 20 %.

Pacientai, kuriems sutrikusi inkstų veikla

Verteporfino farmakokinetikos tyrimų pacientams, kuriems sutrikusi inkstų veikla, neatlikta. Verteporfino ir jo metabolitų ekspresija pro inkstus yra nedidelė (<1 % suvartotos verteporfino dozės), todėl nesitikima, kad pacientams, kuriems sutrikusi inkstų veikla, būtų kliniškai reikšmingų verteporfino ekspozicijos pokyčių.

Etninės grupės ir rasės

Nustatyta, kad verteporfino farmakokinetinės savybės po 10 minučių 6 mg/m² kūno paviršiaus ploto dozės infuzijos yra panašios sveikiems baltaodžiams ir japonų kilmės vyrams.

Lyties įtaka

Skiriant rekomenduojamą dozę, lytis reikšmingai neįtakoja preparato farmakokinetinių savybių.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Toksinis vienkartinės ir kartotinių dozių poveikis

Farmakologinis fotodinaminio gydymo (PDT) verteporfinu veikimas gali sukelti ūminį ir nuo šviesos priklausantį toksinį verteporfino poveikį, kuriam būdingas nuo dozės priklausantis lokalizuotas giliųjų audinių pažeidimas. Skiriant kartotines verteporfino dozes be šviesos, nustatytas toksinis poveikis

daugiausia buvo susijęs su hemopoezinės sistemos sutrikimais. Tokio poveikio apimtis ir sunkumas buvo panašūs visuose atliktuose tyrimuose ir priklausė nuo vaisto dozės bei vartojimo trukmės.

Toksinis poveikis akims

Sveikiems triušiams ir beždžionėms nustatytas toksinio poveikio akims (ypatingai tinklainei ir gyslainei) intensyvumas koreliavo su vartoto vaistinio preparato doze, šviesos doze ir apšvietimo trukme. Toksinio poveikio tinklainei tyrimo su sveikais šunimis, kuriems į veną buvo leidžiama verteporfino, o akis veikė įprasta aplinkos šviesa, duomenys rodo, kad su gydymu susijusio toksinio poveikio akims nepasireiškė.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Vaikingoms žiurkėms skiriant 10 mg/kg kūno svorio verteporfino tirpalo paros dozę į veną (skaičiuojant pagal AUC_{inf} rodiklį žiurkių patelėms, ši dozė yra maždaug 40 kartų didesnė nei preparato ekspozicija žmogui, skiriant 6 mg/m² kūno paviršiaus ploto dozę), padidėjo anoftalmijos/mikroftalmijos pasireiškimo dažnis, o skiriant 25 mg/kg kūno svorio verteporfino paros dozę (skaičiuojant pagal AUC_{inf} rodiklį žiurkių patelėms, ši dozė yra maždaug 125 kartus didesnė nei preparato ekspozicija žmogui, skiriant 6 mg/m² kūno paviršiaus ploto dozę), padidėjo banguotų šonkaulių ir anoftalmijos/mikroftalmijos pasireiškimo dažnis. Teratogeninio poveikio nestebėta triušių, gavusių iki 10 mg/kg kūno svorio verteporfino dozę (skaičiuojant pagal kūno paviršiaus plotą, ši dozė yra maždaug 20 kartų didesnė nei preparato ekspozicija žmogui, skiriant 6 mg/m² kūno paviršiaus ploto dozę), vaisiams.

Žiurkėms skiriant iki 10 mg/kg kūno svorio verteporfino tirpalo paros dozę į veną, poveikio patinėlių ir patelių vaisingumui nepastebėta (skaičiuojant pagal AUC_{inf} rodiklį žiurkių patinėliams ir patelėms, ši dozė yra, atitinkamai, maždaug 60 kartų ir 40 kartų didesnė nei preparato ekspozicija žmogui, skiriant 6 mg/m² kūno paviršiaus ploto dozę).

Kancerogeninis poveikis

Kancerogeninio verteporfino poveikio tyrimų neatlikta.

Mutageninis poveikis

Atliekant įprastinių genotoksiškumo tyrimų seriją, verteporfinas nebuvo genotoksiškas veikiant ar neveikiant šviesai. Tačiau fotodinaminis gydymas (PDT) skatina reaktyvių deguonies atomų susidarymą, ir nustatyta, kad gali sukelti DNR pažeidimą, įskaitant DNR spiralės nutrūkimą, šarmams jautrių vietų susidarymą, DNR degradaciją ir DNR bei baltymų ryšius, dėl kurių gali pasireikšti chromosomų aberacijos, seserinių chromatidžių pasikeitimai ir mutacijos. Nėra žinoma, kaip galimas PDT naudojamų preparatų sukeltas DNR pažeidimas kelia riziką žmonėms.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Laktozės monohidratas
Kiaušinių fosfatidilglicerolis
Dimiristoilfosfatidilcholinai
Askorbilpalmitatas
Butilintas hidroksitoluenas (E321)

6.2 Nesuderinamumas

Visuotyne išskrenta į nuosėdas natrio chlorido tirpale. Nevartoti fiziologinio natrio chlorido tirpalo ar kitų parenterinių tirpalų.

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidaryto užantspauduoto flakono tinkamumo laikas

4 metai

Ištirpinto ir praskiesto preparato tinkamumo laikas

Nustatyta, kad paruoštas vartoti vaistas, laikomas 25 °C temperatūroje, esti chemiškai ir fiziškai stabilus 4 valandas. Mikrobiologiniu požiūriu, vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant. Jeigu vaistas iš karto nevartojamas, už paruošto preparato laikymo laiką ir sąlygas iki vartojimo atsako vartotojas. Paprastai tai neturi trukti ilgiau kaip 4 valandas, laikant 25 °C arba žemesnėje temperatūroje, saugoti nuo šviesos.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruošto ir praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

15 mg miltelių infuziniam tirpalui vienkartinio naudojimo stikliniame flakone (I tipo), užkimštame brombutilo kamščiu ir nuplėšiamu aliuminio dangteliu.

Pakuotėje yra 1 flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Visudyne ištirpinti 7,0 ml injekcinio vandens, kad gautųsi 7,5 ml 2,0 mg/ml tirpalo. Ištirpintas Visudyne yra nepermatomas tamsiai žalios spalvos tirpalas. Prieš vartojimą ištirpintą Visudyne rekomenduojama apžiūrėti, ar nėra nuosėdų ir ar nepakitusi spalva. Norint švirkšti 6 mg/m² kūno paviršiaus dozę (žr. 4.2 skyriuje), reikiamą Visudyne tirpalo kiekį skiesti 50 mg/ml (5 %) dekstrozės infuziniu tirpalu, kad gautųsi 30 ml galutinio tirpalo. Nevartokite natrio chlorido tirpalo (žr. 6.2 skyriuje). Rekomenduojama naudoti standartinius infuzinių sistemų filtrus su hidrofilinėmis membranomis (pvz., polietersulfono), kurių poros ne mažesnės kaip 1,2 µm.

Flakoną ir nesuvartotą ištirpintą tirpalą po vienkartinio vartojimo reikia sunaikinti.

Išsipykusią medžiagą reikia susemti ir iššluostyti drėgna skepetaitė. Saugoti, kad nepatektų į akis ir ant odos. Dirbant rekomenduojama mūvėti gumines pirštines ir dėvėti apsauginius akinius. Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Vokietija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/00/140/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2000 m. liepos 27 d.

Paskutinio perregistravimo data 2010 m. gegužės 05 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

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

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 23-24
17489 Greifswald
Vokietija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

Nereikia.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Visudyne 15 mg milteliai infuziniam tirpalui
Verteporfinum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename flakone yra 15 mg verteporfino. Po ištirpinimo 1 ml tirpalo yra 2 mg verteporfino. 7,5 ml tirpalo yra 15 mg verteporfino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Laktozės monohidratas, kiaušinių fosfatidilglicerolis, dimiristoilfosfatidilcholinai, askorbilpalmitatas, butilintas hidroksitoluenas (E321).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuziniam tirpalui

1 flakonas su milteliais.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Netirpinti natrio chlorido tirpale.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į veną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŲS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
Ištirpinto ir praskiesto vaisto laikymo sąlygas žr. pakuotės lapelyje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Po vienkartinio naudojimo flakonas ir bet kuri nesuvartoto paruošto tirpalo dalis turi būti sunaikinta laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/00/140/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Visudyne 15 mg milteliai infuziniam tirpalui
Verteporfinum
Leisti į veną

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

Viename flakone yra 15 mg verteporfino

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Visudyne 15 mg milteliai infuziniam tirpalui Verteporfinas (*Verteporfinum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš Jums skiriant vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Visudyne ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš pradedant gydymą Visudyne
3. Kaip vartojamas Visudyne
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Visudyne
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Visudyne ir kam jis vartojamas

Kas yra Visudyne

Visudyne sudėtyje yra veikliosios medžiagos verteporfino, kuris aktyvinamas lazerio šviesos vadinamojo fotodinaminio gydymo metu. Kai Jums skiriama Visudyne infuzija, vaistas kraujagyslėmis, įskaitant ir užpakalinėje akies dalyje esančias kraujagysles, pasiskirsto Jūsų kūne. Visudyne aktyvinamas, kai akis apšviečiama lazerio šviesa.

Kam vartojamas Visudyne

Visudyne vartojamas senatvinės tinklainės dėmės degeneracijos ir patologinės miopijos drėgnajai formai gydyti.

Sergant šiomis ligomis netenkama regos. Regos netekimą sukelia naujos kraujagyslės (gyslainės neovaskuliarizacija), kurios pažeidžia tinklainę (akies užpakalinę dalį išsklojančią šviesai jautrią membraną). Yra du gyslainės neovaskuliarizacijos tipai: klasikinė ir slaptoji gyslainės neovaskuliarizacija.

Visudyne dažniausiai skiriamas klasikinei gyslainės neovaskuliarizacijai gydyti senatvinės tinklainės dėmės degeneracija sergantiems suaugusiems ir taip pat visų tipų gyslainės neovaskuliarizacijai gydyti patologine miopija sergantiems suaugusiems.

2. Kas žinotina prieš pradedant gydymą Visudyne

Visudyne skirti negalima

- jeigu yra **alergija** verteporfinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu sergate **porfirija** (reta būkle, dėl kurios gali padidėti jautrumas šviesai);
- jeigu Jums yra bet kokių sunkių **kepenų veiklos sutrikimų**.

Jei bet kuri iš šių sąlygų Jums tinka, **pasakykite gydytojui. Šiais atvejais Jums negalima skirti Visudyne.**

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdant gydymą Visudyne

- **Jeigu gydantis ar po gydymo atsiranda su infuzija susijusių kokių nors sutrikimų ar reiškinių**, pavyzdžiui, krūtinės skausmas, sustiprėjęs prakaitavimas, galvos svaigimas, bėrimas, dusulys, karščio pylimas, nereguliarus širdies susitraukimų ritmas ar traukuliai, iš karto pasakykite gydytojui arba medicinos slaugytojai, nes gali prireikti infuziją nutraukti ir skubiai pradėti tinkamą gydymą. Staigus sąmonės praradimas taip pat gali būti susijęs su infuzija.
- **Jeigu sergate kokia nors kepenų liga ar yra tulžies latakų nepraeinamumas**, pasakykite gydytojui prieš pradėdami gydymą Visudyne.
- **Jeigu atliekant infuziją Visudyne patenka už venos ribų**, ypač jei pažeista vieta neapsaugota nuo šviesos, gali prasidėti vietos, į kurią pateko vaisto, skausmas, tinimas, atsirasti pūslių, pakisti tos vietos odos spalva. Jei taip atsitinka, infuziją būtina nutraukti, ant odos dėti šaltą kompresą ir kruopščiai saugoti nuo šviesos, kol odos spalva vėl pasidarys normali. Jums gali prireikti skausmą malšinančių vaistų.
- **Po infuzijos 48 valandas Jūs būsite jautrus ryškiai šviesai**. Tuo laikotarpiu saugokitės tiesioginių saulės spindulių, ryškios patalpų šviesos, pvz., soliariumų, ryškios halogenų šviesos, didelio galingumo šviesos, naudojamos chirurgų ar stomatologų, arba medicinos prietaisų, pvz., pulsinių oksimetų (naudojamų deguonies kiekiui kraujyje matuoti), spinduliuojamos šviesos. Jeigu Jums reikia išeiti į lauką per pirmąsias 48 valandas po gydymo (dienos metu), turite apsaugoti odą ir akis apsauginiais drabužiais ir tamsiais akiniais nuo saulės. Apsauginiai kremai nuo saulės neefektyvūs. Normali patalpų šviesa yra saugi.
- **Nebūkite tamsoje**, nes normali patalpų šviesa padės Jūsų organizmui greičiau išskirti Visudyne.
- **Jeigu po gydymo Jums yra akių sutrikimų**, pavyzdžiui, regos netekimas, pasakykite gydytojui.

Kiti vaistai ir Visudyne

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, slaugytojui arba vaistininkui.

Pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate kurį nors iš šių minėtų vaistų, kadangi gali padidėti Jūsų jautrumas šviesai:

- tetraciklinų ar sulfonamidų (vartojamų bakterinėms infekcijoms gydyti),
- fenotiazinų (vartojamų psichikos sutrikimams arba pykinimui ir vėmimui gydyti),
- sulfanilslapalo darinių (vartojamų diabetui gydyti),
- cukraus kiekiui kraujyje mažinti vartojamų vaistų,
- tiazidų grupės diuretikų (vartojamų padidėjusiam kraujospūdžiui mažinti),
- grizeofulvino (vartojamo grybelinei infekcijai gydyti),
- kalcio kanalų blokatorių (vartojamų aukšto kraujospūdžio gydymui, krūtinės anginai ir sutrikusiam širdies ritmui),
- antioksidantų, tokių kaip beta-karotino ar vaistų, kurie gali pašalinti ar nukenksminti laisvuosius radikalus (tokių kaip dimetilsulfoksido (DMSO), formiato, manitolio ir alkoholio),
- vazodilatatorių (vartojamų atpalaiduoti kraujagyslių sienelių lygiuosius raumenis ir tokiu būdu praplėsti kraujagysles),
- arba, jei šiuo metu atliekama radioterapija.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

- Yra labai mažai patirties apie Visudyne vartojimą nėščiosioms. Svarbu, kad pasakytumėte gydytojui, jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti. Visudyne turėtų būti skiriamas tik tuomet, jei Jūsų gydytojas mano, kad tai būtina.
- Nedidelis verteporfino kiekis patenka į žindyvių pieną. Pasakykite gydytojui, jeigu žindote kūdikį. Gydytojas nuspręs, ar Jums reikia skirti Visudyne. Jei Jums skiriama Visudyne, rekomenduojama nežindyti kūdikio 48 valandas po vaisto vartojimo.

Prieš vartodama bet kokį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Po gydymo Visudyne Jums gali būti kai kurių regos sutrikimų, pavyzdžiui, nenormalus ar susilpnėjęs regėjimas, kurie gali būti laikini. Jeigu taip yra, nevairuokite arba nevaldykite įrenginių arba mechanizmų, kol rega nepagerės.

Visudyne sudėtyje yra maži kiekiai butilinto hidroksitolueno (E 321)

Ši medžiaga dirgina akį, odą ir gleivinę. **Tiesioginio kontakto su Visudyne vietą būtina kruopščiai nuplauti vandeniu.**

3. Kaip vartojamas Visudyne

Gydymas Visudyne yra dviejų etapų procesas.

- Iš pradžių Jūsų gydytojas ar vaistininkas paruoš Visudyne infuzinį tirpalą. Gydytojas arba medicinos slaugytoja sušvirkš Jums vaistą į veną lašiniu būdu (intravenine infuzija).
- Antrasis etapas yra Visudyne aktyvinimas akyje po 15 minučių nuo infuzijos pradžios. Gydytojas ant Jūsų akies uždės specialų kontaktinį lęšį ir gydymui naudos specialų lazerį. Per 83 sekundes gausite reikiamą lazerio dozę Visudyne aktyvinti. Šiuo laikotarpiu privalote laikytis gydytojo nurodymų ir nejudinti akies.

Jei reikia, gydymą Visudyne galima kartoti kas 3 mėnesius, iki 4 kartų per metus.

Vartojimas vaikams

Visudyne skirtas tik suaugusiems gydyti, jis nėra skirtas vartoti vaikams.

Ką daryti suleidus per didelę Visudyne dozę?

Perdozavus Visudyne, pailgėja jautrumo šviesai laikotarpis, todėl gali tekti ilgiau nei 48 valandas laikytis 2 skyriuje nurodytų atsargumo priemonių. Gydytojas pakonsultuos Jus.

Visudyne ir šviesos perdozavimas gydytoje akyje gali sukelti ryškų regėjimo susilpnėjimą.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Kai kurie šalutiniai poveikiai gali būti sunkūs:

Dažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 asmeniui iš 10)

- **Akių sutrikimai:** ryškiai pablogėjęs regėjimas (4 eilutėmis ar daugiau per septynias dienas po gydymo), gydytos akies regos sutrikimai, pavyzdžiui, neryškus, miglotas ar neaiškus matymas, šviesos blyksniai, pablogėjusi rega ir pakitęs regėjimo akiplotis (pvz., matomi pilki ar juodi šešėliai, akipločio defektai ar juodos dėmės).
- **Bendrieji sutrikimai:** padidėjusio jautrumo (alerginės reakcijos), alpimas (nualpimas), galvos skausmas, svaigulys, dusulys.

Nedažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 asmeniui iš 100)

- **Akių sutrikimai:** gydytos akies tinklainės ar stiklakūnio (skaidrios į gelį panašios medžiagos, kuri užpildo akies obuolį už lęšio) kraujosruva, tinimas ar skysčių susilaikymas tinklainėje ir tinklainės atšoka.
- **Infuzijos vietos šalutiniai reiškiniai:** kaip ir atliekant kitas injekcijas, kai kuriems pacientams kraujavo iš infuzijos vietos, pakito odos spalva ir pasireiškė padidėjęs jautrumas. Jeigu taip

atsitiktų Jums, tuomet būtų padidėjęs tos odos vietos jautrumas šviesai tol, kol išnyktų žalia spalva.

- **Bendrieji sutrikimai:** išbėrimas, dilgėlinė, niežulys.

Reti (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 asmeniui iš 1 000)

- **Akių sutrikimai:** gydytos akies tinklainės ar gyslainės (kraujagyslinio akies dangalo) kraujotakos išnykimas.
- **Bendrieji sutrikimai:** bloga savijauta.

Šalutiniai reiškiniai, kurių dažnis nežinomas (dažnis negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)

- **Akių sutrikimai:** spalvotojo tinklainės sluoksnio įplyšimas, geltonosios dėmės patinimas ar skysčių susilaikymas joje.
- **Bendrieji sutrikimai:** pranešta apie pasireiškusias vazovagelines (alpimas), prakaitavimas, karščio pylimas bei pakitę kraujospūdį. Retais atvejais vazovagalinės ir padidėjusio jautrumo reakcijos gali būti sunkios ir sukelti traukulius.
- Gauta pranešimų apie įvykusį **miokardo infarktą** (ypatingai tiems pacientams, kurie anksčiau sirgo širdies liga), kuris kartais pasireiškė per 48 valandas po gydymo Visudyne. Jeigu įtariate, kad įvyko miokardo infarktas, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.
- **Lokaluota odos audinių mirtis (nekrozė).**

Jeigu Jums pasireiškė bet kuris iš anksčiau nurodytų šalutinių poveikių, **nedelsdami pasakykite gydytojui.**

Kitas šalutinis poveikis:

Dažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 asmeniui iš 10)

- **Infuzijos vietos šalutinis poveikis:** kaip ir atliekant kitas injekcijas, kai kuriems pacientams pasireiškė skausmas, tinimas, uždegimas ir infuzijos vietos šlapiavimas.
- **Bendrieji sutrikimai:** šleikštulys (pykinimas), į nudegimą nuo saulės panašios reakcijos, nuovargis, su infuzija susijusios reakcijos, dažniausiai pasireiškiančios krūtinės arba nugaros skausmu; padidėjęs cholesterolio kiekis.

Nedažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 asmeniui iš 100)

- **Bendrieji sutrikimai:** skausmas, padidėjęs kraujospūdis, sustiprėjęs jautrumas ir karščiavimas.

Šalutinis poveikis, kurio dažnis nežinomas (dažnis negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)

- **Infuzijos vietos šalutinis poveikis:** kaip ir atliekant kitas injekcijas, kai kuriems pacientams susidarė pūslių.
- **Bendrieji sutrikimai:** pakitęs širdies susitraukimų dažnis. Gali būti su infuzija susijusių reakcijų, kuris gali plisti į kitas sritis, pavyzdžiui, į dubenį, pečius, krūtinės ląstą ar kitur.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, slaugytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai **naudodamiesi V priede** nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Visudyne

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir flakono po „Tinka iki“ arba po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Nustatyta, kad paruoštas vartoti vaistas, laikomas 25 °C temperatūroje, esti chemiškai ir fiziškai stabilus 4 valandas. Mikrobiologiniu požiūriu, vaistą reikia vartoti nedelsiant. Jeigu vaistas iš karto nevartojamas, už paruošto preparato laikymo laiką ir sąlygas iki vartojimo atsako vartotojas. Paprastai tai neturi trukti ilgiau kaip 4 valandas, laikant 25 °C arba žemesnėje temperatūroje, saugoti nuo šviesos.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Visudynes sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra verteporfinas. Viename flakone yra 15 mg verteporfino. Po ištirpinimo 1 ml tirpalo yra 2 mg verteporfino. 7,5 ml tirpalo yra 15 mg verteporfino.
- Pagalbinės medžiagos yra dimiristoilfosfatidilcholinai, kiaušinių fosfatidilglicerolis, askorbilpalmitatas, butilintas hidroksitoluenas (E321) ir laktozės monohidratas.

Visudynes išvaizda ir kiekis pakuotėje

Visudynes – tai tamsiai žalios-juodos spalvos milteliai, tiekiami skaidraus stiklo flakonuose. Prieš vartojimą miltelius ištirpinti vandenyje, kad susidarytų nepermatomas tamsiai žalias tirpalas.

Visudynes tiekiamas pakuotėse, kuriose yra 1 flakonas su milteliais.

Registruotojas

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Vokietija

Gamintojas

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

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 23-24
17489 Greifswald
Vokietija

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Visudyne ištirpinti 7,0 ml injekcinio vandens, kad gautųsi 7,5 ml 2,0 mg/ml tirpalo. Ištirpintas Visudyne yra nepermatomas tamsiai žalios spalvos tirpalas. Prieš vartojimą ištirpintą Visudyne rekomenduojama apžiūrėti, ar nėra nuosėdų ir ar nepakitusi spalva. Norint švirkšti 6 mg/m² kūno paviršiaus dozę (gydymui rekomenduojama dozė), reikiamą Visudyne tirpalo kiekį skiesti 50 mg/ml (5 %) dekstrozės infuziniu tirpalu, kad gautųsi 30 ml galutinio tirpalo. Nevartokite natrio chlorido tirpalo. Rekomenduojama naudoti standartinius infuzinių sistemų filtrus su hidrofilinėmis membranomis (pvz., polietersulfono), kurių poros ne mažesnės kaip 1,2 µm.

Laikymo sąlygas žr. pakuotės lapelio 5 skyriuje.

Flakoną ir nesuvartotą tirpalą po vienkartinio vartojimo reikia sunaikinti.

Išsipykusią medžiagą reikia susemti ir iššluostyti drėgna šluota. Saugoti, kad nepatektų į akis ir ant odos. Dirbant rekomenduojama dėvėti gumines pirštines ir dėvėti apsauginius akinius. Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.